ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ

ΤΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΚΑΙ Η ΓΗΡΑΝΣΗ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: Σκουρολιάκου Μαρία

ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: Κακαβελάκη Χριστίνα

Α.Μ.: 20066

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ

ΤΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΚΑΙ Η ΓΗΡΑΝΣΗ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: Σκουρολιάκου Μαρία

ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: Κακαβελάκη Χριστίνα

Α.Μ.: 20066

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ πολύ την καθηγήτριά μου κυρία Σκουρολιάκου Μαρία, για τις πολύτιμες συμβουλές της και την άριστη συνεργασία που είχαμε κατά τη χρονική διάρκεια διεκπερέωσης της εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ..... i-xxiii
ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... 1

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^{ο}: ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ 3

1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ..... 3

1.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ..... 4

1.2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... 4
1.2.2 ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ..... 5
I. Βασική ή μητρική στιβάδα..... 5
II. Μαλπιγιανή ή ακανθωτή στιβάδα..... 5
III. Κοκκώδης στιβάδα..... 6
IV. Κεράτινη στιβάδα..... 7
1.2.3 ΒΑΣΙΚΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ..... 8
1.2.4 ΧΟΡΙΟ Ή ΚΥΡΙΩΣ ΔΕΡΜΑ..... 9
1.2.5 ΥΠΟΔΕΡΜΑ..... 10
1.2.6 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ..... 10
I. Προασπιστική λειτουργία..... 10
II. Θερμορυθμιστική λειτουργία..... 11
III. Το δέρμα ως αισθητήριο όργανο..... 12
IV. Μεταβολικές λειτουργίες..... 12
V. Απεκκριτική και απορροφητική λειτουργία του δέρματος..... 14
VI. Ανοσοποιητική λειτουργία του δέρματος..... 15
VII. Κερατινοποίηση..... 15
VIII. Μελανινογένεση..... 16

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^{ο}: ΘΕΩΡΙΕΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ 17

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... 17

2.2 ΘΕΩΡΙΕΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ..... 19

2.2.1 Η θεωρία της συσσώρευσης μεταλλάξεων..... 21
2.2.2 Η θεωρία του αναλώσιμου σώματος..... 22
2.2.3 Η θεωρία ανταγωνισμού των πολλαπλών φαινοτύπων..... 23
2.2.4 Περιορισμός θερμίδων και εξελικτικές θεωρίες γήρανσης..... 24

2.3 ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΘΕΩΡΙΕΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ 27

2.3.1 Οξειδωτική καταστροφή..... 29
2.3.2 Γονιδιακή αστάθεια..... 31
2.3.3 Ριβοσωμικό DNA..... 31
2.3.4 WRN DNA Ελικάση..... 33
2.3.5 Τελομερή..... 36
2.3.6 Μιτοχονδριακό DNA..... 37
2.3.7 Γενετικός προγραμματισμός..... 39
2.3.8 Κυτταρικός θάνατος..... 40
2.3.9 Συστηματικός έλεγχος γήρανσης..... 42

2.4 ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΘΕΩΡΙΕΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ 44

2.4.1 Κυτταρική γήρανση / Θεωρία των τελομερών..... 45
2.4.2 Θεωρία των ελευθέρων ριζών..... 48

I. ΚΥΡΙΟΤΕΡΟΙ ΤΥΠΟΙ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ..... 50
- Αντιδρώντα είδη οξυγόνου..... 50
- Αντιδρώντα είδη αζώτου..... 50
- Μεταβατικά μέταλλα..... 51

II. ΚΥΡΙΕΣ ΠΗΓΕΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ..... 52
- Μιτοχόνδρια..... 52
- Ένζυμα του κυτοχρώματος P-450..... 52
- Υπεροξειδιοσώματα (από μιτοχόνδρια)..... 53
- NADPH οξειδάσες..... 53

ΣΤΟΧΟΙ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ

II. ΡΙΖΩΝ..... 54
- Νουκλεϊκά οξέα..... 54
- **Πρωτεΐνες**..... 54

.....

- Λιπίδια..... 55
- Μέταλλα..... 55

IV. ΦΥΣΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΩΝ ROS..... 56

- Ανάπτυξη και διαφοροποίηση..... 56
- Συσσώρευση αιμοπεταλίων..... 56
- Φαγοκυττάρωση..... 57
- Απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος)..... 57
- Όγκοι..... 60

V. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΣΤΗΝ ΓΗΡΑΝΣΗ ΚΑΙ ΤΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ..... 61

- Κακοήθεις ασθένειες..... 62
- Σακχαρώδης διαβήτης..... 62
- Αθηροσκλήρυνση..... 63

VI. ΑΠΟΤΟΞΙΝΩΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ 63

Α. ΤΟ ΑΜΥΝΤΙΚΟ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ..... 63

Α1. Αντιοξειδωτικά ένζυμα..... 64

- Καταλάση..... 64
- Υπεροξειδάσες και ρεδουκτάσες της γλουταθειόνης..... 65
- Υπεροξειδική δισμουτάση..... 66
- Οικογένεια θειορεδοξίνης..... 67
- Αντιοξειδωτική συνεργασία και αναγέννηση ανηγμένων συμπαραγόντων..... 68

Α2. Τα αντιοξειδωτικά διάσπασης της αλυσίδας..... 70

- Λιπαρής φάσης αντιοξειδωτικά διάσπασης της αλυσίδας..... 71
- Υδατική φάση αντιοξειδωτικών διάσπασης της αλυσίδας..... 73
- Αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στα αντιοξειδωτικά διάσπασης της αλυσίδας..... 76

Α3. Μεταβατικά μέταλλα προσδεδεμένα σε πρωτεΐνες..... 77

Β. ΤΟ ΗΠΑΡ ΩΣ ΜΕΣΟ ΑΠΟΤΟΞΙΝΩΣΗΣ..... 77

Β1. Φιλτράρισμα του αίματος..... 78

B2. Σύνθεση και έκκριση της χολής..... 78
B3. Ενζυμική αποσυναρμολόγηση των χημικών επιβλαβών ουσιών 78
- Φάση I..... 79
- Φάση II..... 80

2.5 ΘΕΩΡΙΕΣ ΒΑΣΙΣΜΕΝΕΣ ΣΤΗ ΓΗΡΑΝΣΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ..... 82

2.5.1 Νευροενδοκρινική θεωρία..... 83
2.5.2 Ανοσο-Νευροενδοκρινική θεωρία..... 86
2.5.3 Θερμιδικός περιορισμός..... 88

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^{ο} : ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ 90

3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... 90
ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ..... 91

3.2 ΕΓΓΕΝΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗ..... 92

3.2.1 Μηχανισμοί κυτταρικής γήρανσης..... 94
3.2.2 Οξειδωτική καταστροφή..... 96

Πήγες ελευθέρων ριζών..... 96
II. Πιθανοί στόχοι οξειδωτικής καταστροφής στο δέρμα και δραστηριότητα κάποιων μεταβολιτών του οξυγόνου..... 98

3.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΞΩΓΕΝΟΥΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ..... 99

3.3.1 Αλλαγές στο συνδετικό ιστό..... 100
3.3.2 Μεταλλοπρωτεάσες της θεμελείου ουσίας και φωτογήρανση..... 102
3.3.3 Ενδείξεις μετατροπής του γενετικού κώδικα..... 103
3.3.4 Επιδιόρθωση του χορίου..... 104

3.4 ΑΜΥΝΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ..... 105

3.4.1 Φραγμός του δέρματος..... 106

3.4.2 Φυσικός ενυδατικός παράγοντας NMF..... 106
3.4.3 Όξινος μανδύας..... 106
3.4.4 Το αμυντικό αντιοξειδωτικό σύστημα του δέρματος..... 107

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο: ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ 111

4.1 ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΡΥΤΙΔΕΣ..... 111

4.1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... 111
4.1.2 ΠΡΟΦΙΛΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ..... 112
I. Μηχανική προφιλομετρία..... 112
II. Οπτική μέτρηση του προφίλ του δέρματος..... 113
III. Ανάλυση ανίχνευσης με Laser..... 114
IV. Προφιλομέτρηση μετάδοσης..... 116
V. Προφιλομέτρηση παρεμβαλλόμενης παρυφής..... 117
4.1.3 ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ..... 117
I. Ανάλυση ειδώλου..... 117
II. Ανάλυση γκρι επιπέδου..... 119
4.1.4 ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΑΡΩΣΗΣ ΜΕ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΟ..... 120
4.1.5 ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΝΕΣΤΙΑΚΩΝ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΩΝ..... 120
4.1.6 ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ..... 121
I. Ανάλυση διακοπτόμενου φωτός..... 121
II. Δικτυωτή προβολή ανάλυσης..... 123
4.1.7 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ..... 124

4.2 ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ..... 124

4.2.1 Μη επεμβατική μέθοδος μέτρησης της οξειδωτικής κατάστασης του δέρματος..... 125
4.2.2 Μη επεμβατικός προσδιορισμός των αντιοξειδωτικών μικρού μοριακού βάρους στο δέρμα..... 127
4.2.3 Raman Spectroscopy: in vivo μέθοδος μέτρησης των καροτενοϊδών του δέρματος..... 129

4.2.4 Electron Paramagnetic Resonance (παραμαγνητική αντήχηση των ηλεκτρονίων).. 131

4.3 ΑΝΟΣΟΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ..... 132

4.4 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΠΟΣΟΣΤΟΥ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ..... 133

4.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΦΩΤΟΓΗΡΑΝΣΗΣ..... 133

4.5.1 Κλινική και φωτογραφική βαθμολόγηση..... 134

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^{ο}: ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ 138

5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ: ΟΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ..... 138

5.2 ΟΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ..... 141

5.2.1 ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ..... 141
5.2.2 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΩΝ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΩΝ..... 142
Α. Βιοχημεία..... 142
5.2.3 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΘΕΙΙΚΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ..... 143
Α. Βιοχημεία..... 143
5.2.4 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΛΕΙΦΑΤΙΚΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ..... 145
Α. Βιοχημεία..... 145
5.2.5 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗΣ..... 146
Α. Βιοχημεία..... 146
5.2.6 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΞΕΙΔΩΜΕΝΗΣ ΤΥΡΟΣΙΝΗΣ..... 147
Α. Βιοχημεία..... 147
5.2.7 ΕΓΚΥΡΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΤΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ..... 149
5.2.8 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΑΠΟ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ..... 150
5.2.9 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ..... 152

5.3 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ..... 153

5.3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ..... 153
5.3.2 ΜΑΛΟΝΔΙΑΛΔΕΫΔΕΣ..... 154
Α. Μέθοδοι μέτρησης..... 154
5.3.3 ΣΥΖΥΓΗ ΔΙΕΝΙΑ..... 155
Α. Μέθοδοι μέτρησης..... 155
5.3.4 ΦΑΣΗ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗΣ ΤΗΣ LDL..... 156
Α. Μέθοδοι μέτρησης..... 156
5.3.5 ΥΔΡΟΚΑΡΒΟΝΙΚΑ ΑΕΡΙΑ..... 156
Α. Βιοχημεία..... 156
5.3.6 ΛΙΠΟΦΟΥΣΚΙΝΗ..... 157
Α. Βιοχημεία..... 157
5.3.7 ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΙΑ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ..... 157
Α. Βιοχημεία..... 157
5.3.8 ΙΣΟΠΡΟΣΤΑΝΕΣ..... 158
Α. Βιοχημεία..... 158
5.3.9 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΑΠΟ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ..... 159
5.3.10 Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΣΤΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ..... 162

5.4 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΟΥ DNA..... 163

5.4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... 163
5.4.2 ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΤΟΥ ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΟΥ DNA..... 164
5.4.3 ΤΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΩΣ ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΕΣ ΙΣΤΟΙ..... 165
5.4.4 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ DNA ΜΕ ΤΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ COMET... 165
Α. Αρχή μεθόδου..... 165
5.4.5 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΟΞΕΙΔΩΜΕΝΩΝ ΒΑΣΕΩΝ ΤΟΥ DNA ΜΕ HPLC..... 166
Α. Αρχή μεθόδου..... 166
5.4.6 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΟΞΕΙΔΩΜΕΝΩΝ ΒΑΣΕΩΝ ΤΟΥ DNA ΜΕ GC-MS..... 166
Α. Βιοχημεία της 8-οξογουανίνης, της αδενίνης και των fapy παράγωγων..... 166
5.4.7 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΟΞΕΙΔΩΜΕΝΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΤΗΣ ΓΟΥΑΝΙΝΗΣ ΣΤΑ 167

ΟΥΡΑ.....
Α. Αρχή μεθόδου..... 167
5.4.8 ΑΝΟΣΟΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ..... 167
Α. Αρχή μεθόδου..... 167
5.4.9 ΕΓΚΥΡΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ ΤΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΟΥ DNA..... 168
Α. Η Oxo-dGuo του DNA των λεμφοκυττάρων..... 168
Β. Μετρήσεις στα ούρα..... 169
5.4.10 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΤΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΟΥ DNA ΑΠΟ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ..... 169

5.5 ΟΛΙΚΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ..... 170

5.5.1 ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ..... 170
5.5.2 ΟΡΟΛΟΓΙΑ..... 171
5.5.3 ΕΓΚΥΡΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ ΤΩΝ ΑΜΕΣΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΤΩΝ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ..... 171
5.5.4 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ/ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΑΠΟ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ..... 172

5.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ..... 172

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^{Ο}:ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΓΗΡΑΝΣΗ 175

6.1 ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ..... 175

6.1.1 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Α (ΡΕΤΙΝΟΛΗ)
I. Γενική περιγραφή..... 175
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 175
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 176
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 176
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 176
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 176
VII. Διαλυτότητα..... 177
6.1.2 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β1 (ΘΕΙΑΜΙΝΗ)

I. Γενική περιγραφή..... 177
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 178
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 180
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 180
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 180
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 180
VII. Διαλυτότητα..... 180
6.1.3 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β12 (ΚΥΑΝΟΚΟΒΑΛΑΜΙΝΗ)
I. Γενική περιγραφή..... 181
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 181
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 182
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 183
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 183
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 183
VII. Διαλυτότητα..... 183
6.1.4 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β2 (ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗ)
I. Γενική περιγραφή..... 183
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 184
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 185
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 186
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 186
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 186
VII. Διαλυτότητα..... 186
6.1.5 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β3 (ΝΙΑΣΙΝΗ, ΝΙΑΣΙΝΑΜΙΔΙΟ, ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ, ΝΙΚΟΤΙΝΑΜΙΔΙΟ)
I. Γενική περιγραφή..... 186
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 187
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 188
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 189
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 189
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 189
VII. Διαλυτότητα..... 189
6.1.6 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β5 (ΠΑΝΤΟΘΕΝΙΚΟ ΟΞΥ, ΠΑΝΤΟΘΕΝΙΚΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ, ΠΑΝΘΕΝΟΛΗ)
I. Γενική περιγραφή..... 189
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 190
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 191

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 191
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 191
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 192
VII. Διαλυτότητα..... 192

6.1.7 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β6 (ΠΥΡΙΔΟΞΙΝΗ)

I. Γενική περιγραφή..... 192
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 192
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 194
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 194
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 194
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 194
VII. Διαλυτότητα..... 194

6.1.8 ΦΟΛΙΚΟ ΟΞΥ (FOLACIN, FOLATE)

I. Γενική περιγραφή..... 195
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 195
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 197
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 197
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 197
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 197
VII. Διαλυτότητα..... 198

6.1.9 ΙΝΟΣΙΤΟΛΗ

I. Γενική περιγραφή..... 198
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 198
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 198
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 199
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 199
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 199

6.1.10 PABA (ΠΑΡΑ-ΑΜΙΝΟ-ΒΕΝΖΟΪΚΟ ΟΞΥ)

I. Γενική περιγραφή..... 199
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 199
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 199
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 200
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 200
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 200
VII. Διαλυτότητα..... 200

6.1.11 ΒΙΤΑΜΙΝΗ C (ΑΣΚΟΡΒΙΚΟ ΟΞΥ)

I. Γενική περιγραφή..... 200
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 200

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 202
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 202
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 203
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 203
VII. Διαλυτότητα..... 203

6.1.12 ΠΑΛΜΙΤΙΚΟ ΑΣΚΟΡΒΥΛΙΟ

I. Γενική περιγραφή..... 203
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 203
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 204
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 204
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 204
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 204
VII. Διαλυτότητα..... 204

6.1.13 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D (ΕΡΓΟΚΑΛΣΙΦΕΡΟΛΗ)

I. Γενική περιγραφή..... 204
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 204
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 206
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 206
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 207
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 207
VII. Διαλυτότητα..... 207

6.1.14 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε (ΤΟΚΟΦΕΡΟΛΗ)

I. Γενική περιγραφή..... 207
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 207
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 208
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 209
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 209
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 209
VII. Διαλυτότητα..... 209

6.1.15 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Κ (PHYLLOQNINONE)

I. Γενική περιγραφή..... 209
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 210
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 210
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 210
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 210
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 210
VII. Διαλυτότητα..... 210

6.2 ΑΜΙΝΟΞΕΑ..... 211

6.2.1 ΑΚΕΤΥΛ L-ΚΑΡΝΙΤΙΝΗ

I. Γενική περιγραφή..... 211
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 211
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 212
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 212
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 212
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 212

6.2.2 ΑΡΓΙΝΙΝΗ

I. Γενική περιγραφή..... 213
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 213
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 214
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 214
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 214
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 214

6.2.3 ΑΜΙΝΟΞΕΑ ΔΙΑΚΛΑΔΙΣΜΕΝΗΣ ΑΛΥΣΙΔΑΣ ΛΕΥΚΙΝΗ/ ΙΣΟΛΕΥΚΙΝΗ/ΒΑΛΙΝΗ

I. Γενική περιγραφή..... 215
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 215
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 215
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 216
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 216
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 216

6.2.4 ΚΥΣΤΕΪΝΗ, Ν-ΑΚΕΤΥΛΟ-ΚΥΣΤΕΙΝΗ

I. Γενική περιγραφή..... 216
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 216
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 218
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 219
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 219
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 219

6.2.5 Γ-ΑΜΙΝΟΒΟΥΤΥΡΙΚΟ ΟΞΥ (GABA)

I. Γενική περιγραφή..... 219
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 220
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 220
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 220
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 220
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 220

6.2.6 ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΟ ΟΞΥ (ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΟ ΑΛΑΣ)

I. Γενική περιγραφή..... 221
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 221
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 221
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 221
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 222
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 222

6.2.7 ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΗ

I. Γενική περιγραφή..... 223
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 223
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 223
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 223
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 223
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 224

6.2.8 ΓΛΟΥΤΑΘΕΙΟΝΗ

I. Γενική περιγραφή..... 224
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 224
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 225
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 225
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 227
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 227

6.2.9 ΓΛΥΚΙΝΗ

I. Γενική περιγραφή..... 227
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 227
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 229
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 229
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 229
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 229

6.2.10 ΙΣΤΙΔΙΝΗ

I. Γενική περιγραφή..... 229
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 230
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 230
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 230
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 230
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 230

6.2.11 ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗ

I. Γενική περιγραφή..... 231
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 231

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 233
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 233
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 233
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 233
6.2.12 ΛΥΣΙΝΗ
I. Γενική περιγραφή..... 233
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 233
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 234
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 234
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 234
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 234
6.2.13 ΜΕΘΕΙΟΝΙΝΗ
I. Γενική περιγραφή..... 234
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 235
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 236
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 236
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 236
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 236
6.2.14 ΦΑΙΝΥΛΑΛΑΝΙΝΗ
I. Γενική περιγραφή..... 237
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 237
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 237
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 238
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 238
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 238
6.2.15 SAME (S-ΑΔΕΝΟΣΥΛΟ-L-ΜΕΘΕΙΟΝΙΝΗ, S- ΑΔΕΝΟΣΥΛΟΜΕΘΕΙΟΝΙΝΗ)
I. Γενική περιγραφή..... 239
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 239
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 240
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 240
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 240
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 240
6.2.16 ΣΕΡΙΝΗ
I. Γενική περιγραφή..... 241
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 241
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 242
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 242
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 242

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 242
6.2.17 ΤΑΥΡΙΝΗ
I. Γενική περιγραφή..... 242
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 242
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 244
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 245
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 245
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 245
6.2.18 ΘΡΕΟΝΙΝΗ
I. Γενική περιγραφή..... 245
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 245
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 246
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 246
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 246
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 246
6.2.19 ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗ
I. Γενική περιγραφή..... 246
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 246
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 246
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 247
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 247
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 247
6.2.20 5 ΥΔΡΟΞΥΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗ (5-HTP)
I. Γενική περιγραφή..... 247
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 247
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 247
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 248
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 248
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 248
6.2.21 ΤΡΙΜΕΘΥΛΟΓΛΥΚΙΝΗ (TMG, BETAINE)
I. Γενική περιγραφή..... 248
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 248
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 249
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 249
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 249
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 250
6.2.22 ΤΥΡΟΣΙΝΗ
I. Γενική περιγραφή..... 250

II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 250
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 250
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 251
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 251
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 251

6.3 ΜΕΤΑΛΛΑ..... 252

6.3.1 ΒΟΡΙΟ

I. Γενική περιγραφή..... 252
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 252
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 252
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 252
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 253
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 253
VII. Διαλυτότητα..... 253

6.3.2 ΑΣΒΕΣΤΙΟ

I. Γενική περιγραφή..... 253
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 254
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 254
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 254
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 254
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 255
VII. Διαλυτότητα..... 255

6.3.3 ΧΛΩΡΙΟ

I. Γενική περιγραφή..... 255
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 255
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 255
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 255
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 256
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 256
VII. Διαλυτότητα..... 256

6.3.4 ΧΡΩΜΙΟ

I. Γενική περιγραφή..... 256
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 256
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 257
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 258
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 258

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 258
VII. Διαλυτότητα……... 258

6.3.5 ΙΩΔΙΟ

I. Γενική περιγραφή..... 258
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 258
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 259
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 259
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 259
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 259
VII. Διαλυτότητα……... 259

6.3.6 ΧΑΛΚΟΣ

I. Γενική περιγραφή..... 260
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 260
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 261
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 261
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 261
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 262
VII. Διαλυτότητα……... 262

6.3.7 ΦΘΟΡΙΟ

I. Γενική περιγραφή..... 262
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 262
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 262
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 262
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 262
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 262
VII. Διαλυτότητα……... 262

6.3.8 ΣΙΔΗΡΟΣ

I. Γενική περιγραφή..... 263
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 263
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 265
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 265
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 265
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 266
VII. Διαλυτότητα……... 266

6.3.9 ΜΑΓΝΗΣΙΟ

I. Γενική περιγραφή..... 266
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 266

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 267
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 267
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 267
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 267
VII. Διαλυτότητα..... 267

6.3.10 ΜΑΓΓΑΝΙΟ

I. Γενική περιγραφή..... 267
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 268
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 268
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 268
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 268
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 269
VII. Διαλυτότητα..... 269

6.3.11 ΜΟΛΥΒΔΑΙΝΙΟ

I. Γενική περιγραφή..... 269
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 269
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 270
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 270
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 270
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 270
VII. Διαλυτότητα..... 270

6.3.12 ΦΩΣΦΟΡΟΣ

I. Γενική περιγραφή..... 271
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 271
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 271
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 271
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 271
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 272
VII. Διαλυτότητα..... 272

6.3.13 ΚΑΛΙΟ

I. Γενική περιγραφή..... 272
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 272
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 272
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 273
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 273
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 273
VII. Διαλυτότητα..... 273

6.3.14 ΣΕΛΗΝΙΟ

I. Γενική περιγραφή..... 273
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 273
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 275
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 275
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 275
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 275
VII. Διαλυτότητα..... 276

6.3.15 ΠΥΡΙΤΙΟ

I. Γενική περιγραφή..... 276
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 276
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 276
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 276
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 276
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 277
VII. Διαλυτότητα..... 277

6.3.16 ΝΑΤΡΙΟ (ΧΛΩΡΙΟΥΧΟ ΝΑΤΡΙΟ, ΑΛΑΤΙ)

I. Γενική περιγραφή..... 277
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 277
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 277
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 278
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 278
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 278
VII. Διαλυτότητα..... 278

6.3.17 ΘΕΙΟ

I. Γενική περιγραφή..... 278
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 278
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 279
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 279
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 279
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 279
VII. Διαλυτότητα..... 279

6.3.18 ΒΑΝΑΔΙΟ

I. Γενική περιγραφή..... 280
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 280
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 280
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 280
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 280

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 281
VII. Διαλυτότητα……... 281

6.3.19 ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ

I. Γενική περιγραφή..... 281
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 281
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 282
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 283
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 283
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 283
VII. Διαλυτότητα……... 283

6.4 ΚΟΒΑΛΤΙΟ – ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ ΚΑΙ CO-ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ..... 284

6.4.1 ΆΛΦΑ ΛΙΠΟΪΚΟ ΟΞΥ

I. Γενική περιγραφή..... 284
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 284
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 284
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 285
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 285
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 285

6.4.2 ΒΙΟΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΗ (ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΗ, ΕΡΥΘΡΙΝΗ, ΕΣΠΕΡΙΔΙΝΗ, OPCS, ΒΙΤΑΜΙΝΗ P)

I. Γενική περιγραφή..... 285
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 285
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 287
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 287
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 287
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 287

6.4.3 ΒΙΟΤΙΝΗ

I. Γενική περιγραφή..... 287
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 288
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 288
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 288
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 288
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 288
VII. Διαλυτότητα..... 288

6.4.4 ΚΑΡΟΤΕΝΟΕΙΔΗ

I. Γενική περιγραφή..... 288
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 289
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 290
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 290
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 291
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 291
6.4.5 ΧΟΛΙΝΗ
I. Γενική περιγραφή..... 291
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 291
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 292
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 292
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 292
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 292
6.4.6 ΣΥΝΕΝΖΥΜΟ Q-10
I. Γενική περιγραφή..... 293
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 293
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 294
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 294
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 294
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 294

6.5 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ, ΛΙΠΙΔΙΑ & ΈΛΑΙΑ..... 295

6.5.1 ΑΛΚΥΛΟΓΛΥΚΟΡΟΛΕΣ (AKG'S)
I. Γενική περιγραφή..... 295
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 295
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 295
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 296
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 296
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 296
6.5.2 BORAGE OIL
I. Γενική περιγραφή..... 296
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 296
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 297
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 297
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 297
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 297
6.5.3 ΈΛΑΙΟ ΝΥΧΤΟΛΟΥΛΟΥΔΟΥ (EVENING PRIMROSE OIL)

I. Γενική περιγραφή..... 298
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 298
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 298
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 299
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 299
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 299
6.5.4 ΈΛΑΙΟ ΛΙΝΑΡΙΟΥ
I. Γενική περιγραφή..... 299
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 299
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 300
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 300
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 300
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 300
6.5.5 ΩΜΕΓΑ-3 ΛΙΠΑΡΟ ΟΞΥ, ΙΧΘΥΕΛΑΙΟ, DHA (ΔΕΚΑΕΞΑΝΟΪΚΟ ΟΞΥ), EPA (ΕΙΚΟΣΑΠΕΝΤΑΕΝΟΪΚΟ ΟΞΥ)
I. Γενική περιγραφή..... 301
II. Ρόλος στην αντιγήρανση..... 301
III. Συμπτώματα ανεπάρκειας..... 303
IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις..... 303
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα..... 303
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις..... 303

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^{ο}: ΑΥΞΑΝΟΝΤΑΣ ΤΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΤΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ 305

7.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... 305

7.2 ΟΡΟΛΟΓΙΑ..... 307
7.2.1 Αντιοξειδωτική ορολογία..... 308
7.2.2 Διεθνείς μελέτες στην πρόσληψη αντιοξειδωτικών..... 310
7.2.3 Ανασκόπηση των ωφέλιμων επιδράσεων των αντιοξειδωτικών στην ανθρώπινη υγεία..... 312

7.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΩΝ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΩΝ ΦΥΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΩΝ ΤΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ..... 313

7.3.1 Ανασκοπήσεις που εξετάζουν τις επιδράσεις των συστημάτων βιολογικής καλλιέργειας..... 314
7.3.2 Επιδράσεις των μεθόδων βιολογικής καλλιέργειας στους αντιοξειδωτικούς δευτεροβάθμιους φυτικούς μεταβολίτες..... 317
7.3.3 Η επίδραση συγκεκριμένων πρακτικών καλλιέργειας στα αντιοξειδωτικά επίπεδα..... 325
7.3.4 Η επίδραση της ποιότητας του εδάφους και του καιρού..... 326
7.3.5 Η επίδραση της γενετικής των φυτών..... 329
7.3.6 Η επίδραση του χρόνου συγκομιδής και της ωριμότητας..... 332
7.3.7 Η επίδραση της αποθήκευσης, της επεξεργασίας και της προετοιμασίας των τροφίμων..... 334

7.4 ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ..... 337

7.4.1 Τα αντιοξειδωτικά στα βιολογικά και συμβατικά τρόφιμα..... 338
7.4.2 Διαφοροποιήσεις στην ποιότητα των θρεπτικών συστατικών..... 340
7.4.3 Η επίδραση των μεθόδων επεξεργασίας και παρασκευής των τροφίμων..... 342
7.4.4 Κατανόηση της σχέσης αντιοξειδωτικών και υγιεινής διατροφής..... 343

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 345
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 347
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΠΙΝΑΚΩΝ 451

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μετά τη βιομηχανική επανάσταση, τη δεκαετία του 80΄, ακολούθησε ραγδαία εξέλιξη της τεχνολογίας η οποία παρείχε πολύτιμα εφόδια στον ερευνητικό κλάδο των επιστημών υγείας, για τη διαλεύκανση και αντιμετώπιση πολλών δυσλειτουργιών, διαταραχών και ασθενειών του ανθρώπινου οργανισμού. Αποτέλεσμα αυτού ήταν η αύξηση του μέσου, αλλά και του μέγιστου όρου ζωής, γεγονός που οδήγησε στην ανάπτυξη ενός νέου κλάδου της ιατρικής επιστήμης, τη γηριατρική. Το ενδιαφέρον της γηριατρικής ή ιατρικής αντιγήρανσης εστιάζεται στην κατανόηση των μηχανισμών της γήρανσης, στην επιβράδυνση της έναρξης της γήρανσης ως εκφυλιστικής διαδικασίας, συνεπώς και στην επιβράδυνση των αντίστοιχων εκφυλιστικών ασθενειών, καθώς και στην βελτίωση της ποιότητας ζωής για τον αυξανόμενο πληθυσμό των ηλικιωμένων ανθρώπων, προσθέτοντας υγιή, παραγωγικά χρόνια στο μέγιστο χρόνο ζωής τους. Για την επίτευξη των στόχων αυτών η ιατρική αντιγήρανσης διερευνά την εγκυρότητα των θεωριών γήρανσης που έχουν διατυπωθεί μέχρι σήμερα, τις μεθόδους με τις οποίες μπορούμε να εκτιμήσουμε τη βιολογική γήρανση του οργανισμού καθώς και φυσικές μεθόδους που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να επιμηκυνθεί η διάρκεια και η ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων.

Κινούμενοι στο πλαίσιο των τελευταίων ιατρικών αναζητήσεων, θα αναλύσουμε στη συνέχεια τα σημαντικότερα επιτεύγματα της ιατρικής επιστήμης αναφορικά με το δέρμα, το οποίο εκτός ότου αποτελεί το μεγαλύτερο όργανο του ανθρώπινου σώματος επίσης παρέχει την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού, αλλά και αποτελεί τον πρώτο στόχο επιθέσεων από εξωγενείς και ενδογενείς επιβλαβείς παράγοντες.

Για την καλύτερη κατανόηση των νέων δεδομένων αρχικά παραθέτονται ορισμένα στοιχεία για την ανατομία και φυσιολογία του δέρματος, αναλύονται οι σημαντικότερες θεωρίες γήρανσης που έχουν αναπτυχθεί, και οι βασικότεροι μηχανισμοί γήρανσης του δέρματος. Στη συνέχεια, αναφέρονται οι βασικότερες μέθοδοι προσδιορισμού της γήρανσης του δέρματος, αλλά και του οξειδωτικού στρες του οργανισμού, που αποτελεί την κύρια αιτία βιολογικής γήρανσης και εκφυλισμού

των κυττάρων. Τέλος, αναφέρονται τα τελευταία δεδομένα για την διατροφική αντιμετώπιση/επιβράδυνση της εξελικτικής πορείας της γήρανσης και των σχετικών με αυτήν εκφυλιστικών ασθενειών. Εν κατακλείδι, τίθεται προς διερεύνηση η υπόθεση, ότι η υιοθέτηση βιολογικών προϊόντων στην διατροφή μπορεί να αποτελέσει έναν εναλλακτικό τρόπο αντιοξειδωτικής θωράκισης του οργανισμού και συνεπώς διατροφικής επιβράδυνσης του γήρατος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^{Ο}

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Το δέρμα περιβάλλει εξωτερικά το ανθρώπινο σώμα σαν όργανο με σπουδαίες αμυντικές και αισθητηριακές λειτουργίες. Είναι το μεγαλύτερο όργανο του σώματος, αποτελώντας το 12-16% του βάρους του ανθρώπινου σώματος, η επιφάνειά του στον άνδρα είναι 1,8 τ.μ. και στη γυναίκα 1.6 τ.μ. περίπου και αποτελεί ένα περίβλημα επικοινωνίας με το εξωτερικό περιβάλλον (Wysocki AB.1999).

Το βάρος του δέρματος, χωρίς το υπόδερμα ανέρχεται σε 5-8% και μαζί με αυτό σε 30-32% του βάρους ολόκληρου του σώματος: αυτό σημαίνει πως για μέσο όρο βάρος σώματος 75 Kg, το βάρος δέρματος χωρίς το υπόδερμα ανέρχεται σε 4-6 Kg, ενώ το βάρος ολόκληρου του δέρματος σε 22-24 Kg (Wysocki AB.1999).

Το πάχος του δέρματος ποικίλλει από άτομο σε άτομο και για το ίδιο το άτομο ανάλογα με τη μοίρα του σώματός από την οποία προέρχεται. Είναι λεπτό στα βλέφαρα, τα αυτιά, την πόσθη και παχύ στον αυχένα, στις παλάμες, τα πέλματα, τους γλουτούς, το εφηβαίο. Επίσης, ποικίλλει ανάλογα με το φύλο και την ηλικία. Είναι λεπτότερο στις γυναίκες, τα παιδιά και τους γέροντες και παχύτερο στους ενήλικες άνδρες (Wysocki AB.1999).

Το χρώμα του δέρματος οφείλεται στην φυσιολογική χρωστική, τη μελανίνη, στο πάχος της κεράτινης στιβάδας της επιδερμίδας και στην αγγειοβρίθεια και την ανατομική θέση των επιπολής αγγείων (Ι. Χατζή, 1994).

Διαφέρει από φυλή σε φυλή (λευκή, κίτρινη, μαύρη, ερυθρά) ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, το επάγγελμα, τον τρόπο διαβίωσης (ναυτικοί, αγρότες, αστοί) και ακόμη μπορεί να διαφέρει και στο ίδιο άτομο ανάλογα με τη θέση π.χ. άλως της θηλής του μαστού , γεννητικά όργανα (Ι. Χατζή, 1994).

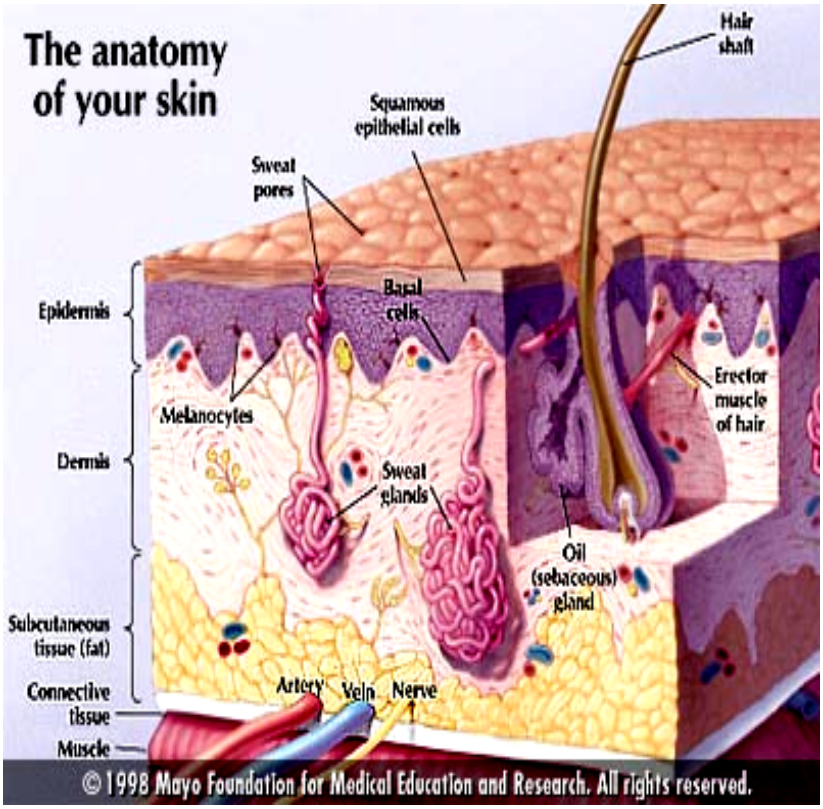
1.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

1.2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το δέρμα αποτελείται από 3 στρώματα τα οποία από πάνω προς τα κάτω είναι :

1. Η επιδερμίδα (epidermis)
2. Το χόριο ή κυρίως δέρμα (dermis) και
3. Το υπόδερμα (subcutaneous tissue)

Επίσης, διαθέτει εξαρτήματα με σπουδαίες λειτουργίες όπως οι σμηγματογόνοι αδένες, οι ιδρωτοποιοί αδένες, οι τρίχες και τα νύχια (Εικ.1) (L. Carlos Junqueira et al.1991).



Εικόνα 1: Ανατομία του δέρματος.

Connective tissue= συνδετικός ιστός, muscle=μυς, sweat pores=πόροι του ιδρωτοποιού αδένα, squamous epithelial cells =λεπιδωτά επιθηλιακά κύτταρα, hair shaft =στέλεχος τρίχας, basal cells =βασικά κύτταρα, melanocytes=μελανοκύτταρα, erector muscle of hair = ορθωτήρας μυς

της τρίχας, sweat glands=ιδρωτοποιοί αδένες, oil (sebaceous) gland=σμηγματογόνος αδένας, artery =αρτηρία, vein= φλέβα, nerve=νεύρο.

1.2.2 ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ

Η επιδερμίδα είναι όργανο που στερείται αγγείων και τρέφεται μέσω διαπιδύσεως από τα αγγεία του χορίου. Δε συνδέεται με οριζόντια γραμμή με το χόριο, αλλά σχηματίζει προεκβολές προς αυτό, τις μεσοθήλαιες ακρολοφίες ή μεσοθήλαια διαστήματα. Δεν συνδέεται άμεσα με το χόριο αλλά ανάμεσά τους παρεμβάλλεται η βασική μεμβράνη. Αποτελείται από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο τα κύτταρα του οποίου παρουσιάζουν στο κοινό μικροσκόπιο ποικιλία μορφολογικών χαρακτηριστικών, με βάση τα οποία διακρίνονται οι ακόλουθες 4 στιβάδες από κάτω προς τα πάνω (Fitzpatrick, Thomas B. 1998):

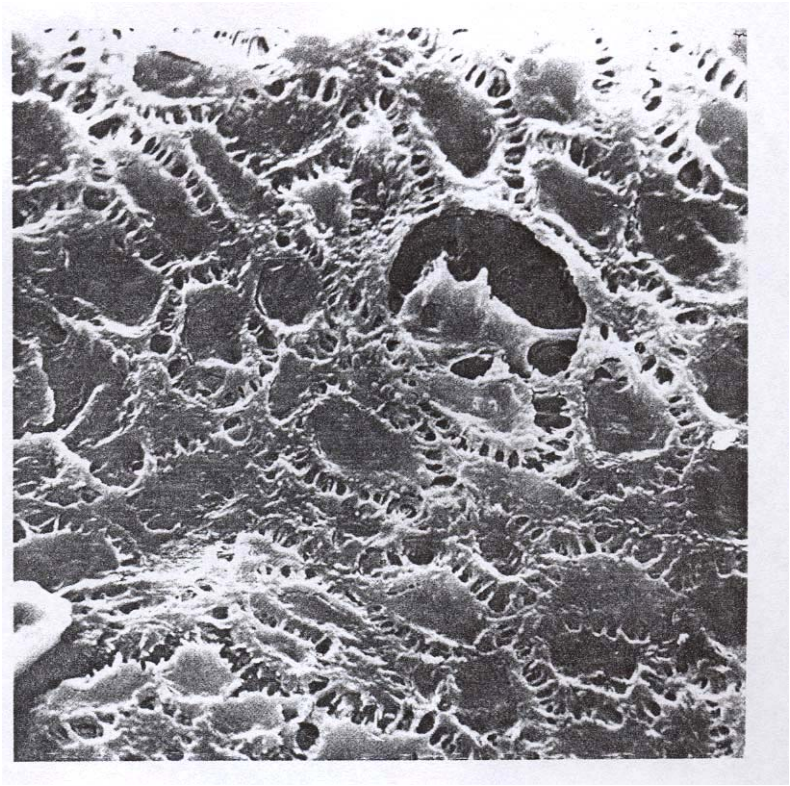
Ι. Βασική ή μητρική στιβάδα

Η βασική στιβάδα (stratum germinativum) αποτελείται από μία σειρά κυλινδρικών ή κυβοειδών κυττάρων που είναι συνήθως διατεταγμένα κάθετα στην επιφάνεια του δέρματος και με τον κατώτερο πόλο τους συνδέονται με τη βασική μεμβράνη, η οποία χωρίζει την επιδερμίδα από το χόριο. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο τα επιθηλιακά κύτταρα της βασικής στιβάδας παρουσιάζουν δύο υπομικροσκοπικά οργανίδια: i) τα τονοϊνίδια, τα οποία αποτελούνται από κερατίνη, είναι διατεταγμένα σε δέσμες και απαντώνται ή ελεύθερα μέσα στο κυτταρόπλασμα ή προσκολλημένα στην εσωτερική επιφάνεια της κυτταροπλασματικής μεμβράνης και ii) τα δεσμοσώματα, τα οποία σχηματίζονται από τοπική πάχυνση της κυτταροπλασματικής μεμβράνης και τα προσκολλημένα σε αυτή τονοϊνίδια. Εντός της βασικής στιβάδας υπάρχουν επίσης τα μελανοκύτταρα ή διαυγή κύτταρα ή δενδριτικά κύτταρα (Valladean J. et al. 2005), τα οποία παράγουν τη μελανίνη (η χρωστική που μας προστατεύει από τις υπεριώδεις ακτίνες του ηλίου), τα κύτταρα του Langerhans, τα οποία αποτελούν το περιφερικότερο τμήμα του ανοσοβιολογικού συστήματος, καθώς και τα κύτταρα Merkel, τα οποία αποτελούν το περιφερικό άκρο του νευρικού συστήματος.

ΙΙ. Μαλπιγιανή ή ακανθωτή στιβάδα

Η στιβάδα αυτή αποτελείται από 2-8 σειρές πολυεδρικών επιθηλιακών κυττάρων τα οποία συνδέονται με μεσοκυττάριες γέφυρες οι οποίες προσδίδουν

μεγάλη σταθερότητα και αντοχή στην επιδερμίδα. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο οι περιοχές αυτές της σύνδεσης (δεσμοσώματα) φαίνονται σαν δύο πλάκες οι οποίες περιλαμβάνουν τις κυτταρικές μεμβράνες των γειτονικών κυττάρων και στις οποίες



τα τονοϊνίδια των κυττάρων έρχονται σε επαφή με την πλευρά του κυττάρου (Εικ.2,4).

Πηγή: Ι. Χατζή, 1994

Εικόνα 2: Ακανθωτή στιβάδα. Τα κύτταρα συνδέονται με τις μεσοκυττάριες γέφυρες (δεσμοσώματα). Διακρίνεται επίσης ένα κύτταρο του Langerhans.

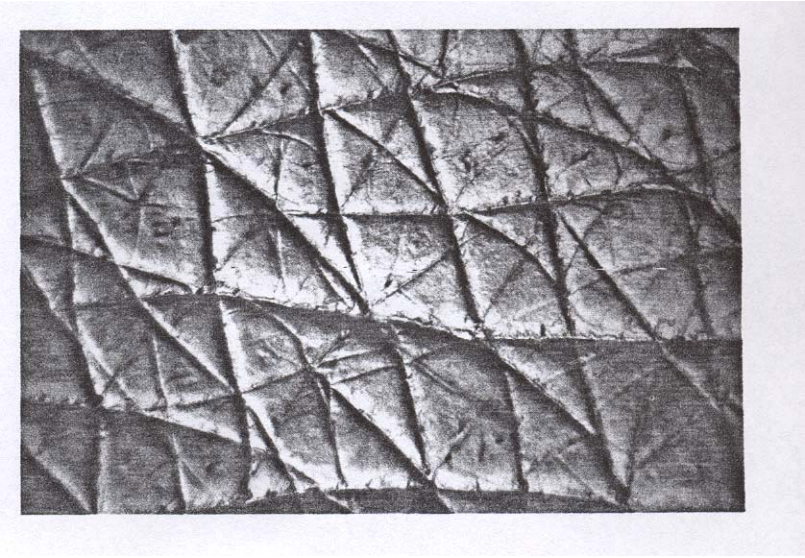
ΙΙΙ. Κοκκώδης στιβάδα

Η κοκκώδης στιβάδα (stratum granulosum) αποτελείται από 2-3 σειρές αποπλατυσμένων επιθηλιακών κυττάρων (Εικ.4) στο πρωτόπλασμα των οποίων παρατηρούνται ακόμα και στο κοινό μικροσκόπιο βασεόφιλα κοκκία τα οποία ονομάζονται κοκκία κερατοϋαλίνης (κερατίνη πλούσια σε ιστιδίνη). Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο στα κύτταρα αυτής της στιβάδας διαπιστώνεται η ύπαρξη τονοϊνιδίων, δεσμοσωμάτων, κερατινοσωμάτων και κοκκίων κερατουαλίνης τα οποία έχουν μεγάλη οπτικά πυκνότητα και μεγάλη ποικιλία σχήματος και μεγέθους. Στην κοκκώδη στιβάδα παρατηρείται μετακίνηση των κερατινοσωμάτων από το κυτταρόπλασμα των επιθηλιακών κυττάρων στον μεσοκυττάριο χώρο όπου με τη

βοήθεια του χυμοτρυπτικού ενζύμου που περιέχουν, διασπούν τα δεσμοσώματα συμβάλλοντας έτσι στην διαμόρφωση της κεράτινης στιβάδας (Rothman S. 1954).

IV. Κεράτινη στιβάδα

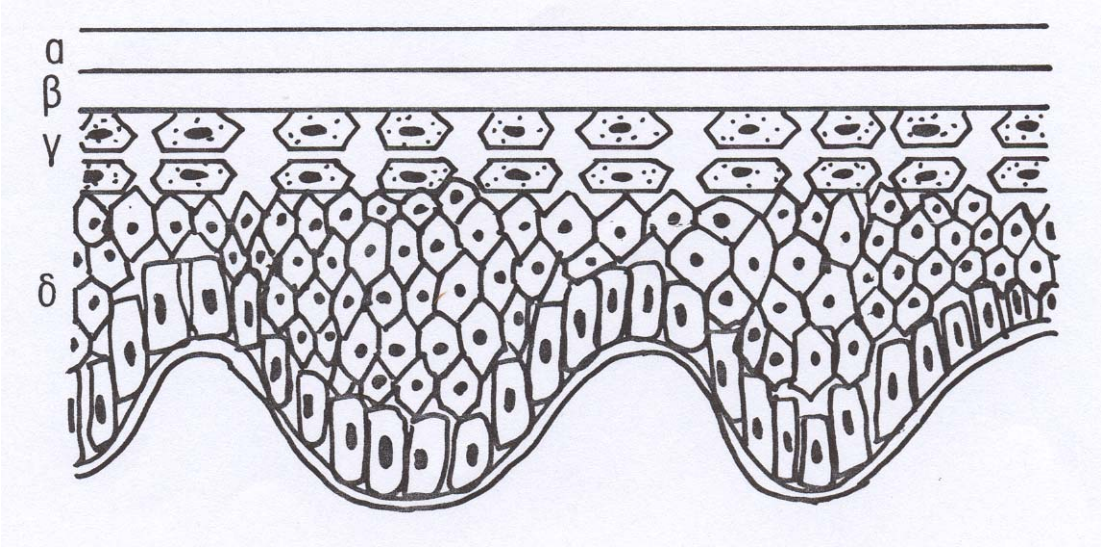
Η κεράτινη στιβάδα (stratum corneum) αποτελείται από 10-20 σειρές αποπεπλατυσμένων κερατινοκυττάρων (Εικ.3,4). Τα κερατινοκύτταρα της κεράτινης στιβάδας στερούνται οργανιδίων, είναι αφυδατωμένα και περιέχουν κερατίνη η οποία διαθέτει ελαστικότητα, μηχανική αντοχή και ανθεκτικότητα στις χημικές επιδράσεις του περιβάλλοντος. Έτσι, η σημασία της στιβάδας αυτής για την αμυντική λειτουργία του δέρματος είναι μεγάλη. Τα κερατινοκύτταρα διευθετούνται σε κάθετες στήλες στο έντριχο δέρμα, ενώ στην περιοχή των παλαμών και των πελμάτων, το ένα επικαλύπτει το άλλο (Rothman S. 1954). Το άμορφο υλικό μεταξύ των δοκίδων της κερατίνης αποτελείται από fillagrin, μία πρωτεΐνη που είναι πλούσια σε ιστιδίνη. Από την επιφάνεια της κερατίνης συνεχώς απολεπίζονται κερατινοκύτταρα. Η ομαλή λειτουργία της απολέπισης συμβάλλει στην ανανέωση της στιβάδας της κερατίνης, καθώς και στην απομάκρυνση μικροβίων και ουσιών (Minamide S. et al. 1995).



Πηγή: Ι. Χατζή, 1994

Εικόνα 3: Η κεράτινη στιβάδα ληφθείσα με τη μέθοδο της επιφανειακής βιοψίας.

Μεταξύ της κοκκώδους και της κερατίνης στιβάδας παρεμβάλλεται η **«διαυγής» στιβάδα** (lucid layer) μόνο στην περιοχή των παλαμών και των πελμάτων (Εικ.4).



Πηγή: Ι. Χατζή, 1994

Εικόνα 4: Σχηματική απεικόνιση των στιβάδων της επιδερμίδας: α) κεράτινη, β) διαυγής, γ) κοκκώδης, δ) ακανθωτή.

1.2.3 ΒΑΣΙΚΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ

Η επιδερμίδα χωρίζεται από το χόριο με τη βασική μεμβράνη. Το δερμοεπιδερμικό όριο σε κάθετη τομή είναι συνήθως κυματοειδές το οποίο οφείλεται στις καταδύσεις τις επιδερμίδας και στις αντίστοιχες αναδύσεις του θηλώδους χορίου. Συμβάλλει στη συνοχή της επιδερμίδας με το χόριο και περιέχει ένα μοναδικό κολλαγόνο, το κολλαγόνο τύπου IV, μια πρωτεΐνη τη laminin, μία σουλφοπρωτεογλυκάνη και αντιγόνα. Τα μόρια του κολλαγόνου τύπου IV πιστεύεται ότι είναι τοποθετημένα σε ένα σχέδιο που μοιάζει με κηρύθρα μελιού ή σε ένα δικτυωτό σχέδιο που παρέχει το κυριότερο δομικό στοιχείο της βασικής μεμβράνης. Η laminin είναι μία μεγάλη (M.B.=1,000,000) μη κολλαγονική πρωτεΐνη και η λειτουργία της είναι το δέσιμο των επιθηλιακών κυττάρων στη βασική μεμβράνη. Η βιολογική λειτουργία της πρωτεογλυκάνης είναι να περιορίσει την διείσδυση ανιονικών μακρομορίων διαμέσου της βασικής μεμβράνης. Τέλος, τα αντιγόνα βρίσκονται μόνο σε κάποιες βασικές μεμβράνες και η λειτουργία τους δεν είναι ακόμα γνωστή (Fitzpatrick, Thomas B. 1998).

1.2.4 ΧΟΡΙΟ Ή ΚΥΡΙΩΣ ΔΕΡΜΑ

Το χόριο περιλαμβάνει κυτταρικά στοιχεία, ίνες συνδετικού ιστού, θεμέλια ουσία, αγγεία και νεύρα. Τα κυριότερα κύτταρα που απαντώνται στο χόριο είναι οι ινοβλάστες (από τους οποίους παράγονται οι ίνες του συνδετικού ιστού δηλαδή οι κολλαγόνες, οι ελαστικές και οι συνδετικές ίνες), τα ιστιοκύτταρα-μακροφάγα, τα κύτταρα του Langerhans, τα μαστοκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα. Οι κυριότερες ίνες του συνδετικού ιστού του χορίου είναι οι κολλαγόνες και οι ελαστικές ίνες, οι οποίες προσδίδουν στο δέρμα ανθεκτικότητα και ελαστικότητα στην επίδραση εξωγενών παραγόντων. Στην ανώτερη μοίρα του χορίου (θηλώδες χόριο) οι κολλαγόνες και ελαστικές ίνες είναι διατεταγμένες σε χαλαρές δέσμες ενώ στην κατώτερη μοίρα του χορίου (δικτυωτό χόριο) είναι συμπαγέστερες (L. Carlos Junqueira et al. 1991)

Η θεμέλια (βασική) ουσία του χορίου είναι άμορφη και περιβάλλει τα κύτταρα, τις ίνες του χορίου, τα αγγεία και τα νεύρα του. Η βασική αυτή ουσία γλυκοπρωτεϊνικής φύσεως σε κατάσταση “GEL” ή “SOL” δεν εξέρχεται από το δέρμα ακόμα και μετά από πίεσή του. Φαίνεται ότι αποτελείται από σύνολο διαφόρων ουσιών:

1. Ουσίες που προέρχονται από το αίμα όπως το νερό, ανόργανα ιόντα, πρωτεΐνες του δέρματος και ουρία.
2. Μεταβολικούς παράγοντες των παρεγχυματικών κυττάρων.
3. Μεταβολικούς παράγοντες των κυττάρων του συνδετικού ιστού.

Η θεμέλια ουσία αποτελεί το άμεσο περιβάλλον του επιδερμικού και δερμικού κυττάρου και επέκταση κατά ένα τρόπο του αγγειακού συστήματος ή «ενδιάμεσος λέμφος».Τα κυριότερα συστατικά της βασικής ουσίας είναι οι πρωτεογλυκάνες, οι γλυκοπρωτεΐνες και οι γλυκοζαμινογλυκάνες, κυρίως το υαλουρονικό οξύ και η θεϊκή χονδροϊτίνη (L. Carlos Junqueira et al. 1991).

1.2.5 ΥΠΟΔΕΡΜΑ

Το υπόδερμα αποτελείται από ένα δίκτυο συνδετικού ιστού μέσα στο οποίο βρίσκονται τα λοβία του λιπώδους ιστού (υποδορίου λίπους). Ο όγκος του τελευταίου ποικίλει στις διάφορες περιοχές του σώματος και εξαρτάται από το φύλο (μεγαλύτερος στις γυναίκες), από την ηλικία (μεγαλύτερος στους ενήλικους) και από τη λειτουργική δραστηριότητα των ενδοκρινών αδένων. Στο υπόδερμα, από το οποίο περνούν οι κλάδοι του αγγειακού και νευρικού δικτύου του δέρματος, απαντώνται τα αισθητήρια όργανα της αφής και της πιέσεως, οι τριχοσμηγματογόνοι θύλακοι και οι ιδρωτοποιοί αδένες.

Ο υποδερματικός αυτός λιπώδης ιστός προστατεύει τον ανθρώπινο οργανισμό από τον τραυματισμό (αμβλύνει τις μηχανικές επιδράσεις) και το ψύχος. Παράλληλα ο ιστός αυτός αποτελεί και αποθήκη ενέργειας (Ι. Χατζή. 1994).

1.2.6 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Το δέρμα, όπως προαναφέραμε, δεν αποτελεί απλό περίβλημα του σώματος, αλλά πολύτιμο όργανο το οποίο επιτελεί πολλαπλές φυσιολογικές λειτουργίες.

Οι κυριότερες αυτών των λειτουργιών είναι:

Ι. Προασπιστική λειτουργία

Αυτή επιτελείται χάρη στις φυσικοχημικές ιδιότητες του δέρματος και ασκείται:

i. Έναντι μηχανικών κακώσεων. Αυτές εξουδετερώνονται σε τρία επίπεδα. Στο επίπεδο της επιδερμίδας, με την κερατίνη και τη μαλπιγιανή στιβάδα, στο επίπεδο του δερματοεπιδερμιδικού υμένα, στο ύψος του οποίου υφίσταται σταθερή σύνδεση της επιδερμίδας προς το δέρμα και στο επίπεδο του χορίου, χάρη στην ελαστικότητα και την αυθεντικότητα αυτού, που οφείλονται στην παρουσία ελαστικών ινών, στην αρχιτεκτονική των κολλαγόνων ινών και την μικρή ποσότητα του περιεχομένου ύδατος (Elias PM. et al. 2003) .
ii. Εναντίον θερμικών επιδράσεων (ψύχους ή θερμότητας). Ανεξάρτητα από την ενεργητική συμμετοχή του δέρματος στη θερμορύθμιση του σώματος που θα

εξετάσουμε αμέσως παρακάτω, το δέρμα αποτελεί μονωτικό μέσο, ιδιαίτερα με την βοήθεια του υποδέρματος που προφυλάσσει τα εσωτερικά όργανα έναντι εξωτερικών θερμικών επιδράσεων.

iii. Έναντι ηλεκτρικών κακώσεων. Το δέρμα φορτίζεται αρνητικά. Η αντίσταση του δέρματος εδράζεται κατά κύριο λόγο στην κεράτινη στιβάδα της επιδερμίδας. Εάν η επιδερμίδα είναι λεπτή και υγρή, τότε μειώνεται η αντίσταση και ο κίνδυνος ηλεκτροπληξίας είναι μεγαλύτερος (Elias PM. 2005).

iv. Έναντι της ηλιακής ακτινοβολίας. Η μελανίνη που βρίσκεται στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας προφυλάσσει το δέρμα. Γι΄ αυτό το δέρμα της μαύρης φυλής είναι ανθεκτικό στην ηλιακή ακτινοβολία, ενώ το δέρμα της λευκής φυλής είναι περισσότερο ευαίσθητο στην ηλιακή ακτινοβολία την άνοιξη και το καλοκαίρι, όπου με την προοδευτική επίδραση του ήλιου σχηματίζεται μεγαλύτερο ποσοστό μελανίνης.

v. Έναντι χημικών προσβολών. Η προασπιστική λειτουργία του δέρματος επιτελείται δια μέσου της κεράτινης στιβάδας της επιδερμίδας, η οποία είναι αδιαπέραστη στα μικρόβια και τους μύκητες και συγχρόνως χάρη στη συνεχή απολέπιση που υφίσταται αποβάλλει τους μικρο-οργανισμούς που επικάθονται σε αυτή. Εξάλλου η λειτουργία αυτή επιτυγχάνεται μέσω του όξινου μανδύα της επιδερμίδας, ο οποίος δεν ευνοεί την ανάπτυξη των μικροβίων και των μυκητών και μέσω της συνεχούς αποβολής ιδρώτα και σμήγματος, με τα οποία αποβάλλονται μικρόβια και μύκητες (Elias PM. 1989).

ΙΙ. Θερμορυθμιστική λειτουργία

Η σταθερή θερμοκρασία του σώματος (37^{o} C) διατηρείται χάρη στην ισορροπία της παραγόμενης και αποβαλλόμενης θερμότητας, η οποία ρυθμίζεται από τον υποθάλαμο. Στη θερμορύθμιση του δέρματος σημαντικό ρόλο παίζουν δύο κυρίως μηχανισμοί: η παραγωγή και η εξάτμιση του ιδρώτα και η διαστολή ή η συστολή των επιπολής αγγείων. Σε περίπτωση αυξημένης θερμοκρασίας του περιβάλλοντος προκαλείται αντανακλαστικά: i) διέγερση των εκκριτικών νευρικών απολήξεων και παραγωγή ιδρώτα, ii) διέγερση των αγγειοκινητικών απολήξεων και αγγειοδιαστολή.

ΙΙΙ. Το δέρμα ως αισθητήριο όργανο

Στο δέρμα εδράζεται το αισθητήριο όργανο της αφής, πίεσης, του θερμού, του ψυχρού, του πόνου, τα οποία γίνονται αισθητά εξαιτίας της ύπαρξης νευρικών απολήξεων και νευρικών σωματιδίων που βρίσκονται σ΄ αυτό.

Η αίσθηση της αφής οφείλεται στα σωμάτια Wagner – Meissner, τα οποία βρίσκονται στις θηλές του χορίου ενώ η εν τω βάθει αίσθηση της πίεσης οφείλεται στα σωμάτια του Vater – Paccini, τα οποία βρίσκονται στο υπόδερμα.

Οι τρίχες γύρω από τις υπάρχουσες νευρικές απολήξεις (οπτικοί δίσκοι) συντελούν στη δημιουργία του αισθήματος της αφής. Με την αφή και την πίεση δεν διαπιστώνουμε μόνο την επαφή και την πίεση κάποιου αντικειμένου στο δέρμα, αλλά και την σύσταση, μορφή και το σχήμα αυτού. Η αίσθηση της αφής και της πίεσης δεν είναι ανεπτυγμένη εξίσου σε όλη την επιφάνεια του δέρματος.

Η αίσθηση του θερμού οφείλεται στα σωμάτια του Ruffini, τα οποία βρίσκονται στο βάθος του χορίου.

Η αίσθηση του ψυχρού οφείλεται στα σωμάτια του Krause, τα οποία βρίσκονται στο θηλώδες στρώμα του χορίου.

Η αίσθηση του θερμού και του ψυχρού δεν είναι κατανεμημένη ομοιόμορφα σε ολόκληρο το σώμα. Υπάρχουν περιοχές όπου η αίσθηση του ψυχρού είναι περισσότερο αισθητή από ότι η αίσθηση του θερμού και αντίστροφα, όπως αυτό συμβαίνει στα γεννητικά όργανα, τον κερατοειδή κλπ.

Η αίσθηση του πόνου, φαινόμενο σύνηθες, δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Κατά τον Richet, πόνο προκαλούν πάσης φύσεως ερεθίσματα, όταν αυτά υπερβούν ορισμένη ένταση, όπως π.χ. το ψυχρό, το θερμό, η πίεση. Υποδοχείς του πόνου είναι οι ελεύθερες νευρικές απολήξεις του χορίου και της επιδερμίδας, οι οποίες όπως ακριβώς και με τους υποδοχείς του αισθήματος του ψυχρού και του θερμού, είναι ανισομερώς κατανεμημένες.

ΙV. Μεταβολικές λειτουργίες

Στο δέρμα λαμβάνουν χώρα μεταβολικές λειτουργίες που αφορούν τα λευκώματα, τους υδατάνθρακες, τα λίπη, το νερό, τις βιταμίνες και τους ηλεκτρολύτες. Οι λειτουργίες αυτές επιτελούνται με τη βοήθεια ποικίλλων παραγόντων και πολλαπλών μηχανισμών μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται (Zouboulis CC. 2000):

α. Τα ένζυμα, στα οποία συγκαταλέγονται οι πρωτεϊνάσες (αργινάση, ισταμινάση, τυροσινάση, υαλουρονιδάση), οι λιπάσες (χολιστερινάση), οι φωσφατάσες. Τα ένζυμα βρίσκονται κυρίως στο κυτταρικό πρωτόπλασμα αδρανή ή δεσμευμένα. Με την επίδραση κάποιου συνενζύμου (μετάλλου ή βιταμινικού παραγώγου) και τη συνεργασία φυσικοχημικών συντελεστών (θερμοκρασία, pH), τα ένζυμα ενεργοποιούνται και επιτυγχάνεται ο αναβολισμός ή ο καταβολισμός των λευκωμάτων, των υδατανθράκων και λιπών του δέρματος.

β. Οι βιταμίνες: Η βιταμίνη Α αναστέλλει την κερατινοποίηση γι΄ αυτό και χρησιμοποιείται σε όλες τις περιπτώσεις παθολογικής υπερκερατώσεως του δέρματος (Schoor WF., Papa CM. 1973) .

Οι βιταμίνες του συμπλέγματος Β ενεργούν ως συνένζυμα σε οξειδοαναγωγικές επεξεργασίες και στο μεταβολισμό των υδατανθράκων.

Ομοίως δρα η βιταμίνη C στις οξειδοαναγωγικές λειτουργίες του δέρματος και ταυτόχρονα συντελεί στη χρησιμοποίηση της βιταμίνης Α από τον οργανισμό.

Οι βιταμίνες D συντίθενται στο δέρμα από τις στερόλες αυτού με την επίδραση των υπεριωδών ακτινών (Lehmann B.et al. 2004).

Η βιταμίνη Κ έχει αντιαιμορραγική δράση στο δέρμα.

Η βιταμίνη Ρ επιδρά ευεργετικά στην περίπτωση ευθραυστότητας των μικρών αγγείων και των τριχοειδών. Αμφότερες οι βιταμίνες αυτές χορηγούνται σε δερματοπάθειες, οι οποίες κλινικά χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση αιματικών κηλίδων στο δέρμα.

γ. Τα ανώτερα ακόρεστα λιπαρά οξέα (λινολεϊκό, λινολικό και αραχιδονικό οξύ), τα οποία είναι γνωστά ως βιταμίνη F και τα οποία βρίσκονται στον οργανισμό, αλλά δεν συντίθενται από αυτόν. Έχουν σχέση με την αιτιοπαθογένεια του βρεφικού εκζέματος (Sinclair HM.1958).

δ. Τα μέταλλα: Ο ψευδάργυρος, ο σίδηρος, το ασβέστιο, το μαγνήσιο και ο χαλκός του δέρματος εισέρχεται κατά διαφορετικό τρόπο το καθένα στο μηχανισμό της μεταβολικής λειτουργίας του δέρματος (Abdel-Mageed AB. et al. 1990)

ε. Ο μεταβολισμός του νερού: Το δέρμα ενεργεί για τον διακανονισμό του νερού σε όλον τον οργανισμό, με την αποβολή του ιδρώτα και την άδηλη διαπνοή κατά την οποία αποβάλλονται συνεχώς υδρατμοί διαμέσου του δέρματος. Το δέρμα (άνευ λίπους) σε υγιές ενήλικο άτομα περιέχει 56 έως 61% νερό. Επομένως το δέρμα ανήκει στα όργανα που είναι σχετικά φτωχά σε νερό, αν λάβουμε υπόψη ότι οι μύες περιέχουν 73% και ο εγκέφαλος 77%. Το δέρμα έχει την ανάγκη νερού για την διατροφή του, την αποβολή του ιδρώτα και τη διαπνοή. Με την αποβολή του ιδρώτα και την άδηλη αναπνοή κανονίζεται και η θερμοκρασία όλου του οργανισμού.

V. Απεκκριτική και απορροφητική λειτουργία του δέρματος

Το δέρμα αποτελεί σημαντικό όργανο ελέγχου αποβολής από τον οργανισμό (απεκκριτική λειτουργία), αλλά και εισαγωγής ουσιών σε αυτό (απορροφητική λειτουργία). Διαμέσου του δέρματος αποβάλλεται ο ιδρώτας και το σμήγμα (Gesase AP., Satoh Y. 2003).

Ο ιδρώτας παράγεται από τους ιδρωτοποιούς αδένες (η ποσότητά του σε ηρεμία, φυσιολογική κατάσταση και κανονική θερμοκρασία περιβάλλοντος ανέρχεται σε 500-700 gr ημερησίως.

Με τον ιδρώτα αποβάλλεται νερό, το οποίο αποτελεί τα 90% αυτού, ανόργανα άλατα (χλωριούχο νάτριο) σε αναλογία 5% και οργανικές ουσίες σε αναλογία 90% επίσης.

Ουσίες όπως το αρσενικό, ο υδράργυρος, το οινόπνευμα, ο αιθέρας, τα αλκαλοειδή κλπ που κυκλοφορούν στον οργανισμό περιστασιακά, αποβάλλονται με τον ιδρώτα. Οι παραπάνω ουσίες αποβάλλονται σε μεγαλύτερη ποσότητα σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας.

Το σμήγμα παράγεται από τους σμηγματογόνους αδένες (περιέχει σε μεγάλη αναλογία ουδέτερα λίπη ή ελεύθερα λιπαρά οξέα και λιποειδή όπως η χοληστερίνη και ίσως η προβιταμίνη D, βιταμίνη Α και καροτίνη).

Η λειτουργία του δέρματος ως απορροφητικού οργάνου είναι σημαντική. Η είσοδος των διαφόρων ουσιών γίνεται με τη βοήθεια της επιδερμίδας και των τριχοσμηγματογόνων θυλάκων. Είδαμε ήδη ότι απορροφώνται από το δέρμα μικρές ποσότητες οξυγόνου. Το νερό και οι υδατοδιαλυτές ουσίες απορροφώνται σε ελάχιστες ποσότητες, επειδή παρεμποδίζονται από το σμήγμα της επιφάνειας, της κεράτινης στιβάδας και της λεγόμενης «υποκερατίου ηλεκτροστατικής» απορροφώνται περισσότερο διαμέσου των τριχοσμηγματογόνων θυλάκων και των

σμηγματογόνων αδένων. Οι λιποδιαλυτές ουσίες απορροφώνται πιο εύκολα μέσω των μεμβρανών των κυττάρων της επιδερμίδας (Hostynek JJ. 2003).

VI. Ανοσοποιητική λειτουργία του δέρματος

Όπως είναι γνωστό από την ανοσολογία τα λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα του δέρματος συμμετέχουν στην παραγωγή αντισωμάτων. Από τα λεμφοκύτταρα σχηματίζονται τα κύτταρα – αντισώματα κατά τον μηχανισμό της κυτταρικής ή ιστικής ανοσίας, ενώ από τα πλασματοκύτταρα σχηματίζονται οι ανοσοσφαιρίνες με τον μηχανισμό της χημικής ανοσίας (Ledermann KD. et al. 1996).

Τα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα του δέρματος, και κυρίως τα ιστιοκύτταρα, συμμετέχουν στην άμυνα του οργανισμού με τις φαγοκυτταρικές τους ιδιότητες. Πολλοί ερευνητές παραδέχονται ότι στις γενικές νόσους, στις οποίες είναι δυνατόν να προσβληθούν το δέρμα και τα σπλάχνα όπως η σύφιλη και η φυματίωση, η νόσος είναι τόσο ηπιότερη, αναφορικά με τις σπλαχνικές εντοπίσεις, όσο πλουσιότερες είναι οι κλινικές εκδηλώσεις του δέρματος. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι σε περίπτωση εκτεταμένης προσβολής του δέρματος παράγεται από αυτό μεγάλη ποσότητα αντισωμάτων, τα οποία στη συνέχεια προασπίζουν τα σπλάχνα (Salmon JK. et al. 1994).

VII. Κερατινοποίηση

Κερατινοποίηση καλείται το σύνολο των εξεργασιών, οι οποίες γίνονται στην επιδερμίδα, για να σχηματιστεί τελικώς η κερατίνη και το λίπος της. Οι εργασίες της κερατινοποίησης ξεκινούν από τη βασική στιβάδα. Από αυτή, τα κυλινδρικά της κύτταρα μεταβάλλονται σε ακανθωτά (μαλπιγιανή στιβάδα), στη συνέχεια σε επιμήκη κοκκώδη (κοκκώδης στιβάδα) και τέλος κερατινοποιούνται και αποπίπτουν (Smith e., Everett MA. 1962).

Το σημαντικότερο όμως μέρος της κερατινοποιήσεως είναι οι χημικές μεταβολές, οι οποίες συμβαίνουν κατά την προοδευτική αυτή διαφοροποίηση των κυττάρων. Έτσι βλέπουμε να σχηματίζονται διαδοχικώς η κερατοϋαλίνη, η ελαιοειδίνη, το γλυκογόνο, τα λίπη και η κερατίνη. Όλες αυτές οι χημικές μεταβολές έχουν σκοπό τον σχηματισμό της κερατίνης, η οποία εναποτιθέμενη εντός των κυττάρων της κεράτινης στιβάδας καθιστά την επιδερμίδα αδιαπέραστη από το νερό, τα υδατικά διαλύματα, καθώς και από τις διάφορες διαλυτικές ουσίες, και συγχρόνως την καθιστά στερεά και ελαστική (Ladmann L.1988).

VIII. Μελανινογένεση

Το χρώμα του δέρματος οφείλεται στη φυσιολογική χρωστική του, την μελανίνη, στο πάχος της κεράτινης στιβάδας της επιδερμίδας, στην κοκκώδη στιβάδα και στην αιμάτωσή του. Η μελανίνη παράγεται στα ειδικά κύτταρα που βρίσκονται στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας, τα οποία ονομάζονται μελανινοκύτταρα (O Malley CK. 1960). Τα κύτταρα αυτά είναι πολυγωνικά με μικρό βαθυχρωματικό πυρήνα και διαυγές πρωτόπλασμα. Ονομάζονται και διαυγή κύτταρα του Manson και προέρχονται από το νευρικό ιστό.

Η μελανίνη αποτελεί σύμπλοκο λευκωματούχου ουσίας, φαιομέλανης χροιάς και προέρχεται από την τυροσίνη (Grupper C., Plas G. 1951).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^{Ο}

ΘΕΩΡΙΕΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τις τελευταίες δεκαετίες, οι έρευνες γύρω από το θέμα της γήρανσης έχουν εξαπλωθεί ταχύτατα, τόσο σε βάθος, όσο και σε ευρύτητα. Η έξαρση αυτή έχει διεγερθεί από

1. Την εκπληκτική διεύρυνση του μέσου όρου ζωής των ανθρώπων σε όλη την οικουμένη
2. Την λιγότερο θεαματική, αλλά επίσης σημαντική, επιμήκυνση του μέγιστου χρόνου ζωής
3. Το αυξανόμενο ποσοστό των ηλικιωμένων στον πληθυσμό, ιδιαίτερα σε κάποιες ανεπτυγμένες χώρες
4. Το αυξημένο ποσοστό των εθνικών υγειονομικών δαπανών που χρησιμοποιούνται από τους ηλικιωμένους (Wachter KW and Finch CE, 1997).

Βιολογικά, επιδημιολογικά και δημογραφικά δεδομένα έχουν οδηγήσει στην δημιουργία ενός αριθμού θεωριών που προσπαθούν να αναγνωρίσουν κάποια αιτία ή διαδικασία που να επεξηγεί την γήρανση και την αναπόφευκτη συνέπειά της, τον θάνατο. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, η έρευνα για την εύρεση ενός μοναδικού αιτίου της γήρανσης, όπως ενός μεμονωμένου γονιδίου ή ενός συστήματος, που αποτελεί κλειδί για το σώμα και εξασθενεί η λειτουργία του με το χρόνο, έχει αντικατασταθεί από την άποψη ότι η γήρανση αποτελεί μια εξαιρετικά πολύπλοκη και πολυπαραγοντική διαδικασία. (Kowald A and Kirkwood TB, 1996). Πολλές διαδικασίες μπορεί να αλληλεπιδρούν ταυτόχρονα και μπορεί να έχουν επίδραση σε διάφορα λειτουργικά επίπεδα του οργανισμού (Franceschi C et al., 2000). Επιπρόσθετα, διάφορες θεωρίες γήρανσης μπορούν συνεργιστικά να περιγράφουν

κάποιες ή όλες τις πτυχές της φυσιολογικής πορείας της γήρανσης, μόνες τους ή σε συνδυασμό με άλλες.

Ο ορισμός της γήρανσης εξάλλου είναι ανοικτός σε ποικίλες ερμηνείες (Carey JR., 2003; Sacher GA., 1982). Σε ανταπόκριση στο ερώτημα «γιατί γερνάμε», η γήρανση παρουσιάζεται ως μια οντογενής διαδικασία, δηλαδή ως η διαδικασία που περιγράφει το γεγονός ότι μεγαλώνουμε και/ή το σύνολο των αλλαγών, φυσιολογικών, γενετικών, μοριακών που λαμβάνουν μέρος με το πέρασμα του χρόνου, από τη στιγμή της γονιμοποίησης έως το θάνατο (Weinert and Timiras, 2003).

Σε ανταπόκριση στο ερώτημα «γιατί ζούμε τόσο χρόνο όσο ζούμε», η δομή μιας εξελικτικής-συγκριτικής θεωρίας είναι η καταλληλότερη απάντηση (Weinert and Timiras, 2003).

Σε ανταπόκριση στο ερώτημα «γιατί πεθαίνουμε», απαντώντας πρέπει να υπογραμμίσουμε την έλλειψη σχέσης συσχέτισης μεταξύ γήρατος (μιας καθορισμένης χρονικής περιόδου της ζωής) και θανάτου (ενός γεγονότος που μπορεί να λάβει χώρα σε όλες τις ηλικίες). Παρόλα αυτά, επειδή οι προχωρημένες ηλικίες χαρακτηρίζονται από εξασθενημένη ικανότητα του οργανισμού να ανταποκριθεί στο στρες, λόγω της επικείμενης ομοιοστατικής ανισορροπίας και την επίπτωσή της στην παθολογία, ο θάνατος παραμένει η βασικότερη επίπτωση του γήρατος.

Οι θεωρίες που έχουν διαμορφωθεί για να εξηγήσουν τη διαδικασία της γήρανσης έχουν ομαδοποιηθεί σε διάφορες κατηγορίες, μερικές από τις πιο διαδεδομένες είναι οι θεωρίες του προγραμματισμού και των σφαλμάτων. Σύμφωνα με τις «θεωρίες προγραμματισμού», η γήρανση εξαρτάται από βιολογικά ρολόγια τα οποία καθορίζουν το χρονοδιάγραμμα του διαστήματος ζωής κατά τα στάδια της ανάπτυξης, εξέλιξης, ωρίμανσης και γήρατος, ενώ η ρύθμιση πιθανολογείται ότι εξαρτάται από γονίδια τα οποία ενεργοποιούνται διαδοχικά και στέλνουν σήματα στο νευρικό, ενδοκρινικό και ανοσοποιητικό σύστημα, τα οποία στη συνέχεια είναι υπεύθυνα για την διατήρηση της ομοιόστασης και για την ενεργοποίηση των αμυντικών απαντήσεων. Οι «θεωρίες σφαλμάτων» αναγνωρίζουν περιβαλλοντικές επιδράσεις στους ζωντανούς οργανισμούς, οι οποίες προκαλούν προοδευτική καταστροφή του οργανισμού σε ποικίλα επίπεδα (καταστροφή μιτοχονδριακού DNA, συσσώρευση ελευθέρων ριζών).

Στην παρούσα εργασία κατηγοριοποιήσαμε τις ποικίλες θεωρίες γήρανσης ως εξελικτικές, μοριακές, κυτταρικές, και συστημάτων σύμφωνα με την άποψη των

Brian T. Weinert, και Paola S. Timiras (Weinert and Timiras, 2003). Η επιλογή της κατηγοριοποίησης αυτής και η σειρά με την οποία παρουσιάζονται αντανακλά τη στενή σχέση που υπάρχει μεταξύ των φυσιολογικών διαδικασιών του ανθρώπινου οργανισμού (Timiras PS., 2003). Κατά αυτόν τον τρόπο οι θεωρίες γήρανσης μπορεί να συμπλέκονται και να συμπίπτουν σε πολλά επίπεδα λειτουργίας του οργανισμού. Για παράδειγμα, διαφοροποιήσεις λόγω γήρανσης σε μοριακό επίπεδο μπορεί να οδηγήσουν σε κυτταρικές διαφοροποιήσεις και αυτές στη συνέχεια συμβάλλουν σε ανεπάρκεια οργάνων και συστημάτων, με εξελικτικές επιπλοκές για την αναπαραγωγή και την επιβίωση. Συνεπώς, σε πολυκύτταρους οργανισμούς, μια σύνθετη μελέτη των αλληλεπιδράσεων μεταξύ εσωτερικών (γενετικών), εξωτερικών (περιβαλλοντικών) και στοχαστικών (τυχαίων καταστροφών σε ζωτικά-θεμελιώδη μόρια) αιτιών προσφέρει μια γόνιμη προσέγγιση, που συντελεί στην περιεκτική και ρεαλιστική κατανόηση της διαδικασίας της γήρανσης.

2.2 ΘΕΩΡΙΕΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ

Γιατί ζούμε τόσο χρόνο όσο ζούμε; Οι θεωρίες της εξέλιξης υποστηρίζουν ότι η γήρανση προκύπτει από μια εξασθένιση στη δύναμη της φυσικής επιλογής. Επειδή η εξέλιξη δρα πρωτίστως με σκοπό να μεγιστοποιήσει την αναπαραγωγική ικανότητα του υποκειμένου, η μακροζωία αποτελεί ένα χαρακτηριστικό το οποίο θα μπορούσε να επιλεγεί μόνο εφόσον κρινόταν ευνοϊκό για την υγεία. Συνεπώς, η διάρκεια ζωής θεωρείται το αποτέλεσμα της δύναμης της φυσικής επιλογής και μπορεί να χαρακτηρίζεται από ένα μεγάλο βαθμό πλαστικότητας, μεταξύ των υποκειμένων ενός είδους, καθώς και μεταξύ των διαφόρων ειδών (Weinert and Timiras, 2003). Εφόσον ο βασικός στόχος της θεωρίας της εξέλιξης της γήρανσης είναι να κατανοήσει γιατί η γήρανση λαμβάνει χώρα, μπορεί επιπρόσθετα να οδηγήσει και σε διερεύνηση των μηχανισμών που συμμετέχουν σε αυτήν (Kirkwood, T.B.L., 1996; Kirkwood, T.B.L., Austad, S.N., 2000). Είναι φανερό, από ποικίλα αποδεικτικά στοιχεία, ότι η γήρανση και η μακροζωία καθοδηγούνται από γενετικούς παράγοντες: (Finch, C.E., Tanzi R., 1997).

- Πρώτον, η διάρκεια ζωής διαφέρει μεταξύ διαφορετικών έμφυτων πιέσεων σε εργαστηριακά ζώα.

- Δεύτερον, η διάρκεια ζωής ενός ζεύγους μονοζυγωτικών διδύμων ανθρώπων είναι στατιστικά πιο σημαντική μεταξύ τους παρά η διάρκεια ζωής μεταξύ διζυγωτικών διδύμων. Το μέγεθος της διαφοράς αυτής επιβεβαιώνει ότι το ένα τέταρτο με το ένα τρίτο αυτού που καθορίζει τη διάρκεια ζωής είναι γενετικό.
- Τρίτον, μελέτες σε απλούς οργανισμούς όπως είναι οι μύγες των φρούτων, το νηματοειδές σκουλήκι και η μαγιά επιβεβαίωσαν γενετικές μεταλλάξεις που επηρεάζουν τη διάρκεια ζωής.

Συνεπώς η εξελικτική θεωρία προΐσταται της φύσης των γενετικών αυτών παραγόντων (Kirkwood, T.B.L., 2002).

Η γήρανση από την οπτική γωνία της εξελικτικής προσέγγισης, μπορεί να οριστεί ως η προοδευτική παρακμή της σωματικής υγείας (της ικανότητας του οργανισμού να επιβιώνει και να αναπαράγεται) με την πάροδο του χρόνου (Partridge, L. 2001). Μέχρι τώρα, οι περισσότεροι ερευνητές που μελετούν την γήρανση κυρίως ενδιαφέρονται να καθορίσουν ποια είναι τα αίτια της γήρανσης σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο (η φυσιολογική εξασθένιση των λειτουργιών με την ηλικία). Όπως όμως εύστοχα ο Thomas Kirkwood (Kirkwood, T.B. 1988) παρατήρησε, η κατανόηση του λόγου για τον οποίο αναπτύχθηκε η γήρανση, μπορεί να βοηθήσει να διαλευκάνουμε ποιοι παράγοντες (γονίδια, εσωτερικές βλάβες, εξωτερικές καταστροφές) είναι περισσότερο πιθανό να αναμιγνύονται αιτιολογικά με τη διαδικασία της γήρανσης.

Η αρχική θεωρία που ανέφερε ότι η γήρανση αποτελεί ένα προσαρμοσμένο, γενετικά προγραμματισμένο γεγονός που εξυπηρετούσε τη μείωση του μεγέθους του πληθυσμού, με σκοπό την πρόληψη του υπερπληθυσμού έχει ευρέως αμφισβητηθεί. Εφόσον η γήρανση φυσιολογικά δεν παρατηρείται στους άγριους πληθυσμούς υπό το βάρος του υψηλού ρυθμού πρόωρης θνησιμότητας, λόγω εξωτερικών επιδράσεων (ατυχήματα, ασθένειες, αρπακτικά κλπ.), η γήρανση δεν αποτελεί απαραίτητη διαδικασία για την πρόληψη του υπερπληθυσμού και συνεπώς θα υπήρχε μικρή πίεση φυσικής επιλογής για την εξέλιξη ενός «γονιδίου γήρανσης». Επιπρόσθετα, εάν υπήρχε ένα γονίδιο γήρανσης, θα αναμενόταν ότι κάποια μεμονωμένα άτομα του πληθυσμού θα είχαν ένα μεταλλαγμένο γονίδιο που θα επέτρεπε σε αυτά να επιβιώσουν, ενώ οι όμοιοι σε αυτά πληθυσμοί θα γερνούσαν και θα πέθαιναν. Αυτό είναι αυτονόητο ότι θα αποτελούσε ένα σημαντικό πλεονέκτημα για τα υποκείμενα

αυτά και συνεπώς θεωρητικά η πίεση της επιλογής θα ήταν πολύ υψηλή για αυτή την μετάλλαξη, και εξελικτικά θα οδηγούσε σε αθάνατα στελέχη, γεγονός το οποίο δεν αποτελεί πραγματικότητα. Στη συνέχεια αναλύονται οι τρεις βασικότερες θεωρίες που εξηγούν την εξελικτική πορεία της γήρανσης: i) η θεωρία της συσσώρευσης μεταλλάξεων, ii) η θεωρία του αναλώσιμου σώματος, iii) η θεωρία ανταγωνισμού των πολλαπλών φαινοτύπων (Phaneuf Sharon) .

2.2.1 Η θεωρία της συσσώρευσης μεταλλάξεων

Η θεωρία της εξέλιξης διατυπώθηκε πρώτη φορά το 1940, βασιζόμενη στην παρατήρηση ότι στη νόσο του Huntington, μια επικρατούσα θανατηφόρος μετάλλαξη παρέμενε μέσα στον πληθυσμό, παρότι θα έπρεπε να επιλεγεί ισχυρά το αντίθετο (Haldane JBS. 1941). Η καθυστερημένη εκδήλωση της νόσου του Huntington's (30-40 ετών) επιτρέπει στον φορέα να αναπαραχθεί πριν να πεθάνει, και κατά συνέπεια στην ασθένεια να αποφύγει την δύναμη της φυσικής επιλογής. Η παρατήρηση αυτή ενέπνευσε την θεωρία της συσσώρευσης των μεταλλάξεων, η οποία πρώτη φορά προτάθηκε από τον Medawar το 1951 και κεντρικό ρόλο σε αυτή τη θεωρία λαμβάνει η άποψη, ότι η επίδραση της φυσικής επιλογής εκφυλίζεται με το χρόνο (Kirkwood, T.B.L., 2002; Partridge, L. 2001; Kirkwood, T.B. 1988; Kirkwood, T.B.L., 1992; Mangel M., 2001). Εάν μια επιβλαβής μετάλλαξη εκδηλωθεί σε μικρή ηλικία και υπάρχει σε ένα πληθυσμό, θα υπάρξει μια μεγάλη πίεση της φυσικής επιλογής να εξαλειφθεί η μετάλλαξη αυτή επειδή θα επηρεάσει την υγεία μιας μεγάλης μερίδας του πληθυσμού. Ωστόσο, εάν η ίδια μετάλλαξη δεν εκδηλωθεί μέχρι τη μέση ηλικία, πολλά από τα υποκείμενα που μεταφέρουν την μετάλλαξη θα έχουν πεθάνει πριν η μετάλλαξη προλάβει να εκφραστεί. Εάν η μετάλλαξη εκφράζεται σπάνια, υπάρχουν πολύ μικρές πιθανότητες η διαδικασία της φυσικής επιλογής να καθαρίσει την μετάλλαξη από το γονίδιο. Επομένως, αυτή η καθυστερημένα δρώσα μετάλλαξη μπορεί να περάσει από τη μια γενιά στην επόμενη και μπορεί να συσσωρευτεί στο γονίδιο. Εάν οι οργανισμοί έχουν αναπτυχθεί σε προστατευόμενο περιβάλλον όπου η εξωγενής θνησιμότητα είναι μικρή, η γήρανση μπορεί να προκύπτει ως το αποτέλεσμα της συσσωρευμένης δράσης αυτής της αρχικά αργής επιζήμιας μετάλλαξης (Phaneuf Sharon). Μέχρι στιγμής υπάρχουν

ανεπαρκή αποδεικτικά στοιχεία για την υπεράσπιση της θεωρίας αυτής (Partridge L and Gems D., 2002).

Ωστόσο, η βασική ιδέα ότι η γήρανση είναι αποτέλεσμα της έλλειψης φυσικής επιλογής υποστηρίζεται από πλούσια ερευνητική βιβλιογραφία. Μακρόβια στελέχη της Drosophila μπορούν να πολλαπλασιαστούν επιλέγοντας γόνους μεγαλύτερων ενηλίκων, αποδεικνύοντας ότι η διάρκεια ζωής μπορεί να τροποποιηθεί απευθείας από τη φυσική επιλογή (Partridge L et al., 1999; Rose M and Charlesworth B., 1980). Η διάρκεια ζωής για κάθε είδος είναι συγκεκριμένη επειδή αποτελεί περισσότερο μια λειτουργία επιβίωσης και αναπαραγωγής σε ένα ανταγωνιστικό περιβάλλον. Επακόλουθα, οργανισμοί που τείνουν να πεθαίνουν πρόωρα, από αρπακτικά και περιβαλλοντικούς κινδύνους, αναπτύσσουν τη βέλτιστη διάρκεια ζωής τους σύμφωνα με το δικό τους ιδιαίτερο περιβάλλον. Η υπόθεση αυτή δοκιμάστηκε σε ένα φυσικό περιβάλλον , συγκρίνοντας ένα ζώο μαρσιποφόρο της ηπειρωτικής χώρας, το οποίο είναι επιρρεπές στα αρπακτικά, με ένα πληθυσμό του ίδιου μαρσιποφόρου που ζει σε ένα νησί ελεύθερο από αρπακτικά. Η θεωρία της εξέλιξης προβλέπει, ότι τα προστατευμένα στο νησί μαρσιποφόρα θα έχουν την δυνατότητα να απολαύσουν ένα μεγαλύτερο διάστημα ζωής, εάν αυτό είναι ευνοϊκό για την υγεία τους. Πράγματι, τα μαρσιποφόρα του νησιού έζησαν περισσότερο και γέρασαν με πιο αργό ρυθμό από αυτά της ηπειρωτικής χώρας (Austad SN., 1993). Η παρατήρηση ότι οι οργανισμοί μπορούν να γεράσουν σε ένα φυσικό περιβάλλον, επιβεβαιώνει ότι μολονότι η επιμήκυνση του χρόνου ζωής μπορεί να είναι ευνοϊκή για την υγεία, άλλοι παράγοντες πιθανόν καθιστούν αναγκαία την θυσία την μακροβιότητας για την αναπαραγωγική ικανότητα.

2.2.2 Η θεωρία του αναλώσιμου σώματος

Η βασική πρόταση της θεωρίας αυτής υποστηρίζει ότι ο οργανισμός διατηρείται σωματικά αποτελεσματικός μόνο για επιτυχή αναπαραγωγική διαδικασία, ενώ κατόπιν είναι αναλώσιμος (Weinert and Timiras, 2003). Σε αντίθεση με τις άλλες δύο εξελικτικές θεωρίες, η θεωρία αυτή δεν εμπλέκει τα γονίδια ως συμμετέχοντα στην διαδικασία της γήρανσης αλλά επικεντρώνεται στην αντίληψη ότι η διατήρηση των κυττάρων (επιδιόρθωση DNA, ανακύκλωση πρωτεϊνών, αντιοξειδωτική άμυνα) είναι πολυδάπανη (Kirkwood, T.B.L., 2002; Kirkwood, T.B. 1988; Kirkwood, T.B.L., 1992). Δεδομένου ότι η εξωγενής θνησιμότητα είναι εξαιρετικά υψηλή στο άγριο

φυσικό περιβάλλον – για παράδειγμα, εννέα στα δέκα νεογέννητα άγρια ποντίκια θα πεθάνουν πριν κλείσουν τους δέκα μήνες ζωής (Austad, S.N. 1997)- δεν θα είχε κανένα νόημα η χρήση της πολύτιμης μεταβολικής ενέργειας για τη διατήρηση του σώματος πέρα από τον προβλεπόμενο χρόνο ζωής του οργανισμού. Η χρήση επιπρόσθετης ενέργειας για την αύξηση της αναπαραγωγικής ικανότητας του οργανισμού θα ήταν περισσότερο προσοδοφόρα, από την σκοπιά της εξελικτικής θεώρησης, επειδή θα ενίσχυε την υγεία και ικανότητα του υποκειμένου. Κατά συνέπεια, οι οργανισμοί εξελίχθηκαν κατά τέτοιο τρόπο, ώστε το ποσό της ενέργειας που δαπανάται για την διατήρηση του σώματος να είναι επαρκές για να συντηρεί τον οργανισμό ζωντανό, όσο χρόνο απαιτείται για την αναπαραγωγή, αλλά λιγότερο από αυτό που θα χρειαζόταν για να παραμείνει ζωντανός επ' αόριστων. Η χρονική περίοδος του αναλώσιμου σώματος προκύπτει από την αναλογία των αναλώσιμων προϊόντων (Kirkwood, T.B.L., 1992).

Η θεωρία του αναλώσιμου σώματος βοηθά επίσης στην ερμηνεία του γιατί διαφορετικά είδη έχουν και διαφορετικό χρόνο ζωής. Όσο υψηλότερος ο ρυθμός εξωγενούς θνησιμότητας για ένα είδος, τόσο λιγότερη ενέργεια θα πρέπει να επενδύει στην διατήρηση του σώματός του. Το μεγαλύτερο ποσό ενέργειας θα πρέπει να κατευθύνεται απευθείας στην αναπαραγωγή, όσο πιο συχνά είναι αυτό δυνατό. Κατά συνέπεια, τα είδη αυτά, εάν καταφέρουν να μεγαλώσουν, θα έχουν μικρότερη διάρκεια ζωής εφόσον η επένδυση ενέργειας για τη σωματική τους διατήρηση θα είναι ελάχιστη. Συγκριτικά στοιχεία που υποστηρίζουν τη θεωρία αυτή διατίθενται στη βιβλιογραφία.

2.2.3 Η θεωρία ανταγωνισμού των πολλαπλών φαινοτύπων

Η θεωρία του αναλώσιμου σώματος εξηγεί γιατί ζούμε για μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο, αλλά δεν προβάλλει συγκεκριμένες αιτίες του γήρατος, ενώ η ανταγωνιστική θεωρία, η οποία διατυπώθηκε πρώτη φορά από τον Williams το 1957, υποθέτει ότι ορισμένα γονίδια έχουν επιλεγεί ώστε να έχουν ευεργετική επίδραση σε νεαρή ηλικία, ενώ στην μετέπειτα ζωή έχουν επιβλαβείς επιδράσεις, συμβάλλοντας άμεσα με τον τρόπο αυτό στη γήρανση (Kirkwood, T.B.L., 2002; Mangel M., 2001). Εάν τα γονίδια αυτά προσδίδουν αυξημένη αναπαραγωγική ικανότητα στην πρώιμη ζωή, επιλέγονται από τη φυσική επιλογή, ανεξάρτητα από το γεγονός ότι μετέπειτα μπορεί να προκαλούν γήρανση. Σε αυτό συμβάλλει και το γεγονός ότι στους άγριους

πληθυσμούς, λίγα άτομα επιβιώνουν τόσο ώστε να υποστούν και να αντιμετωπίσουν τις επιβλαβείς συνέπειες του γήρατος. Συνεπώς, βάση των κανόνων της φυσικής επιλογής θα ήταν επικερδές για το είδος να επικρατήσουν τα γονίδια αυτά. Η ανταγωνιστική θεωρία συχνά αναφέρεται και ως η θεωρία της ανταλλαγής, εφόσον δίνεται η δυνατότητα στον οργανισμό να αυξήσει την αναπαραγωγική του δραστηριότητα στην πρώιμη ζωή αλλά σαν αντάλλαγμα γερνά γρηγορότερα.

Ο ανταγωνισμός μεταξύ αναπαραγωγής και μακροβιότητας στηρίζεται σε πειραματικά δεδομένα, κατά τα οποία περιορισμός της αναπαραγωγής, μέσω καταστροφής των σπερματικών κυττάρων μπορεί να παρατείνει την διάρκεια ζωής τόσο στην Drosophila όσο και στο στέλεχος Caenorhabditis elegans (Arantes-Oliveira N et al., 2002; Sgro CM and Partridge L.). Στους ανθρώπους, η αυξημένη και φυσιολογική λειτουργία του προστάτη διεγείρεται από τα ανδρογόνα, τις ανδρικές ορμόνες του φύλου. Σε μεγάλη ηλικία αυτές οι ορμόνες φαίνεται ότι συντελούν στην αιτιολογία του καρκίνου του προστάτη, μια από τις κύριες αιτίες θανάτου στον ανδρικό ηλικιωμένο πληθυσμό. Η συσχέτιση όμως, μεταξύ αναπαραγωγής και μακροβιότητας δεν είναι απόλυτη. Κάποια μακρόβια στελέχη της Drosophila δεν χάνουν την αναπαραγωγική τους ικανότητα (Arking R et al., 2002), όπως επίσης και μακρόβιες πεταλούδες συνεχίζουν να αναπαράγονται για περισσότερα από 60 χρόνια. (Miller JK., 2001). Υπάρχουν βέβαια και ζώα προσαρμοσμένα, ώστε να διαφεύγουν από τα αρπακτικά, που ευνοούνται από την φυσική επιλογή, τόσο ως προς τη μακροβιότητα όσο και ως προς τη γονιμότητα. Για παράδειγμα, έντομα όπως τα μυρμήγκια συνεργάζονται για να υποστηρίξουν μια μόνο βασίλισσα.. Η βασίλισσα, προστατεύεται από το περιβάλλον και περιθάλπεται από τα μυρμήγκια εργάτες, ενώ δίνει ένα πληθυσμό από εκατοντάδες ακόμα και χιλιάδες απογόνους κάθε μέρα και σε κάποιες περιπτώσεις ζει για 30 χρόνια.(Keller L and Genoud M., 1997). Σε αντίθεση, συγγενή έντομα, έχουν μέσο χρόνο ζωής που μετριέται σε μήνες, και όχι σε χρόνια.

2.2.4 Περιορισμός θερμίδων και εξελικτικές θεωρίες γήρανσης

Ο θερμιδικός περιορισμός αποτελεί την μόνη πειραματική παρέμβαση που έχει σταθερά και συστηματικά αποδείξει ότι μειώνει το ρυθμό γήρανσης και αυξάνει τη μέση και μέγιστη διάρκεια ζωής σε διάφορα είδη οργανισμών (Kirkwood, T.B.L., 2002). Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ο περιορισμός των θερμίδων παρατείνει

τη διάρκεια ζωής δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί. Οι πολυάριθμες φυσιολογικές αλλαγές που προκαλεί, καθιστούν ιδιαίτερα δύσκολο τον καθορισμό των επιδράσεων και των αποτελεσμάτων του, γεγονός που κάνει την εφαρμογή του πολύ περίπλοκη. Το ερώτημα λοιπόν είναι: υπάρχει πιθανότητα, να ερμηνευθεί η επιμήκυνση του χρόνου ζωής, μέσω του θερμιδικού περιορισμού, σε εξελικτική βάση;

Μια υπόθεση που έρχεται σε συμφωνία με τη θεωρία γήρανσης του αναλώσιμου σώματος, είναι αυτή που υποστηρίζει ότι ο θερμιδικός περιορισμός δρα μετατοπίζοντας την ενέργεια που προορίζεται για την ανάπτυξη και αναπαραγωγή, προς την κατεύθυνση την επιδιόρθωσης και διατήρησης του σώματος. Στην άγρια φύση, η ανεπάρκεια ενέργειας αποτελεί ένα σύνηθες φαινόμενο και είναι πιθανό κάποιος προσαρμοστικός μηχανισμός να έχει εξελιχθεί σε αυτή την κατάσταση. Στην περίπτωση που το φαγητό είναι δυσεύρετο, η πιθανότητα επιτυχούς αναπαραγωγής, καθώς και το ενδεχόμενο ότι κάποιο νεογνό θα μπορούσε να επιβιώσει είναι απομακρυσμένη. Στην περίπτωση αυτή, θα είχε περισσότερο νόημα η επένδυση ενέργειας για τη διατήρηση του σώματος με σκοπό την επιβίωση, έως ότου θα υπήρχε μεγαλύτερη διαθεσιμότητα φυσικών πόρων και η επιτυχία της αναπαραγωγικής διαδικασίας θα ήταν υψηλότερη.

Δύο ζωτικά συστήματα διατήρησης, για την επιβίωση του οργανισμού που απαιτούν συγκεκριμένα ποσά ενέργειας, είναι η αντιγραφή και επιδιόρθωση του DNA, καθώς και η σύνθεση και ανακύκλωση των πρωτεϊνών. Εάν όντως ο θερμιδικός περιορισμός παρατείνει τη διάρκεια ζωής εκτρέποντας περισσότερη ενέργεια στο μηχανισμό της διατήρησης, θα ανέμενε κανείς τα συστήματα αυτά να απορυθμίζονται από τον θερμιδικό περιορισμό. Όντως, τα αποτελέσματα μιας έρευνας, που πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο βιοχημείας της γήρανσης του πανεπιστημίου της Φλόριντα (Biochemistry of aging laboratory, University of Florida), έδειξαν ότι μια μικρή, σε χρονική διάρκεια, παρέμβαση θερμιδικού περιορισμού –της τάξης των 8 εβδομάδων- σε νεαρά (6 μηνών) ποντίκια, είχε σαν αποτέλεσμα αυξημένη δραστηριότητα του 20S πρωτεοσώματος σε σχέση με την ομάδα των ποντικών που λάμβανε απεριόριστη διατροφή. Το πρωτεόσωμα 20S διαδραματίζει βασικό ρόλο στην επιλεκτικότητα αναγνωρίζοντας και εξουδετερώνοντας οξειδωμένες πρωτεΐνες (Finch, C.E., Tanzi R., 1997), και κατ΄αυτόν τον τρόπο βοηθά στη διατήρηση του σώματος, αποτρέποντας τη συσσώρευση δυνητικά τοξικών οξειδωμένων πρωτεϊνών. Η μελέτη αυτή επίσης έδειξε ότι εν δυνάμει αντιοξειδωτικά ήταν αυξημένα σημαντικά στα ζώα υπό

θερμιδικό περιορισμό, σε σχέση με αυτά της ομάδας ελέγχου. Τα αντιοξειδωτικά επίσης διαδραματίζουν πιθανότατα ένα σημαντικό ρόλο στην διατήρηση του σώματος, εφόσον μπορούν να απενεργοποιούν της ελεύθερες ρίζες πριν αυτές προκαλέσουν καταστροφές στα μακρομόρια του κυττάρου. Επιπρόσθετα, αποδείξεις υποδεικνύουν ότι στα ζώα υπό θερμιδικό περιορισμό περιορίζεται η καταστροφή του DNA, πιθανότατα ως αποτέλεσμα αυξημένης ικανότητας επιδιόρθωσης του DNA (Kirkwood, T.B.L., 2000), επιβραδύνεται η ανάπτυξη και η αναπαραγωγή μειώνεται ή απουσιάζει εντελώς (Sharon Phaneuf). Συνοψίζοντας, ζώα με φυσιολογική διατροφή παραμένουν υγιή για περισσότερο χρονικό διάστημα σε σχέση με αυτά που τρέφονται απεριόριστα κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Κατά γενική ομολογία συνεπώς, αυτά αποτελούν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία για την στήριξη της υπόθεσης ότι ο θερμιδικός περιορισμός εκτρέπει την διαθέσιμη ενεργεία από την ανάπτυξη και αναπαραγωγή προς την διατήρηση του σώματος και κατά συνέπεια μπορεί να εξηγηθεί η επίδραση του θερμιδικού περιορισμού στην παράταση ζωής.

Εφόσον οι θεωρίες της ανταγωνιστικότητας και του αναλώσιμου σώματος δεν είναι απολύτως ασυναφείς μεταξύ τους (και οι δύο δείχνουν να ενστερνίζονται την ιδέα ότι η καθυστερημένη αναπαραγωγή οδηγεί σε αύξηση της μακροζωίας), η υπόθεση που ακολουθεί μπορεί να είναι σε κάποιο βαθμό παρεμφερής με την προηγούμενη. Αναφορικά με την θεωρία του ανταγωνισμού, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι ο θερμιδικός περιορισμός παρατείνει τη ζωή παρακωλύοντας την έκφραση των γονιδίων πολλαπλών φαινοτύπων. Γονίδια τα όποια φυσιολογικά ενεργοποιούνται με σκοπό να αυξήσουν τη φυσική κατάσταση στην περίοδο της νεότητας, μπορεί να καταστέλλονται από τον θερμιδικό περιορισμό. Όπως αναφέρθηκε ήδη, ο θερμιδικός περιορισμός είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της αναπαραγωγικής ικανότητας των πειραματόζωων του εργαστηρίου, συνεπώς τα ζώα ζουν περισσότερο αλλά θυσιάζουν σε μεγάλο βαθμό την αναπαραγωγική τους δυνατότητα. Είναι γνωστό επίσης, ότι ο θερμιδικός περιορισμός μπορεί να μεταβάλλει την έκφραση πολλών γονιδίων (Patridge L., 2001) οπότε αυτή μπορεί να είναι μια αληθοφανής εξήγηση. Ωστόσο, το γεγονός ότι έχουν βρεθεί μεμονωμένα γονίδια που αυξάνουν τη διάρκεια ζωής χωρίς να προκαλούν καμία αναγνωρίσιμη δυσμενή πλειοτροπική επίδραση εξασθενεί αυτή την υπόθεση (Kirkwood, T.B.L., 1998).

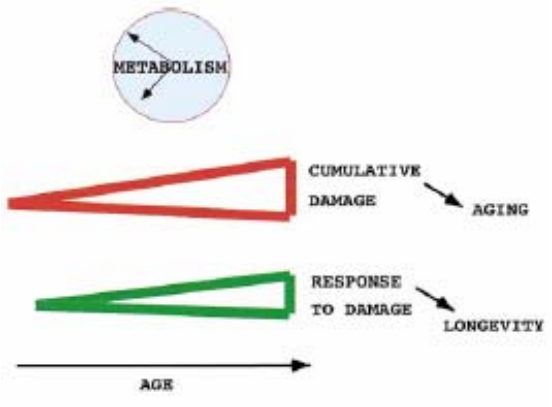
Εν κατακλείδι, εξετάζεται κατά πόσο η παράταση ζωής που προκαλείται από τον θερμιδικό περιορισμό μπορεί να εξηγηθεί από τη θεωρία της συσσώρευσης των

μεταλλάξεων. Εφόσον η θεωρία αυτή προϋποθέτει ότι η αιτία που προκαλεί τη γήρανση, είναι η συσσώρευση καθυστερημένα εκδηλωμένων φθοροποιών μεταλλάξεων που περνούν από γενιά σε γενιά, δεν φαίνεται να μπορεί να συσχετιστεί με οποιαδήποτε παρέμβαση, γίνεται σε μεμονωμένο άτομο και επιμηκύνει τη διάρκεια ζωής. Ο θερμιδικός περιορισμός δεν είναι δυνατόν να οδηγήσει στην εξάλειψη γονιδιακών μεταλλάξεων και στην πραγματικότητα θα ανέμενε κανείς αυξημένη έκφραση των γονιδίων αυτών, εφόσον τα ζώα θα ζούσαν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Υποθετικά, είναι πιθανό ότι η γενιά των ζώων που ζει υπό θερμιδικό περιορισμό, θα έδινε τη δυνατότητα στη φυσική επιλογή να εξαλείψει τις μεταλλάξεις, αλλά και πάλι δεν δίνεται μια ικανοποιητική εξήγηση για το πώς ο θερμιδικός περιορισμός επιτείνει τη διάρκεια ζωής μεμονωμένων ατόμων. Η μόνη πιθανή υπόθεση που υπολείπεται, είναι ότι ο θερμιδικός περιορισμός με κάποιο τρόπο εμποδίζει αυτές τις καθυστερημένα εκφρασμένες επιβλαβείς μεταλλάξεις να εκδηλωθούν, αλλά δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχειά που να στοιχειοθετούν μια τέτοια υπόθεση.

2.3 ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΘΕΩΡΙΕΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Οι χαρακτηριστικές αλλαγές που αποτελούν τμήμα της γήρανσης εμφανίζονται παρεμφερής με τα αναπτυσσόμενα ρυθμίστηκα προγράμματα. Παρόλα αυτά παραμένει το ερώτημα, γιατί οι μηχανισμοί της γήρανσης έχουν επιλεγεί εξελικτικά ως επωφελής; Πράγματι, οι βιολόγοι της εξέλιξης διατυπώνουν την άποψη ότι η γήρανση συντελείται, λόγω έλλειψης κάποιου μηχανισμού, που οφείλεται στην απουσία φυσικής επιλογής στην μετά αναπαραγωγική φάση της ζωής. Από αυτή την οπτική γωνία, η διαδικασία της γήρανσης δεν είναι προγραμματισμένη, αλλά, κατά μείζονα λόγο, αποτελεί αποσαθρώματα της απουσίας επιλογής για διατήρηση (Medawar, P.B. 1952). Ωστόσο, είναι εύλογο ότι οποιοσδήποτε μηχανισμός αναπτυσσόταν για να επιβραδύνει ή να ρυθμίσει την ταχύτητα της γήρανσης θα επιλεγόταν, γιατί τα καλότυχα άτομα θα μπορούσαν δυνητικά να δώσουν μεγαλύτερο αριθμό απόγονων. Συνεπώς, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι οι διαδικασίες επιμήκυνσης της διάρκειας ζωής έχουν επιλεγεί και μπορούν να χαρακτηριστούν σαν μια λεπτομερής επεξεργασία (τελειοποίηση) της ίδιας της ανάπτυξης. Κατ' αρχήν, αυτοί οι μηχανισμοί επιμήκυνσης της ζωής μπορεί να

ενεργήσουν κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να επιβραδύνουν ή να ματαιώσουν φθοροποιές αλλαγές σε ένα οργανισμό, που προοδευτικά θα οδηγούσαν στο θάνατο. Η διάρκεια ζωής ενός οργανισμού επομένως, είναι το αποτέλεσμα της συνάθροισης όλων των φθοροποιών αλλαγών και των αντιδρώντων μηχανισμών επιδιόρθωσης και διατήρησης που αποκρίνονται στην καταστροφή (Εικ.1).



Πηγή: Johnson et al., 1999

Εικόνα 1: Η διάρκεια ζωής καθορίζεται από την ισορροπία δύο αντίθετων διαδικασιών. Ο μεταβολισμός οδηγεί στην συσσώρευση της καταστροφής (κόκκινο), προκαλώντας έτσι τη γήρανση (aging). Αντισταθμιστικές αντιδράσεις (πράσινο) περιορίζουν ή επιδιορθώνουν την καταστροφή, προωθώντας έτσι την μακροζωία (longevity).

Κατά τρόπο ανεπίδεκτο κριτικής διερεύνησης, μπορεί κάποιος να φανταστεί ότι μηχανισμοί, όπως αυτοί της μακροβιότητας, θα ήταν πολύ περισσότερο περίπλοκοι σε σχέση με αυτούς που ρυθμίζουν την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Οι χωρικοί και χρονικοί περιορισμοί της εμβρυϊκής ανάπτυξης είναι πολλοί, ενώ οι απαιτήσεις των μηχανισμών μακροβιότητας θα ήταν περισσότερο συγκεκριμένες, εάν υπήρχε μια μεμονωμένη διαδικασία (ή μερικές διαδικασίες) των οποίων η κατάρρευση είναι το περιοριστικό γεγονός στην μακροβιότητα, δηλαδή η Αχίλλειος πτέρνα του οργανισμού.

Η γήρανση οριοθετείται όταν συνυπάρχουν δύο κριτήρια. Πρώτον, η πιθανότητα θανάτου σε οποιαδήποτε στιγμή του χρόνου αυξάνει με την ηλικία του οργανισμού. Αυτός ο στατιστικός προσδιορισμός βρίσκει εφαρμογή σε όλους τους οργανισμούς, από την μαγιά έως τα θηλαστικά, και αντανακλά την προοδευτικά εξελισσόμενη φύση της γήρανσης. Δεύτερον, χαρακτηριστικές αλλαγές στον φαινότυπο συντελούνται σε όλα τα άτομα κατά την πάροδο του χρόνου και οφείλονται στις περιοριστικές διαδικασίες.

Ο καθορισμός της έννοιας φαινότυπος είναι εξίσου γενικός και είναι χρήσιμος στο να διακρίνουμε, την διαδικασία της γήρανσης από τις ασθένειες του γήρατος, όπως είναι ο καρκίνος και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ο φαινότυπος της γήρανσης επιδρά σε όλα τα άτομα ενός πληθυσμού, ενώ οι ασθένειες του γήρατος επηρεάζουν ένα μόνο τμήμα του πληθυσμού. Και οι δύο διαδικασίες έχουν επίπτωση στη διάρκεια ζωής, αλλά με διαφορετικούς τρόπους.. Για παράδειγμα, η πρόοδος στην ιατρική και τη δημόσια υγιεινή, που έγινε τον αιώνα αυτό, είχε ως αποτέλεσμα μια μεγάλη αύξηση στον μέσο όρο ζωής των ανθρώπων στις ανεπτυγμένες χώρες. Ωστόσο, επειδή η πρόοδος αυτή δεν οδήγησε σε αλλαγές στην ίδια την διαδικασία της γήρανσης, δεν υπήρξε καμιά ουσιαστική μεταβολή στο μέγιστο χρόνο ζωής των ανθρώπων.

Στη συνέχεια θα αναφερθούν διάφορα σημαντικά μοριακά μοντέλα γήρανσης τα οποία προκύπτουν από πρόσφατες έρευνες. Αυτά είναι, i) η οξειδωτική καταστροφή, ii) η γονιδιακή αστάθεια, iii) οι γενετικά προγραμματισμένοι μηχανισμοί παράτασης, iv) ο κυτταρικός θάνατος και v) η γήρανση των συστημάτων.

2.3.1 Οξειδωτική καταστροφή

Μια από τις θεωρίες γήρανσης προτείνει, ότι οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται κατά τον μεταβολισμό επιφέρουν συσσωρευτική καταστροφή με το πέρασμα του χρόνου (Harman, D.1981). Κατά προσέγγιση, το δύο με τρία τις εκατό, του προσλαμβανόμενου οξυγόνου ανάγεται χημικά από την προσθήκη ενός μονήρους ηλεκτρονίου και μετατρέπεται επακόλουθα σε ROS. Στις ελεύθερες ρίζες συμπεριλαμβάνονται τα υπεροξειδικά ανιόντα, τα υπεροξείδια του υδρογόνου και οι ρίζες υδροξυλίου και αζώτου. Οι ελεύθερες ρίζες έχει δειχθεί ότι προκαλούν μοριακές καταστροφές, σχεδόν χωρίς καμία διάκριση σε πρωτεΐνες, λιπίδια και νουκλεΐκά οξέα. Επιπρόσθετα, έχουν παρατηρηθεί συγκεκριμένες καταστροφές στο μιτοχονδριακό DNA, το οποίο θα εξετασθεί πιο κάτω στη θεωρία της γονιδιακής αστάθειας. Μία κατηγορία ερευνών, που προσφέρουν αποδεικτικά στοιχεία, που ενισχύουν την άποψη ότι η οξειδωτική καταστροφή προκαλεί γήρανση, αναφέρεται σε ζώα transgenic για γονίδια που κωδικοποιούν αντιοξειδωτικά. Οι transgenic *Drosophila* που εκφράζουν σε μεγαλύτερο βαθμό, τόσο την Cu/Zn SOD όσο και την CAT, ζουν κατά 34% περισσότερο από αυτές της ομάδας ελέγχου (Orr, W.C., and

Sohal, R.S., 1994). Μία πιο πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η έκφραση της ανθρώπινης SOD1 αποκλειστικά σε ενήλικες κινητικούς νευρώνες της Drosophila, οδηγούν σε παράταση της διάρκειας ζωής κατά 40% (Parkes et al., 1998). Επιπλέον πειράματα απαιτούνται για να αποσαφηνιστεί η φύση του θεμελιώδους ρόλου των κινητικών νευρώνων στη διάρκεια ζωής. Αντίθετα, στα ποντίκια η εξάντληση των GPX1 (που κωδικοποιεί την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης), SOD1, SOD2, ή SOD3 δεν επέδειξε φαινότυπο ταχείας γήρανσης (Reaume et al., 1996; Ho et al., 1997; Melov et al., 1998). Τα ζώα με εξαντλημένες τις GPX1, SOD1 και SOD3 εμφανίζονταν φυσιολογικά, ενώ τα ποντίκια SOD2 πέθαναν από καρδιακή ανεπάρκεια 8 ημέρες μετά.

Ένας άλλος πιθανός γενετικός συσχετισμός μεταξύ της οξειδωτικής καταστροφής και της γήρανσης παρέχεται από τα μακρόβια age-1 μεταλλαγμένα στελέχη του *C.Elegans* (Klass, M.R. 1983; Friedman, D.B. and Johnson, T.E. 1988; Larsen et al., 1995). Τα μεταλλαγμένα Age 1 στελέχη ζουν το διπλάσιο χρόνο από τον άγριο τύπο, έχουν αυξημένα επίπεδα SOD και CAT (Larsen 1993; Vanfleteren, J.R., and De Vreese, A. 1996), είναι πιο ανθεκτικά στο οξειδωτικό στρες (Larsen 1993; Vanfleteren, J.R., and De Vreese, A. 1996), στο θερμικό σοκ (Lithgow 1994) και την UV ακτινοβολία. (Murakami, S., and Johnson, T.E., 1996). Παρόμοια, το μακρόβιο μεταλλαγμένο στέλεχος *Methuselah της Drosophila* είναι ανθεκτικό στο οξειδωτικό στρες, στην αυξημένη θερμοκρασία και την ασιτία (Lin et al., 1998). Μετάλλαξη σε ένα άλλο γονίδιο του *C.Elegans*, το clk-1, επιβραδύνει την ανάπτυξη, τον ρυθμό προσαρμογής και παρατείνει τη διάρκεια ζωής (Wong et al., 1995). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, το clk-1 είναι ένα ομόλογο του CAT5 της μαγιάς (Ewbank et al., 1997), ένα γονίδιο που συμμετέχει στη σύνθεση του συνενζύμου Q και ανήκει στα συστατικά στοιχεία της αναπνευστικής αλυσίδας των μιτοχονδρίων (Jonassen et al., 1998). Επιπλέον, η μετάλλαξη clk-1 αποδίδει αυξημένα επίπεδα συνενζύμου Q (Ewbank et al., 1997), γεγονός που υποδεικνύει ότι όλοι οι φαινότυποι της μετάλλαξης clk-1, συνεπάγονται μακροβιότητα, και ακόμη αποδίδουν πιο αργό μεταβολικό ρυθμό.

Είναι ενδιαφέρον να σημειώσουμε ότι αυτή η γενετική διασύνδεση μεταξύ γήρανσης και οξειδωτικής καταστροφής εμφανίζεται στα ζώα, στα οποία τα περισσότερα ενήλικα κύτταρα είναι μετα-μιτωτικά. Τα μετα-μιτωτικά κύτταρα μπορεί να είναι περισσότερο ευάλωτα στη συσσωρευμένη βλάβη των ελευθέρων ριζών δεδομένης της ανικανότητας τους να αντικαταστήσουν τον εαυτό τους. Στα

θηλαστικά, τα όργανα που είναι πιο επιρρεπή στους μηχανισμούς αυτούς είναι ο εγκέφαλος, η καρδιά και οι σκελετικοί μύες. Η καρδιά πράγματι υφίσταται μια μείωση του αριθμού των κυττάρων της, με την πάροδο του χρόνου, ένα μέρος της οποίας μπορεί να είναι αποτέλεσμα απόπτωσης προκαλούμενης από καταστροφή.

2.3.2 Γονιδιακή αστάθεια

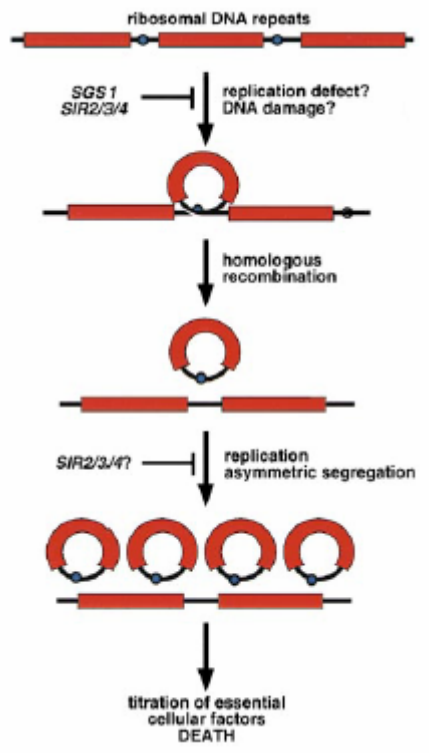
Η σπουδαιότητα που παρουσιάζει η αστάθεια ορισμένων γονιδίων, στην εξέλιξη της γήρανσης έχει αποκτήσει αυξημένο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια. Η συσσώρευση γονιδιακών αλλαγών (π.χ. χαρακτηριστικών μεταλλάξεων, Szilard, L. 1959), η απώλεια επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών του DNA (όπως στο ανθρώπινο ριβοσωμικό rDNA, Strehler, B.L. 1986), η ασυμφωνία και οι αλλαγές στον αριθμό των χρωμοσωμάτων (Martin et al., 1985) έχουν από καιρό προταθεί ως αιτίες γήρανσης. Η μελέτη transgenic δεικτών αποκάλυψε ότι υπεισέρχεται χαμηλού επιπέδου συσσώρευση μεταλλάξεων με την ηλικία στα ποντίκια (Dolle et al., 1997). Οι αλλαγές αυτές παρατηρήθηκαν στο συκώτι, το οποίο έχει μιτωτική ικανότητα, αλλά όχι και στον εγκέφαλο που ως επί το πλείστον είναι μεταμιτωτικός. Οι εξαρτώμενες από την ηλικία αλλαγές έχουν επίσης παρατηρηθεί και στα γονίδια HPRT, HLA-A των περιφερικών λεμφοκύτταρων του αίματος (Grist et al., 1992; King et al., 1994). Ωστόσο, η χαμηλή συχνότητα των γονιδιακών αυτών αλλαγών, ακόμα και σε ηλικιωμένα άτομα δημιουργεί αμφιβολίες για την σημαντικότητά τους στην γήρανση.

2.3.3 Ριβοσωμικό DNA

Το υπόδειγμα του συστήματος *S.Cerevisiae* αποδείχθηκε ότι αποτελεί ένα ισχυρό αιτιολογικό συνδετικό κρίκο μεταξύ γονιδιακής αστάθειας και γήρανσης. Στο σύστημα αυτό, η διαίρεση των κυττάρων είναι ασύμμετρη, δίνοντας αρχικά ένα μεγαλύτερο μητρικό κύτταρο και ένα μικρότερο θυγατρικό. Η γήρανση εκδηλώνεται με δύο τρόπους, με τον περιορισμένο αριθμό κυτταρικών διαιρέσεων και με τις φαινοτυπικές αλλαγές που υφίστανται τα μητρικά κύτταρα πριν την γήρανση (Jazwinski, S.M. 1993).

Η πορεία της γήρανσης στα μητρικά κύτταρα υπαγορεύεται από αλλαγές που λαμβάνουν χώρα στο ριβοσωμικό DNA (rDNA) (Sinclair, D.A., and Guarente, L.

1997), το οποίο είναι παρόν κατά 100-200 πανομοιότυπα αντίγραφα στο χρωμόσωμα XII. Κάποια στιγμή στα μέσα του κύκλου ζωής των μητρικών κυττάρων, ένα κυκλικό αντίγραφο του rDNA αποκλείει από τη γονιδιακή παράταξη, κατά τον ανασυνδυασμό των ομολόγων χρωμοσωμάτων (Εικ.2). Αυτό το πρόσθετο κυκλικό χρωμοσωμικό rDNA (ERC) αντιγράφεται διαμέσου μιας αρχικής αλληλουχίας που υπάρχει στο rDNA κατά τη διάρκεια των επόμενων κυτταρικών κύκλων. Σημαντικό είναι ότι τα ERCs διαχωρίζονται σε ένα μεγάλο βαθμό από τα μητρικά κύτταρα. Κατά αυτό τον τρόπο, τα θυγατρικά κύτταρα γεννώνται νεανικά και ελεύθερα από ERC, ενώ τα μητρικά κύτταρα βιώνουν μια αντιπροσωπευτική συγκέντρωση σε ERCs που οδηγεί σε περίπου 1000 αντίγραφα στα γερασμένα κύτταρα. Ο πολλαπλασιασμός των αποσπώμενων ERCs προκαλεί μια φανερή επέκταση και διάσπαση των πυρήνων (Sinclair et al., 1997), στο τμήμα του rDNA που είναι υπεύθυνο για τη μεταγραφή και τη ριβοσωμική συναρμολόγηση. Η δημιουργία τεχνητού ERCs, χρησιμοποιώντας τον ανασυνδυασμό ενός συγκεκριμένου τμήματος, σε μια φυσιολογικά πρώιμη ηλικία, βραχύνει τη διάρκεια ζωής, κάτι που υποδηλώνει ότι τα ERCs αποτελούν μια από τις αιτίες γήρανσης. Μια υπόθεση αναφέρει ότι τα συσσωρευμένα ERCs επεμβαίνουν στην αύξηση των κυττάρων, απωθώντας κρίσιμα συστατικά του μηχανισμού της αντιγραφής του DNA και ίσως και της μεταγραφής.



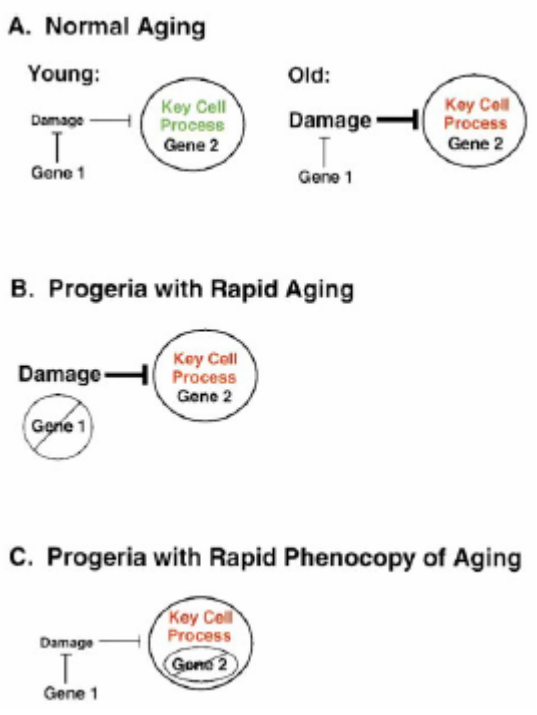
Πηγή: Johnson et al., 1999

Εικόνα 2: Βασικά χαρακτηριστικά της γήρανσης στο Saccharomyces cerevisiae.

2.3.4 WRN DNA Ελικάση

Ένας άλλος συνδετικός κρίκος, μεταξύ γήρανσης και πυρήνα, προέρχεται από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για το σύνδρομο Werner, που οφείλεται στην απώλεια λειτουργίας ενός μόνο γονιδίου λόγω μετάλλαξης, το WRN (Epstein et al.,1996; Yu et al., 1996). Η ασθένεια αυτή ανήκει στην τάξη της ανθρώπινης προγηρίας, και χαρακτηρίζεται από σμίκρυνση της διάρκειας ζωής και πρώιμο ξεκίνημα των φαινοτυπικών αλλαγών που μοιάζουν με την γήρανση (Martin, G.M. 1978) (Πίνακας 1). Για το σύστημα που περιγράφηκε πιο πάνω, η σύνδεση μεταξύ αναγνωρισμένων γονιδίων και γήρανσης είναι ξεκάθαρη, επειδή μεταλλάξεις που παρατείνουν τον χρόνο ζωής αναγνωρίζουν απαραίτητα διαδικασίες που εμπλέκονται με τη γήρανση. Η συσχέτιση μεταξύ των μεταλλαγμένων γονιδίων και της φυσιολογικής γήρανσης είναι πιο ασαφής στην περίπτωση της προγηρίας. Η Εικ.3 παρουσιάζει δύο εναλλακτικές πιθανότητες για τις επιδράσεις των μεταλλάξεων της προγηρίας. Η φυσιολογική γήρανση εξετάζεται σαν να προκαλείται από ένα μεμονωμένο είδος συσσωρευτικής βλάβης, που αναστέλλει μια κυτταρική λειτουργία κλειδί, με αποτέλεσμα να εξασθενεί η απόδοσή της.

Εικόνα 3: Μοντέλα για την πιθανή σχέση μεταξύ της φυσιολογικής γήρανσης και των συνδρόμων προγηρίας.
(Α) Η φυσιολογική γήρανση οφείλεται στη συσσωρευμένη καταστροφή με την πάροδο του χρόνου.
(Β) Ο φαινότυπος της προγηρίας προκύπτει όταν το γονίδιο 1 απενεργοποιείται, γεγονός που οδηγεί σε ταχύτατη συσσώρευση καταστροφής.
(Γ) Απενεργοποίηση του γονιδίου 2 οδηγεί σε μειωμένη δραστηριότητα κυτταρικών διαδικασιών και σε φαινότυπο πρώιμης γήρανσης.



Πηγή: Johnson et al., 1999

Φυσιολογικά η μακροβιότητα προωθείται από την δραστηριότητα του γονιδίου 1, που επιβραδύνει τη συσσώρευση αυτής της καταστροφής. Η μελέτη της προγηρίας, που οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο 1, μπορεί επομένως να διασαφηνίσει απευθείας ένα βήμα που αποτελεί την Αχίλλειο πτέρνα της φυσιολογικής γήρανσης. Ωστόσο, μια μετάλλαξη στο γονίδιο 2, που κωδικοποιεί ένα συστατικό της ίδιας της διαδικασίας μπορεί, από την αρχή να προκαλέσει ταχύτατα γήρανση, περιορίζοντας την παραγωγική διαδικασία. Στην περίπτωση αυτή, η μελέτη της προγηρίας δεν θα αποκαλύψει κατευθείαν το περιοριστικό βήμα της μακροβιότητας (το βήμα στο οποίο παράγεται η καταστροφή), αλλά μπορεί να αναγνωρίσει μια σχετική διαδικασία (το βήμα που επηρεάζεται από την καταστροφή).

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά επιλεγμένων ανθρώπινων συνδρόμων προγηρίας
Πηγή: Johnson et al., 1999

Progeroid Syndrome	Inheritance	Genetic Defect	Life Span (Approx. Maximum) in Years	Pathologies Possibly Related to Aging	Cellular Changes	Molecular Changes
Werner syndrome	Autosomal recessive	Loss of WRN, a RecQ family helicase.	60	Skin atrophy. Hair graying/loss. Arteriosclerosis. Osteoporosis. Muscle atrophy. Cataracts. Hyperlipidemia. Mild diabetes mellitus, type 2. Hypogonadism. Cancer (sarcomas).	Slow growth. Reduced replicative life span of cultured cells. Chromosome rearrangements. Sensitivity to 4-NQO and camptothecin (topoisomerase I poison)	Increased mutation rate, particularly DNA deletions. Rapid telomere shortening during cellular replicative life span. DNA replication defects (?).
Hutchinson-Gilford progeria	Autosomal dominant (?)	Unknown	25	Skin atrophy. Loss of subcutaneous fat. Hair loss. Arteriosclerosis. Bone loss. Inc. metabolic rate. Growth hormone insensitivity? Hypogonadism.		DNA repair defects?
Down syndrome	Sporadic	Trisomy 21; (sometimes trisomy only of critical regions of chromosome 21).	70	Hair graying/loss. Amyloidosis. Alzheimer-type CNS pathology. Cataracts. Vascular disease. Leukemia. Diabetes mellitus. Hypogonadism.		Elevated amyloid precursor protein (APP) synthesis. DNA repair defects?
Cockayne syndrome	Autosomal recessive	Mutation of CS-B, an ATPase of Swi2 family. Also mutation of CS-A and certain mutations in XP-B, XP-D (helicases in TFII-H), and XP-G.	40 (?)	Loss of subcutaneous fat. Skin photosensitivity. Neurodegeneration. Hypogonadism.	UV sensitivity	Impaired transcription-coupled nucleotide excision repair. Decreased recovery of transcription after irradiation. General RNA polymerase II transcription defect.
Ataxia telangiectasia	Autosomal recessive	Loss of ATM, a protein kinase of the PI-3 kinase family.	40–50	Neurodegeneration. Immunodeficiency. Cancer (leukemias and lymphomas). Occulocutaneous telangiectasias. Progeroid skin and hair changes. Hypogonadism.	Defective cell cycle checkpoint arrest. Reduced replicative life span. Chromosomal rearrangements. Sensitivity to ionizing radiation. Inappropriate apoptosis.	Delayed p53 phosphorylation and accumulation after DNA damage. Short telomeres. Defects in repair of DNA double-strand breaks.

Recent reviews: WS: Goto, 1997, Fry and Loeb, 1998; HG: Brown, 1992; DS: Hayes and Batshaw, 1993; CS: Bohr et al., 1998; AT: Rotman and Shiloh, 1998.

2.3.5 Τελομερή

Τα τελομερή, η επαναλαμβανόμενη ακολουθία του DNA στο τέλος του μήκους των χρωμοσωμάτων, δεν είναι δυνατό να αντιγραφούν πλήρως από τις DNA πολυμεράσες. Συνεπώς, το μήκος τους θα μειωνόταν διαρκώς με την κυτταρική διαίρεση, εάν δεν διατηρούνταν μέσω της τελομεράσης ενός ριβονουκλεοπρωτεϊνικού ενζύμου το οποίο μπορεί να προσθέτει επαναλαμβανόμενες ακολουθίες τελομερών στο τέλος των χρωμοσωμάτων. Το μήκος των τελομερών μειώνεται όντως κατά τη διάρκεια της αντιγραφικής ανάπτυξης σε αρκετές καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων, τα οποία, όπως και οι περισσότεροι σωματικοί ιστοί στερούνται δραστικότητας τελομεράσης (Harley et al., 1990). Επομένως, προτάθηκε ότι η σμίκρυνση των τελομερών μπορεί να είναι ένα μοριακό ρολόι που σηματοδοτεί το τελικό σταμάτημα της ανάπτυξης, και την περίοδο της αντιγραφικής γήρανσης, που παρατηρείται σε όλες τις καλλιέργειες βασικών ανθρώπινων κυττάρων. Ισχυρή υποστήριξη στην αντίληψη αυτή προσδίδει η πρόσφατη ανακάλυψη ότι η ενεργοποίηση της τελομεράσης σε συγκεκριμένες καλλιέργειες ανθρωπινών κυττάρων, παράτεινε την διάρκεια ζωής, πέραν του φυσιολογικού ορίου (Bodnar et al., 1998; Vaziri, H., and Benchimol, S. 1998; Kiyono et al., 1998). Επιπλέον, αυτά τα καθώς φαίνεται αποθανατίζοντα κύτταρα, έχουν δυσδιάκριτες κυριότητες από τα φυσιολογικά, μη μεταβαλλόμενα κύτταρα όπως προκύπτει από πολλές φαινοτυπικές δοκιμασίες (Jiang et al., 1999; Morales et al., 1999).

Υπάρχουν πολλές ενδείξεις που συνδέουν τη σμίκρυνση των τελομερών με την γήρανση in vivo. Οι Chang and Harley το 1995 απέδειξαν ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του μήκους των τελομερών και της ηλικίας στο ανθρώπινο σώμα, σε συστήματα με υψηλό αιμοδυναμικό στρες και ενδεχομένως υψηλή κυτταρική ανανέωση, όπως είναι οι αρτηρίες (Chang E and Harley CB. 1995). Φαίνεται ότι τα γερασμένα κύτταρα in vivo, συσσωρεύονται στο κέντρο και εξαιτίας της μεταβαλλόμενης φυσιολογίας τους παρεμβαίνουν στους ιστούς στους οποίους και διαμένουν. Για παράδειγμα, αυξημένη έκκριση μεταλλοπρωτεασών από γερασμένους ινοβλάστες, υποβιβάζει το κολλαγόνο της επιδερμίδας (Campisi, J. 1998). Στα στοιχεία που ενισχύουν την σημαντικότητα της αντιγραφικής γήρανσης στην ανθρώπινη ηλικία συμπεριλαμβάνονται: α) μια ασθενής συσχέτιση μεταξύ in vitro αντιγραφικό χρόνο ζωής και δωρητή ηλικίας (Martin et al., 1970), β) συσχέτιση

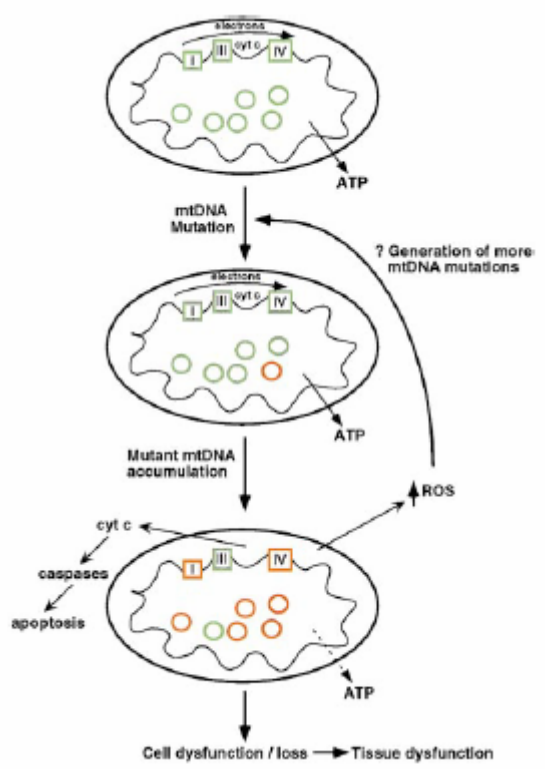
μεταξύ in vitro διάρκεια ζωής και μέγιστου χρόνου ζωής συγκρίνοντας όμοια είδη (Rohme, D. 1981), γ) περιορισμένη in vitro περίοδο αντιγραφής των κυττάρων σε άτομα με σύνδρομα πρόωρης γήρανσης (Faragher et al., 1993), δ) αποδείξεις για την συσσώρευση των γερασμένων κυττάρων σε ηλικιωμένα άτομα (Dimri et al., 1995).

Ωστόσο, υπάρχουν και άλλα ευρήματα που ενισχύουν την ιδέα ότι η σμίκρυνση των τελομερών ωθεί στην γήρανση. Καταρχάς, μια πρόσφατη μελέτη που χρησιμοποίησε, αντιπροσωπευτικό δείγμα από το Γεωγραφικό τμήμα μελέτης της γήρανσης στην Βαλτιμόρη, έδειξε ότι όταν το επίπεδο υγείας των δωρητών και οι συνθήκες βιοψίας είναι ελεγχόμενες, δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας των δωρητών και της διάρκειας της αντιγραφικής ζωής των καλλιεργούμενων ινοβλαστών (Cristofalo et al., 1998). Κατά δεύτερον, η συγκεκριμένη συσχέτιση μπορεί εξίσου να ερμηνευτεί και ως συσχέτιση μεγέθους του ζώου. Δηλαδή, μεγαλύτερα σε μέγεθος ζώα ζουν περισσότερο και μπορεί να απαιτούν κύτταρα με υψηλότερη αντιγραφική ικανότητα ώστε να δημιουργήσουν τα μεγαλύτερα σώματα τους (Promislow, D.E.L 1993). Τρίτον, η περιορισμένη περίοδος αντιγραφής σε κάποια κύτταρα με προγηρία δεν ισχύει για όλες τις περιπτώσεις προγηρίας και μπορεί να αντανακλά αυξημένο κυτταρικό θάνατο ή έξοδο από τον κυτταρικό κύκλο για λόγους που δεν σχετίζονται με τον γηρασμό του άγριου τύπου κυττάρων. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να διερευνήσουν την συχνότητα των γερασμένων κυττάρων in vivo, όπως επίσης και ποιες πτυχές της παθολογίας σχετίζονται με αυτές.

2.3.6 Μιτοχονδριακό DNA

Η γενετική αστάθεια, εκτός από το πυρηνικό γονιδίωμα, μπορεί να επηρεάσει επίσης και το μιτοχονδριακό DNA και να συνεισφέρει στη διαδικασία της γήρανσης (Lee et al., 1997; Wallace et al., 1998). Ο ρυθμός των μεταλλάξεων για το μιτοχονδριακό DNA (mtDNA) είναι 10 με 20 φορές μεγαλύτερος από αυτόν του πυρηνικού DNA, και πιστεύετε ότι οι μεταλλάξεις του mtDNA μπορεί να εκτρέπουν τις μιτοχονδριακές λειτουργίες σε διαφορετικές κατευθύνσεις (Εικ.4). Πρώτον, ατέλειες στην μεταφορά των ηλεκτρονίων και στην οξειδωτική φωσφορυλίωση, μπορούν να οδηγήσουν σε εξάντληση των αποθεμάτων του ATP και της αναλογίας NAD/NADH. Δεύτερον, ελαττωματική μεταφορά ηλεκτρονίων μπορεί να αυξήσει

την παραγωγή ελευθέρων ριζών στα μιτοχόνδρια, ίσως μέσω ενός συστήματος θετικής ανατροφοδότησης που δημιουργεί ακόμα περισσότερες mtDNA μεταλλάξεις. Τρίτον, και περισσότερο υποθετικό, οι σχετιζόμενες με την ηλικία μιτοχονδριακές ατέλειες μπορεί να προάγουν τον κυτταρικό θάνατο.



Εικόνα 4: Θεωρία της γήρανσης των μιτοχονδρίων.
Ένα μεμονωμένο μιτοχονδριακό γονίδιο προκαλεί μετάλλαξη που οδηγεί σε κυτταρική δυσλειτουργία και ακολούθως σε παρακμή της λειτουργίας των ιστών.

Πηγή: Johnson et al., 1999

Υπάρχουν επαρκής αποδείξεις, που υποδεικνύουν ότι επέρχεται παρακμή της λειτουργίας της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, με την ηλικία στους ανθρώπους και τα ζώα, και ιδιαίτερα σε μεταμιτωτικούς ιστούς (Boffoli et al., 1994). Είναι επίσης ξεκάθαρο ότι μια ποικιλία από mtDNA διαφοροποιήσεις, συμπεριλαμβανομένων χαρακτηριστικών μεταλλάξεων, διαγραφών, και οξειδωτικών τροποποιήσεων, αυξάνουν με την ηλικία (Lee et al., 1997). Ωστόσο, η σύνδεση μεταξύ των δύο αυτών ευρημάτων δεν είναι συγκεκριμένη. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι παρότι οι mtDNA μεταλλάξεις αυξάνουν με την ηλικία, είναι λίγο σπάνιες, και αντιπροσωπεύουν γενικά λιγότερο από το ένα της εκατό του συνολικού mtDNA. Τα κύτταρα περιέχουν εκατοντάδες έως χιλιάδες μιτοχονδριακά γονίδια και μελέτες κληρονομικών ασθενειών που οφείλονται σε μιτοχονδριακές μεταλλάξεις

έχουν δείξει ότι τα μεταλλαγμένα γονίδια πρέπει να συσσωρευτούν σε επίπεδα υψηλότερα του 50-80% ώστε να είναι κλινικά φανερά (Sciacco et al., 1994).

2.3.7 Γενετικός προγραμματισμός

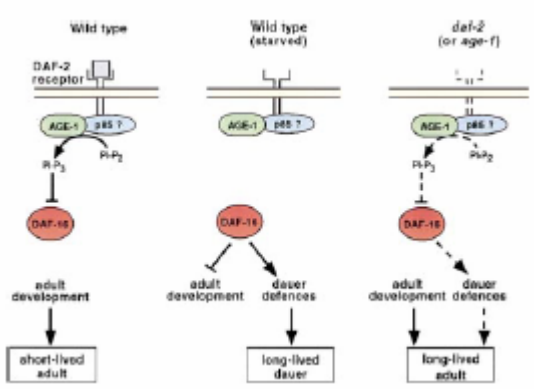
Όπως αναφέρθηκε ήδη, η καθολικότητα των φαινοτύπων γήρανσης μέσα σε ένα είδος υποστηρίζεται από ένα βαθύτερο γενετικό πρόγραμμα. Η ανακατανομή του συμπλόκου Sir των τελομερών, στον πυρήνα της μαγιάς, είναι ένα συγκεκριμένο μοριακό παράδειγμα του πως μια προγραμματισμένη γενετική ανταπόκριση μπορεί να επεκτείνει τη διάρκεια ζωής και επίσης να οδηγήσει σε μία βαθμιαία αλλαγή του φαινότυπου.

Ένα άλλο παράδειγμα γενετικής πορείας που μπορεί να είναι σχετική με το γήρας προέρχεται από το στέλεχος *C.elegans*. Μετά την εκκόλαψη, το *C.elegans* μπορεί να διέλθει διαμέσου τεσσάρων σταδίων απευθείας στην ενηλικίωση, ή μπορεί να εισέλθει σε ένα λανθάνων, νεανικό στάδιο γνωστό ως dauer. Η ενήλικη ανάπτυξη μπορεί να συνεχιστεί εάν οι περιβαλλοντικές συνθήκες βελτιωθούν. Το εξελικτικό μονοπάτι που θα ακολουθηθεί εξαρτάται βασικά από τη συγκέντρωση μίας φερορμόνης που απαιτεί, περιβαλλοντικό στρες όπως λιμοκτονία, υπερπληρία και υψηλή θερμοκρασία. Στο στάδιο dauer, τα σκουλήκια μπορούν να ζήσουν πάνω από 6 μήνες, σε σχέση με τις λίγες εβδομάδες που συνήθως ζει ως ενήλικο.

Έχουν απομονωθεί αρκετά γονίδια που εμπλέκονται σε αυτή την εξελικτική απόφαση. Μεταλλαγμένα γονίδια, σε αυτή την αποκαλούμενη κατάσταση dauer, (daf) είναι είτε dauer ελαττωματικά (π.χ. daf-16) ή dauer συγκροτημένα (π.χ. daf- 2 και age-1). Εντυπωσιακό είναι το γεγονός ότι συγκεκριμένες μεταλλάξεις σε δύο από τα γονίδια αυτά daf- 2 και age-1, επιτρέπουν εξέλιξη προς την ενηλικίωση, αλλά με τη διάρκεια ζωής να επεκτείνεται 2 έως 4 φορές (Friedman, D.B., and Johnson, T.E. 1988; Kenyon et al., 1993; Larsen et al.,1995; Tissenbaum, H.A., and Ruvkun, G. 1998). Οι επιδράσεις αυτές, έχουν τεκμηριωθεί συστηματικά, ως υπάρχον γενετικό πρόγραμμα που επηρεάζει τη γήρανση. Θα έλεγε κανείς ότι ενεργοποιείται ένας συγκεκριμένος τύπος γονιδιακής έκφρασης και φυσιολογίας του dauer στον ενήλικο οργανισμό. Μεταλλάξεις του daf-16, που αποσιωπούν συγκροτημένες dauer μεταλλάξεις, επίσης καταστέλλουν την παράταση της διάρκειας ζωής των

μεταλλαγμένων daf-2 και age-1, προσφέροντας ακόμη περισσότερες αποδείξεις για την ερμηνεία αυτή. (Kenyon et al., 1993;, Gottlieb, S., and Ruvkun, G. 1994).

Η κλωνοποίηση αυτών των τριών daf γονιδίων εξασφάλισε μια καλύτερη αντίληψη των σηματοδοτούμενων μονοπατιών που χρησιμοποιούνται από τα σκουλήκια ώστε να ρυθμίσουν την ανάπτυξη dauer (Εικ.5).



Πηγή: Johnson et al., 1999

Εικόνα 5: Προτεινόμενος μηχανισμός της επέκτασης της διάρκειας ζωής από τη βιοχημική πορεία Dauer στα ενήλικα C. elegans. Υψηλά επίπεδα του στελέχους DAF-2 σηματοδοτούν ταυτόχρονη έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την ανάπτυξη στην ενήλικη ζωή και των ειδικών αμυντικών μηχανισμών Dauer που συμμετέχουν στην μακροζωία.

Η παράταση του χρόνου ζωής μπορεί κατά ένα μέρος να οφείλεται στην απορύθμιση ενός μεγάλου τμήματος κυτταρικής άμυνας των ενηλίκων, που μάχεται με οξειδωτικές και άλλες καταστροφές που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Το γεγονός ότι τα μονοπάτια της εξέλιξης μπορούν να επηρεαστούν, ώστε να παρατείνουν τη διάρκεια ζωής των ενήλικων σκουληκιών, υποδηλώνει ότι μέσω του γενετικού προγραμματισμού μπορεί να ρυθμιστεί η πορεία της γήρανσης γενικότερα.

2.3.8 Κυτταρικός θάνατος

Στην ενότητα αυτή θα εξεταστεί εάν υπάρχει κάποια σύνδεση μεταξύ της γήρανσης και του κυτταρικού θανάτου. Τα κύτταρα πεθαίνουν μέσω διαφόρων

μηχανισμών που κυμαίνονται από νέκρωση, που είναι μια σχετικά παθητική έκβαση της κυτταρικής βλάβης, έως απόπτωση, ή προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο που είναι μια ενεργή και ρυθμισμένη διαδικασία. Η λειτουργικότητα των μεταμιτωτικών ιστών επηρεάζεται ιδιαίτερα από τον κυτταρικό θάνατο, εφόσον η απώλεια των κυττάρων αυτών δεν μπορεί να αναπληρωθεί (αν και το δόγμα ότι ο καρδιακός και ο εγκεφαλικός ιστός είναι μεταμιτωτικοί ιστοί έχει πρόσφατα αμφισβητηθεί (Eriksson et al., 1998; Kajstura et al., 1998). Η απόπτωση στιγματίζεται από μυριάδες ερεθίσματα, όπως είναι οι στεροειδείς ορμόνες, η καταστροφή του DNA, η αποχώρηση των αυξητικών παραγόντων, ή οι υποδοχείς μεσολάβησης της απόπτωσης, όπως συμβαίνει στην διαγραφή κλώνων των ανοσοποιητικών κυττάρων. Η πορεία αυτή σχετίζεται με την ενεργοποίηση μιας οικογένειας πρωτεασών, και νουκλεασών, που οδηγούν στον ελεγχόμενο υποβιβασμό/εκφυλισμό των κυτταρικών δομών, και ακολουθείται από απομάκρυνση των θραυσμάτων της κυτταρικής μεμβράνης από φαγοκυτταρικά κύτταρα. Υπάρχουν υπόνοιες ότι η απορρύθμιση του προγραμματισμού του κυτταρικού θανάτου συνεισφέρει στη γήρανση (Warner et al., 1997).

Και οι δύο μορφές κυτταρικού θανάτου, η νέκρωση και η απόπτωση, μπορούν να πραγματοποιηθούν από τα μιτοχόνδρια (Green, D.R., and Reed, J.C. 1998). Δεδομένου ότι υπάρχουν αποδεικτικά στοιχείαπου υποδηλώνουν ότι πραγματοποιούνται αλλαγές στην λειτουργία των μιτοχονδρίων κατά τη διάρκεια της γήρανσης (Εικ.4), μπορεί να αναρωτηθεί κανείς, κατά πόσο οι αλλαγές αυτές συνεισφέρουν στον κυτταρικό θάνατο. Τα μιτοχονδριακά γεγονότα που μπορούν να μεσολαβήσουν στον κυτταρικό θάνατο περιλαμβάνουν: 1) απελευθέρωση των μιτοχονδριακών αποθεμάτων των ενεργοποιητών caspase συμπεριλαμβανομένου και του κυτοχρώματος c, 2) διάσπαση της αναπνευστικής αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, και 3) παραγωγή ελευθέρων ριζών. Οι εξαρτώμενες από την ηλικία αλλαγές στα μιτοχόνδρια μπορεί να στοχεύουν τους πιο πάνω μηχανισμούς, οδηγώντας έτσι στην απώλεια κυττάρων. Ακόμα ένα, όχι τόσο άμεσο, αποδεικτικό στοιχείο αποτελεί η παρατήρηση ότι με την ηλικία, σε πολλά θηλαστικά, αυξάνεται η απελευθέρωση των caspase ενεργοποιητών των μιτοχονδρίων με το χρόνο, αλλά φαίνεται ότι εξασθενεί η δραστηριότητα του συστήματος μεταφοράς των ηλεκτρονίων (Lee et al., 1997) και αυξάνει ο ρυθμός παραγωγής των ελευθέρων ριζών (Shoal et al., 1994).

Ωστόσο, τα γενετικά στοιχεία δεν υποστηρίζουν τον ρόλο του κυτταρικού θανάτου στη γήρανση. Για παράδειγμα, μελέτες στο *C.elegans* έρχονται σε αντίθεση με οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου και της γήρανσης. Οι γενετικές θεωρίες και για τις δύο διαδικασίες έχουν μελετηθεί εκτεταμένα στον οργανισμό αυτό, και δεν υπάρχει κάποια φανερή εμπλοκή των γονιδίων που να τις επηρεάζουν (Hengartner, M.O. 1997). Επιπρόσθετα, στα ποντίκια η απενεργοποίηση των πρωτεϊνών της οικογένειας bcl2, που η φυσιολογική λειτουργία τους είναι να αναστέλλουν την δραστηριότητα των caspase και συνεπώς την απόπτωση, δεν εμφανίζουν καθαρά φαινότυπους γήρατος, παρότι η εξουδετέρωση των bcl2 όντως δημιουργεί κάποιους φαινότυπους που επιφανειακά μοιάζουν με γήρας (Veis et al., 1993).

Παρόλα αυτά, υπάρχει μια σχετική θεωρία ότι στους ανθρώπους και τα θηλαστικά, ο κυτταρικός θάνατος είναι σημαντικός σε συγκεκριμένα γεγονότα της γήρανσης. Νευροεκφυλιστικές ασθένειες, όπως είναι το Alzheimer, είναι ξεκάθαρο ότι συνοδεύονται από εκτεταμένη απώλεια νευρώνων. Ωστόσο, η απώλεια των νευρώνων με το φυσιολογικό γήρας μπορεί να μην είναι τόσο εκτεταμένη όσο πιστεύει κανείς (Morrison, J.H., and Hof, P.J. 1997). Πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι ο συνολικός αριθμός των νευρώνων μειώνεται μόνο κατά 10% με το γήρας, και παρότι συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα απώλειας, δεν είναι ξεκάθαρο ότι είναι αυτοί υπεύθυνοι για τις λειτουργικές αλλαγές που συνοδεύουν την γήρανση (Pakkenberg, B., and Gundersen, H.J.G. 1997). Απομένει λοιπόν να διευκρινιστεί κατά πόσο γενετικές ή φαρμακολογικές παρεμβάσεις, που αναχαιτίζουν τον κυτταρικό θάνατο, μπορούν να επιβραδύνουν την απώλεια, νευρικών ή καρδιακών μυοκυττάρων, και έχουν επωφελείς επιδράσεις στην λειτουργία των οργάνων.

Από την άλλη μεριά, πιστεύεται ότι η αδυναμία ορισμένων κυττάρων να υποστούν την απόπτωση μπορεί να συμβάλλει στην γήρανση και στις ασθένειες της γήρανσης. Μια αδυναμία στη διατήρηση του βηματισμού της απόπτωσης σε συνδυασμό με αυξημένο αριθμό προκαρκινικών κυττάρων, μπορεί επομένως να συμβάλει σε έξαρση των επιπέδων καρκίνου με την πάροδο της ηλικίας. Επιπλέον μελέτες απαιτούνται ώστε να επιτευχθεί σωστή εκτίμηση της συνεισφοράς του κυτταρικού θανάτου στην γήρανση.

2.3.9 Συστηματικός έλεγχος της γήρανσης

Αρκετοί από τους προαναφερόμενους μηχανισμούς γήρανσης είναι κυτταρικά αυτόνομοι, δηλαδή ανεξάρτητοι από εξωτερικά ερεθίσματα. Ωστόσο, είναι πιθανό και στην πραγματικότητα πιστεύεται ότι μπορεί η γήρανση να επιδέχεται κάποιο συστηματικό έλεγχο (Finch CE. 1990). Από αυτή την οπτική γωνία είναι πιθανό χυμικοί παράγοντες, όπως είναι οι ενδοκρινείς ορμόνες, να συντονίζουν τον βηματισμό της γήρανσης σε πολλούς διαφορετικούς ιστούς και όργανα. Επιπρόσθετα, τοπικοί μηχανισμοί, όπως η επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων ή οι παρακρινείς ορμόνες, μπορεί να συντονίζουν την γήρανση σε ένα συνεχές κυτταρικό διαμέρισμα. Συστηματικές και κυτταρικά αυτόνομες διαδικασίες είναι ξεκάθαρο ότι δεν είναι αμοιβαία αποκλειστικές, αλλά μπορεί να συνυπάρχουν ή να πυροδοτούν η μία την άλλη.

Το ερώτημα λοιπόν που πρέπει να λάβει απάντηση είναι, εάν όντως οι συστηματικοί παράγοντες ρυθμίζουν την γήρανση στα θηλαστικά. Ένα γενετικό επιχείρημα για ένα τέτοιο ρόλο μπορεί να εξασφαλιστεί από το γονίδιο Klotho των ποντικών, που κωδικοποιεί έναν χυμικό παράγοντα (Kuro-o et al., 1998). Μεταλλάξεις του γονιδίου Klotho έχουν μικρότερη διάρκεια ζωής και προκαλούν διάφορες παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να έχουν κάποια σχέση με τη γήρανση. Επιπρόσθετα, στο στέλεχος *C.elegans* επιβεβαιώνεται ότι η μακροβιότητα που απολαμβάνουν τα daf-2 μεταλλαγμένα ζώα δεν είναι κυτταρικά αυτόνομη (Apfeld, J., and Kenyon, C, 1998). Στην κανονική φυσιολογία του ανθρώπου, υπάρχουν ξεκάθαρα παραδείγματα στα οποία τα επίπεδα των ενδοκρινών παραγόντων μειώνονται με την ηλικία. (Lamberts et al., 1997). Τα επίπεδα των οιστρογόνων παρακμάζουν απότομα κατά την εμμηνόπαυση, και η λήψη συμπληρωμάτων οιστρογόνων έχει δείξει ότι επιβραδύνει αρκετές εκφυλιστικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης της ατροφίας του δέρματος, της οστεοπόρωσης, της αθηροσκλήρωσης και της εξασθένησης της αντίληψης. Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη, αναφέρει ότι ο συνολικός ρυθμός θνησιμότητας μειώθηκε στις γυναίκες που λάμβαναν συμπληρώματα ορμονών, μετά την εμμηνόπαυση (Grodstein et al.,1997). Άλλοι ενδοκρινείς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της αυξητικής ορμόνης, της τεστοστερόνης, και της DHEA-S (θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη) μειώνονται σταδιακά με την ηλικία. Λήψη για μικρό χρονικό διάστημα συμπληρωμάτων

αυξητικής ορμόνης έχει δείξει ότι αυξάνει τη μυϊκή μάζα, την πάχυνση της επιδερμίδας, και την οστική πυκνότητα (Rudman et al., 1990).

Ενώ οι επιδράσεις των ορμονών αυτών σε συγκεκριμένα όργανα είναι εμφανείς, η σχέση τους με την ίδια την διαδικασία της γήρανσης στο σύνολό της δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη. Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει καμία μελέτη σε ζώα που να έχει δείξει ότι η λήψη ορμονικών συμπληρωμάτων επιμηκύνει τη μέγιστη διάρκεια ζωής. Ωστόσο, οι πρόσφατες ανακαλύψεις στο C.elegans παρέχουν ένα θεμέλιο ώστε να πιστέψουμε, ότι οι χυμικοί παράγοντες, μπορεί να αποδειχθεί, ότι παίζουν ένα σημαντικό ρόλο σε τουλάχιστον κάποια ζητήματα της ανθρώπινης γήρανσης.

2.4 ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΘΕΩΡΙΕΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Μια από τις θεμελιώδεις διαφορές της συμπεριφοράς των φυσιολογικών, σε αντιδιαστολή με των καρκινικών κυττάρων σε καλλιέργειες, είναι ότι τα φυσιολογικά κύτταρα διαιρούνται για περιορισμένο αριθμό (Hayflick et al., 1961), ενώ οι καρκινικές σειρές κυττάρων μπορούν να πολλαπλασιάζονται επ' αόριστον. Τα φυσιολογικά κύτταρα για το λόγο αυτό περιγράφονται ως πειστήρια κυτταρικής γήρανσης, ενώ τα καρκινικά κύτταρα είναι αθάνατα. Η ευρύτερα πιο αποδεκτή ερμηνεία για τη βιολογική δραστηριότητα της κυτταρικής γήρανσης είναι ότι αυτή εξυπηρετεί ως μηχανισμός περιορισμού της προόδου του καρκίνου. Για τη διαμόρφωση ενός επεκτατικού, κακοήθη καρκίνου απαιτούνται σύνθετες μεταλλάξεις. Κάθε μετάλλαξη είναι πιθανό να απαιτεί το λιγότερο 20-30 κυτταρικές διαιρέσεις- και πολύ περισσότερες από αυτές εάν η απόπτωση συνεισφέρει στην απώλεια κυττάρων. Επειδή οι περισσότερες μεταλλάξεις είναι υπολειπόμενες, το πρωτότυπο μεταλλαγμένο κύτταρο θα πρέπει να μεταλλαχθεί πολλές φορές για να αποκτήσει μια εναλλακτική μορφή η οποία θα εξουδετερώσει τα εναπομείναντα αλληλόμορφα του άγριου τύπου που προκύπτουν (απώλεια της ετεροζυγωτίας), και μετά ακόμη περισσότερες φορές για να πλησιάσει ένα αριθμό πληθυσμού αρκετά μεγάλο ώστε να έχει μια λογική πιθανότητα να επισύρει την επόμενη ογκογονική μετάλλαξη. Εάν ο αριθμός, των διαθέσιμων κυτταρικών διαιρέσεων είναι περιορισμένος σε αριθμό μικρότερο του 100 από τον κυτταρικό γηρασμό, τότε προκαρκινικά κύτταρα που έχουν κληρονομήσει ορισμένες κακώσεις μπορεί τελικά να παρακωλυθούν από την συνεχιζόμενη διαίρεση και συνεπώς να προληφθεί η

συσσώρευση επιπρόσθετων μεταλλάξεων που απαιτούνται ώστε να γίνει νεοπλασματικός. Στα πλαίσια αυτού του μοντέλου, εάν τα κύτταρα ξεφύγουν από τον κυτταρικό γηρασμό και καταστούν αθάνατα, τότε παρέχουν ένα επιπρόσθετο βήμα στην ογκογένεση, που οι περισσότεροι όγκοι απαιτούν για τον εν εξελίξει πολλαπλασιασμό.

Ένα ουσιαστικό συστατικό του παραδείγματος αυτού αποτελεί η αντίληψη ότι ο κυτταρικός γηρασμός συνεπιφέρει μια διαδικασία καταμέτρησης των κυτταρικών διαιρέσεων- περιορίζοντας των αριθμό των φορών που ένα κύτταρο αντιγράφεται. Παρότι ο τελικός μοριακός μηχανισμός, που εμπλέκει ο κυτταρικός γηρασμός για να επιτύχει τον περιορισμό της αύξησης, μπορεί να αλληλεπικαλυφθεί από άλλες διαδικασίες που επηρεάζουν τον κυτταρικό κύκλο, το θεμελιώδες χαρακτηριστικό που διακρίνει τον κυτταρικό γηρασμό από άλλους φαινότυπους είναι η καταμέτρηση των κυτταρικών διαιρέσεων, παρά η δευτερεύουσα επαγωγή του περιορισμού της ανάπτυξης. Τα νεοπλασματικά κύτταρα πρέπει να υπερνικήσουν πολλούς μηχανισμούς που περιορίζουν την ακατάλληλη ανάπτυξη των φυσιολογικών κυττάρων. Παραδείγματος χάρη, τα καρκινικά κύτταρα θα πρέπει να αγνοήσουν ένα ιστικό περιβάλλον το οποίο αναστέλλει την κυτταρική διαίρεση, παράγει θετικούς παράγοντες που διεγείρουν την αντιγραφή, και εξαλείφει ρυθμιστικά σημεία ελέγχου και αποκρίσεις απόπτωσης στο στρες και την καταστροφή. Αυτές είναι διαδικασίες οι οποίες έρχονται σε συσχέτιση με την επιβίωση και τη διέλευση διαμέσου του κυτταρικού κύκλου παρά με την καταμέτρηση του αριθμού των κυτταρικών διαιρέσεων.

2.4.1 Κυτταρική γήρανση / Θεωρία των τελομερών

Η θεωρία του κυτταρικού γηρασμού διατυπώθηκε το 1965, όταν η κυτταρική γήρανση περιγράφηκε ως η διαδικασία που περιορίζει τον αριθμό των κυτταρικών διαιρέσεων, σε φυσιολογικά ανθρώπινα κύτταρα που βρίσκονται σε καλλιέργειες (Hayflick L., 1965). Αυτός «ο περιορισμός στην αντιγραφική δραστηριότητα» παρατηρείται μετά από χαρακτηριστικό αριθμό κυτταρικών διαιρέσεων και έχει ως αποτέλεσμα καταληκτικά κύτταρα αναστολής με τροποποιημένη φυσιολογία (Campisi J., 2003). Ο κυτταρικός γηρασμός μπορεί επίσης να προκύψει σε ανταπόκριση ξεχωριστών μοριακών γεγονότων. Στο κείμενο που ακολουθεί

αναφέρονται περιληπτικά κάποια στοιχεία για τον κυτταρικό γηρασμό που οφείλεται στην αντιγραφή των κυττάρων (αντιγραφικός γηρασμός) και της γήρανσης που οφείλεται σε άλλες αιτίες (γηρασμός προκαλούμενος από το στρες SIS).

Ο γηρασμός της αντιγραφής είναι ένας συγκεκριμένος τύπος κυτταρικής γήρανσης που σε τελευταία ανάλυση προκαλείται από απώλεια των τελομερών (ειδικές περιοχές στο τέλος κάθε ειδικού χρωμοσώματος). Με κάθε κυτταρική διαίρεση, ένα μικρό τμήμα του DNA απαραίτητα χάνεται στο τέλος κάθε χρωμοσώματος, έχοντας σαν αποτέλεσμα ακόμη μικρότερα τελομερή, τροποποιημένη δομή τελομερών και τελικά αντιγραφικό γηρασμό (Blackburn EH., 2000). Η ενεργοποίηση του ένζυμου τελομεράση έχει σαν αποτέλεσμα την αναγέννηση των τελομερών, αποτρέποντας την αντιγραφική γήρανση, και καθιστά αθάνατες τις πρωταρχικές καλλιέργειες των ανθρώπινων κυττάρων (Bodnar et al., 1998).

Η SIS, από την άλλη, προκύπτει ως απάντηση σε ποικίλους στρεσογόνους παράγοντες και περιλαμβάνει, χωρίς όμως να περιορίζεται σε αυτούς, 1) καταστροφή DNA, 2) τροποποιήσεις στην δομή της ετεροχρωματίνης, και 3) ισχυρά μιτωγονικά σήματα που προκύπτουν από την έκφραση των ογκογονιδίων (Campisi J., 2003). Ειδικευμένοι αθάνατοι τύποι κυττάρων όπως είναι τα βλαστοκύτταρα, τα βακτηριοκύτταρα, και τα Τ λεμφοκύτταρα εκφράζουν την τελομεράση με αποτέλεσμα είτε να παραμείνει το μήκος των τελομερών είτε να καθυστερήσει η φθορά των τελομερών (Collins K., 2000; Wright et al., 1996). Σε αντιδιαστολή, όλα τα καρκινικά κύτταρα ενεργοποιούν την τελομεράση ή κάποιο εναλλακτικό μονοπάτι της επέκτασης των τελομερών, ώστε να αποφευχθεί ο γηρασμός της αντιγραφής (Kim et al., 1994; Reinke V., 2002).

Η χρησιμότητα της τελομεράσης στην αθανασία των ανθρώπινων κυττάρων σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι πραγματοποιείται σμίκρυνση των τελομερών με την ηλικία, οδηγεί στην υπόθεση ότι το μήκος των τελομερών ρυθμίζει την διάρκεια της αντιγραφικής ζωής in vivo και συνεισφέρει στη γήρανση. Παρότι δύσκολο να εξετασθεί απευθείας στους ανθρώπους, πειράματα σε τρωκτικά εξασφάλισαν κάποια υποστήριξη για αυτή την ιδέα. Η σήμανση των γονιδίων έδειξε ότι, ποντίκια ελλιπή σε τελομεράση δεν γερνάνε γρήγορα, και στην πραγματικότητα δεν παρουσιάζονται, φανερή φαινότυποι, για πολλές γενεές (Blasco et al., 1997; Lee et al., 1998). Αυτό υπέδειξε ότι η σμίκρυνση των τελομερών δεν μπορεί να υπολογιστεί για τη φυσιολογική γήρανση των ποντικών.

Παρότι η σμίκρυνση των τελομερών δεν φαίνεται να παίζει κάποιο ιδιαίτερο ρόλο στην γήρανση των ποντικών, υπάρχουν κάποιες αποδείξεις που υποδεικνύουν ότι τα τελομερή μπορεί να συνεισφέρουν στη φυσιολογική γήρανση του ανθρώπου. Η συγγενής δυσκεράτωση (DKC) είναι μια διαταραχή που εκδηλώνεται στο δέρμα και τον μυελό των οστών και η παθολογία της αποδίδεται κατά ένα μεγάλο ποσοστό στην απώλεια της λειτουργικότητας των βλαστοκυττάρων στους ιστούς αυτούς (Dokal I., 1999; Drachtman RA and Alter BP., 1995). Η μετάλλαξη που είναι υπεύθυνη για την διαταραχή DKC επηρεάζει ένα ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό μιας υπομονάδας της RNA τελομεράσης (hTR) (Mitchell et al., 1999). Μια σπάνια αυτοσωμική επικρατούσα μορφή της DKC μπορεί να οδηγήσει απευθείας στη μετάλλαξη του γονιδίου hTR (Vulliamy et al., 2001), υποστηρίζοντας τη θεωρία ότι η DKC εκδηλώνεται διαμέσου δυσλειτουργίας της τελομεράσης. Παρότι οι ασθενείς με DKC αναπτύσσουν παθολογίες που εν μέρει προσομοιάζουν με το φυσιολογικό γήρας, αυτοί οι φαινότυποι είναι περιορισμένοι σε σύγκριση με πιο εκτεταμένες διαταραχές προγηρίας όπως είναι το σύνδρομο Werner και προτείνουν ένα περιορισμένο ρόλο της σμίκρυνσης των τελομερών στη φυσιολογική γήρανση του ανθρώπου. Ασθενείς με DKC δεν εμφανίζουν πλήρη ανεπάρκεια της τελομεράσης, αλλά εξαρτάται από τον τύπο της ασθένειας (αυτοσωμική ή X-φυλετική), και συνεπώς τα επίπεδα της τελομεράσης μπορεί να κυμαίνονται από δύο έως πέντε φορές σε χαμηλότερα επίπεδα (Collins K and Wong JMY., 2003). Ενδιαφέρων παρουσιάζει το γεγονός ότι η ηλικία έναρξης της ασθένειας μπορεί να σχετίζεται με το βαθμό της ανεπάρκειας σε τελομεράση, με τα άτομα που εμφανίζουν τη μεγαλύτερη ανεπάρκεια να αναπτύσσουν την παθολογία της ασθένειας σε πιο πρώιμη ηλικία. Ένα ενδιαφέρων μοντέλο προτείνει ότι η σμίκρυνση των τελομερών μπορεί να προάγει την καρκινογένεση αυξάνοντας την γονιδιακή αστάθεια: γονιδιακή κρίση που προκαλείται από τελομερή οδηγεί σε κυτταρικό μετασχηματισμό, που ακολουθείται από ενεργοποίηση της τελομεράσης που επιτρέπει απεριόριστο κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Maser RS and DePinho RA., 2002). Κατά συνέπεια, κάποιοι DKC ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένα επεισόδια καρκίνου, κάτι που υποδεικνύει ότι η σμίκρυνση των τελομερών μπορεί να συνεισφέρει στον σχηματισμό καρκίνου που είναι πιο κυρίαρχος με την ηλικία (Collins K and Wong JMY., 2003).

Υπάρχει μια συνεχής συζήτηση σε ότι αφορά τη σχετική συνεισφορά της γήρανσης της αντιγραφής (που οφείλεται στην απώλεια των τελομερών) και την SIS

(που οφείλεται στη συσσώρευση καταστροφών και άλλων παραγόντων) στην διαδικασία της γήρανσης. Η εγκυρότητα των συμπερασμάτων που βασίζονται στην διάρκεια ζωής της αντιγραφής των κυττάρων σε καλλιέργειες έχει αμφισβητηθεί σε πολλές πρόσφατες ανασκοπήσεις (Blackburn EH., 2000; Rubin H., 2002; Wright WE and Shay JW., 2002). Επιπρόσθετα, πειράματα σε ποντίκια παρείχαν μικρή ή καθόλου υποστήριξη για τον ρόλο της γήρανσης της αντιγραφής στην γήρανση, αν και είναι εύλογο να υποθέσουμε ότι οι άνθρωποι και τα ποντίκια μπορεί να διαφέρουν σε ότι αφορά τις βασικές αιτίες που οδηγούν στον γηρασμό των κυττάρων στις καλλιέργειες (Sherr CJ and DePinho RA, 2000). Πρόσφατα αποτελέσματα ερευνών έδωσαν διευκρινήσεις για το θέμα αυτό δείχνοντας, ότι εμβρυϊκοί ινοβλάστες ποντικών (MEFs) εισέρχονται σε SIS σε ανταπόκριση στο περιορισμένο οξυγόνο (20%) που υπάρχει σε καλλιέργειες φυσιολογικών ιστών, ένα χαρακτηριστικό που διακρίνει τα κύτταρα αυτά από τα ανθρώπινα κύτταρα (Mobbs et al., 2001). Τα MEFs φυσιολογικά εισέρχονται σε κυτταρικό γηρασμό μετά από μόλις 10-15 διαιρέσεις σε κυτταρικές καλλιέργειες και με πολύ μακριά τελομερή. Το φαινόμενο αυτό προηγούμενα εξετάσθηκε στην διάρκεια της αντιγραφικής ζωής των κυττάρων αυτών. Κύτταρα που μεγαλώνουν σε περιβάλλον με οξυγόνο 3% δεν γερνάνε καθόλου, επιβεβαιώνοντας ότι προηγούμενες εκτιμήσεις για την ενδεχόμενη αντιγραφή των MEFs βασιζόταν σε παρατηρήσεις κυττάρων που εισέρχονται στο SIS εξαιτίας οξειδωτικής καταστροφής των ιστών στις καλλιέργειες. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι, στα ποντίκια, η οξειδωτική καταστροφή είναι υπεύθυνη για την γήρανση των κυττάρων στις καλλιέργειες και μπορεί να είναι υπεύθυνες και για την κυτταρική γήρανση in vivo, μια ερμηνεία που προσδίδει πειστικότητα τόσο στη θεωρία των ελευθέρων ριζών όσο και στην κυτταρική θεωρία της γήρανσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο γηρασμός της αντιγραφής μπορεί να θεωρηθεί ως μια αιτία γήρανσης, από μόνη της ή σε συνδυασμό, εφόσον έχει ως χαρακτηριστικό γνώρισμα τον αριθμό των κυτταρικών διαιρέσεων ο οποίος καθορίζεται από το μήκος των τελομερών.

Από την άλλη μεριά, η SIS αποτελεί μια απόκριση στο στρες, και συγκεκριμένα σε γονιδιακή κρίση και καταστροφή του DNA. Η SIS θα έπρεπε κατά συνέπεια να εξετασθεί ως μια κυτταρική απόκριση σε εξαρτώμενες από την ηλικία μοριακές αλλαγές που ενδεχομένως δρουν με σκοπό να επιδεινώσουν ή να επιταχύνουν την γήρανση του οργανισμού. Από αυτή την οπτική γωνία ο κυτταρικός γηρασμός συμβαδίζει με τις διάφορες θεωρίες συσσωρευμένης καταστροφής (όπως των

ελευθέρων ριζών, εσφαλμένης καταστροφής, και σωματικών μεταλλάξεων) που μπορεί να λογοδοτήσουν για την βασική αιτία του κυτταρικού γηρασμού με την ηλικία.

2.4.2 Θεωρία των ελευθέρων ριζών

Το 1956, ο Denham Harman πρότεινε τη θεωρία των ελευθέρων ριζών. Η θεωρία αυτή υποστηρίζει ότι υπάρχει μια θεμελιώδης αιτία γήρανσης, που τροποποιείται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, και δέχεται αξιωματικά ότι οι αντιδράσεις των ελευθέρων ριζών σχετίζονται με τη γήρανση και τις εξαρτώμενες, από την ηλικία, ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των μεταλλάξεων, του καρκίνου και της καταστροφής της κυτταρικής μάζας (Harman, D., 1956; Hempelmann, L. H., and J. G. Hoffman, 1953). Οι αντιδράσεις αυτές λαμβάνουν χώρα μετά από έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, από μη- ενζυμικές αντιδράσεις, καθώς και από ενζυμικές αντιδράσεις, ιδιαίτερα από τις δύο κυριότερες βιοχημικές πορείες παραγωγής ενέργειας των έμβιων οργανισμών – τη φωτοσύνθεση (Arnaiz et al., 1995) και την αναγωγή του O_2 σε νερό (Arnheim, N., and G. Cortopassi, 1992; Baker, G. T. D., and R. L. Sprott, 1988; Balin et al., 1977). Παρότι η θεωρία αυτή βρίσκει εφαρμογή σε όλους τους ζωντανούς οργανισμούς, σχετίζεται περισσότερο με τη γήρανση των θηλαστικών, στα οποία το O_2 αποτελεί την κύρια πηγή των επιβλαβών αντιδράσεων των ελευθέρων ριζών, και λόγω της σημαντικότητας που του αποδίδεται στην επιβράδυνση της διαδικασίας της γήρανσης.

Όλες αυτές οι προβλέψεις επιβεβαιώθηκαν κατά τη διάρκεια των τελευταίων 40 ετών. Η θεωρία κέρδισε αξιοπιστία μετά την αναγνώριση του ενζύμου υπεροξειδική δισμουτάση το 1969 (Mccord, J. M., and I. Fridovich, 1969), που παρείχε το πρώτο απτό αποδεικτικό στοιχείο για την in vivo παραγωγή υπεροξειδικών ανιόντων ($O_2^{-\bullet}$), και από την επακόλουθη αποσαφήνιση των αντιοξειδωτικών αμυντικών μηχανισμών (Yu, B. P., 1994). Η χρήση της SOD, ως εργαλείου για τον εντοπισμό υποκυτταρικών περιοχών που παράγονται $O_2^{-\bullet}$, οδήγησε στην αντίληψη ότι τα μιτοχόνδρια αποτελούν την κύρια πηγή παραγωγής ενδογενών οξειδωτικών στοιχείων (Chance et al., 1979). Οι γεροντολόγοι επιπλέον παρατήρησαν ότι είδη με

υψηλότερο μεταβολικό ρυθμό είχαν δυνητικά μικρότερη διάρκεια ζωής, δηλαδή γερνούσαν γρηγορότερα. Στα τέλη του προηγούμενου αιώνα, προτάθηκε ότι η ενεργειακή πρόσληψη καθεαυτή είναι υπεύθυνη για την γήρανση, μια έννοια που αναφέρεται ως η υπόθεση «του ρυθμού της ζωής» (Sohal, R. S., 1976). Η συνειδητοποίηση ότι η ενεργειακή κατανάλωση από τα μιτοχόνδρια μπορεί να προκαλεί την παραγωγή των $O_2^{-\bullet}$, συνέδεσε τη θεωρία των ελευθέρων ριζών και τη θεωρία του ρυθμού ζωής: ο αυξημένος ρυθμός αναπνοής, σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή οξυγονούχων ριζών, επιταχύνοντας τη γήρανση. Μεχρι στιγμής, οι δύο υποθέσεις έχουν συγχωνευθεί.

Ι. ΚΥΡΙΟΤΕΡΟΙ ΤΥΠΟΙ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ

- Αντιδρώντα είδη οξυγόνου.

Τα υπεροξειδικά ανιόντα σχηματίζονται κατά την μονοσθενή αναγωγή του μοριακού οξυγόνου ($^3O_2$). Η αντίδραση αυτή επιτυγχάνεται με διαμεσολάβηση ενζύμων, όπως οι NAD(P)H οξειδάσες και οι οξειδάσες της ξανθίνης, ή μη ενζυμικά από οξειδωαναγωγικά ενεργά στοιχεία, όπως οι ουμπικινόνες στη μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων. Οι SODs μεταλλάσσουν τα υπεροξείδια, ενζυμικά σε υπεροξείδια του υδρογόνου (Deby C and Goutier R., 1990; Fridovich I., 1978). Στους βιολογικούς ιστούς τα υπεροξείδια μπορούν επίσης να μετατραπούν, μη-ενζυμικά, σε μη φορτισμένα είδη υπεροξειδίου του υδρογόνου και οξυγόνου ($^1O_2$) (Steinbeck et al., 1993). Υπό την παρουσία αναγωγικών μετάλλων (όπως ο σίδηρος και ο χαλκός), τα υπεροξείδια του υδρογόνου, μεταλλάσσονται σε ισχυρά αντιδρώντες ρίζες υδροξυλίου •OH (Chance et al., 1979). Εναλλακτικά, τα υπεροξείδια του υδρογόνου μπορούν να μετατραπούν σε νερό από τα ένζυμα καταλάση ή υπεροξειδάση της γλουταθειόνης. Στην αντίδραση της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης, η γλουταθειόνη οξειδώνεται σε δισουλφίδιο της γλουταθειόνης, το οποίο μπορεί να μετασχηματιστεί πάλι σε γλουταθειόνη, από την ρεδουκτάση της γλουταθειόνης, μια διαδικασία κατά την οποία καταναλώνεται NADPH.

\

- Αντιδρώντα είδη αζώτου

Οι ρίζες του NO (NO•) παράγονται στους ανώτερους οργανισμούς, μέσω της οξείδωσης, ενός από τα τελικά αζωτούχα άτομα γουανίνης της L-αργινίνης (Palmer et al., 1988). Αυτή η πορεία καταλύεται από το ένζυμο NOS. Εξαρτώμενο από το μικροπεριβάλλον, το NO μπορεί να μετατραπεί σε πολλά άλλα αντιδρώντα αζωτούχα είδη (RNS), όπως το νιτρικό κατιόν NO^+, το νιτρικό ανιόν NO^-, ή το υπεροξείδιο του αζώτου $ONOO^-$ (Stamler et al., 1992). Κάποιες από τις φυσιολογικές επιδράσεις τους επιτυγχάνονται, με το σχηματισμό διαμεσολαβητών όπως η S-νιτροσο-κυστείνη ή η S-νιτροσο-γλουταθειόνη (Gow AJ and Stamler JS., 1998).

- Μεταβατικά μέταλλα

Γενικά, τα μεταβατικά μέταλλα περιέχουν ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια και συνεπώς τα ίδια αποτελούν ρίζες όταν βρίσκονται στην στοιχειώδη κατάσταση. Ωστόσο, από την οπτική γωνία της βιολογίας των ελευθέρων ριζών, μια ιδιότητα κλειδί των μεταβατικών μετάλλων είναι το ευμετάβλητο σθένος τους, γεγονός που τους επιτρέπει να λαμβάνουν μέρος σε αντιδράσεις που σχετίζονται με μεταφορά ενός μονήρους ηλεκτρονίου. Τα σημαντικότερα μεταβατικά μέταλλα είναι ο σίδηρος και ο χαλκός. Τα στοιχεία αυτά παίζουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή υδροξυλικών ριζών in vivo (Stohs SJ, Bagchi D., 1995). Το υπεροξείδιο του υδρογόνου μπορεί να αντιδράσει με το σίδηρο II (ή το χαλκό II) προς παραγωγή υδροξυλικών ριζών, μια αντίδραση που περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Fenton το 1894:

$$Fe^{+2} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{+3} + OH + OH^-$$

Αυτή η αντίδραση μπορεί να πραγματοποιηθεί in vivo, αλλά η κατάσταση περιπλέκεται από το γεγονός ότι το υπεροξείδιο (η κύρια πηγή υπεροξειδίου του υδρογόνου in vivo) φυσιολογικά είναι επίσης παρόν. Το υπεροξείδιο και το υπεροξείδιο του υδρογόνου μπορούν να αντιδράσουν μαζί απευθείας για να παράγουν ρίζες υδροξυλίου, αλλά ο ρυθμός της αντίδρασης αυτής σε υδατικά διαλύματα είναι ουσιαστικά μηδέν.

Ωστόσο, υπό την παρουσία ιοντικών μεταβατικών μετάλλων διεγείρεται μια αλληλουχία αντιδράσεων που πραγματοποιείται με ταχύτατο ρυθμό:

$$Fe^{+3} + O_2^- \rightarrow Fe^{+2} + O_2$$

$$Fe^{+2} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{+3} + OH + OH^-$$

Που εντέλει καταλήγει:

$$O_2^- + H_2O_2 \rightarrow OH + OH^- + O_2$$

Το τελικό αποτέλεσμα της αλληλουχίας των αντιδράσεων είναι γνωστό ως αντίδραση Haber-Weiss. Οι πραγματικές όμως αντιδράσεις που πραγματοποιούνται μέσα στο σώμα πιστεύεται ότι είναι περισσότερο περίπλοκες, και είναι πιθανό να συμμετέχουν και άλλα ενεργά ενδιάμεσα συστατικά. (Lloyd RV, Hanna PM, Mason RP.,1997).

ΙΙ. ΚΥΡΙΕΣ ΠΗΓΕΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

- Μιτοχόνδρια

Στην αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδρίων πραγματοποιείται η μεταφορά των ηλεκτρονίων, που σχετίζεται με την ισόβαθμη αναγωγή τεσσάρων ηλεκτρονίων από το O_2 προς το H_2O. Τα ηλεκτρόνια δωρίζονται από το NADH ή περιληπτικά από τα σύμπλοκα I και II, αντίστοιχα, της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων. Η ουβικινόνη (συνένζυμο Q), δέχεται ηλεκτρόνια από το σύμπλοκο I (NADH δεϋδρογενάση) και το II, και υφίσταται δύο διαδοχικές αναγωγές σε ημικινόνη και ουβικινόλη (κύκλος-Q), μεταφέροντας τελικά τα αναγωγικά ισοδύναμα στο απομένων τμήμα της αλυσίδας το σύμπλοκο III (UQ-κυτοχρωμική c ρεδουκτάση), το κυτόχρωμα c, το σύμπλοκο IV (κυτοχρωμική c οξειδάση), και τελικά στο O_2 (Halliwell, B. H., and J. M. C. Gutteridge, 1989). Ωστόσο, φαίνεται ότι η μεταφορά των ηλεκτρονίων είναι ατελής, και πραγματοποιείται επίσης, αναγωγή του O_2 προς $O_2^{-\bullet}$. Η διαφοροποίηση του $O_2^{-\bullet}$ σε H_2O_2, μπορεί να γίνει αυτόματα ή ενζυμικά. Συνεπώς, ένα σημαντικό παραπροϊόν της αλληλουχίας οξείδωσης-αναγωγής είναι η παραγωγή $O_2^{-\bullet}$ και H_2O_2.

- Ένζυμα του κυτοχρώματος P-450

Τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 (CYPs), είναι μη ειδικές μονοξυγενάσες, που περιλαμβάνουν την NADPH κυτοχρωμική ρεδουκτάση (που περιέχει

FAD/FMN) και το κυτόχρωμα b_5 (Nelson et al., 2004). Τα CYPs, μεταβολίζουν ενδογενή και εξωγενή συστατικά, καταλύοντας την μονοσθενή οξείδωση ή αναγωγή τους. Παρότι αυτές οι αντιδράσεις τυπικά αφορούν το NADPH και ένα οργανικό υπόστρωμα, κάποια από τα πολυάριθμα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P-450, ανάγουν απευθείας το O_2 προς $O_2^{-\bullet}$ (Goeptar et al., 1995; Koop, D. R., 1992) και προκαλούν οξειδωτικό στρες. Μια εναλλακτική οδός, για την διαμεσολαβούμενη από το κυτόχρωμα P-450 οξείδωση σχετίζεται με τον οξειδοαναγωγικό κύκλο, κατά τον οποίο τα υποστρώματα δέχονται ηλεκτρόνια από το κυτόχρωμα P-450 και τα μεταφέρουν στο O_2. Η διαδικασία αυτή έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή $O_2^{-\bullet}$ και ταυτόχρονα την αναγέννηση του υποστρώματος, επιτρέποντας διαδοχικούς κύκλους παραγωγής $O_2^{-\bullet}$ (Halliwell, B. H., and J. M. C. Gutteridge, 1989). Παρότι δεν είναι διευκρινισμένο σε ποιο βαθμό οι συμπληρωματικές αντιδράσεις του κυτοχρώματος P-450 επηρεάζουν, σε φυσιολογικές συνθήκες, είναι πιθανό ότι η χρόνια παραγωγή $O_2^{-\bullet}$ από το κυτόχρωμα P-450, είναι το τίμημα που πληρώνει ο άνθρωπος για την αποτοξίνωση δραστικών δόσεων τοξινών (Ames et al., 1993).

- <u>Υπεροξειδιοσώματα (από μιτοχόνδρια)</u>

Τα υπεροξεισώματα μπορούν να παράγουν ενδογενώς ROS, αλλά ο πρωτεύον ρόλος τους είναι να καταναλώνουν το κυτταροπλασματικό H_2O_2, και να παίζουν ένα αντιοξειδωτικό ρόλο, δεδομένου ότι έχουν αυξημένα επίπεδα MnSOD (Shrader, M., & Fahimi, H. D. 2004). Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της γήρανσης, η παραγωγή ROS από τα υπεροξεισώματα αυξάνει, ενώ η δραστηριότητα της καταλάσης μειώνεται. Συνεπώς, τα υπεροξεισώματα με το πέρασμα του χρόνου γίνονται πηγές παραγωγής ROS (Shrader, M., & Fahimi, H. D. 2004). Η πορεία αυτή μπορεί επίσης να διεγερθεί και από ποικίλες στρεσογόνες καταστάσεις. Τα υπεροξεισώματα περιέχουν καταλάση, φλαβινο-οξειδάσες που παράγουν H_2O_2, προάγουν την β-οξείδωση των λιπαρών οξέων, τον εκφυλισμό των α-υδροξυ-οξέων, τη διάσπαση των πολυαμινών και του ουρικού οξέος, και το μεταβολισμό των D-αμινοξέων (Shrader, M., & Fahimi, H. D. 2004). Στο συκώτι υπολογίζεται ότι το 20% της συνολικής πρόσληψης O_2 διατίθεται για την δραστηριότητα της οξειδάσης των υπεροξεισωμάτων και παράγεται συνολικά περίπου το 35% του H_2O_2. Τα υπεροξεισώματα περιέχουν επίσης, CuZnSOD.

- NADPH οξειδάσες

Η κυριότερη εξωκυτταρική πηγή ROS, προέρχεται από την «οξειδωτική έκρηξη» ενεργοποιημένων φλεγμονωδών, μακροφάγων και ουδετερόφιλων (Babior, B.M., Lambeth, J. D.,&Nauseef, W. 2002) ή ενδοθηλιακών κυττάρων (Babior, B. M. 2000). Το $O_2^{-\bullet}$ παράγεται από την NADPH οξειδάση, ένα πολυμερές σύμπλοκο, και ταχύτατα τροποποιείται από την SOD3 (εξωκυτταρική CuZnSOD) σε H_2O_2, που επιπλέον μπορεί να μετατραπεί σε HOCL, από την μυελοϋπεροξειδάση. Η SOD3, πιστεύεται επίσης, ότι μπορεί να περιορίσει την αλληλεπίδραση του $O_2^{-\bullet}$ με το NO•, προς σχηματισμό αζωτούχων υπεροξειδίων, ανταγωνιζόμενη το $O_2^{-\bullet}$.

ΙΙΙ. ΣΤΟΧΟΙ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ

Οι τρεις κύριες τάξεις βιολογικών μακρομορίων, που είναι ευάλωτες σε επιθέσεις των ελευθέρων ριζών, είναι οι πρωτεΐνες, τα λιπίδια και τα νουκλεϊκά οξέα. Υπάρχουν πολυάριθμα αποδεικτικά στοιχεία ότι όλα υπόκεινται σε οξειδωτική καταστροφή in vivo. Οι κυριότερες βιοχημικές πορείες οξειδωτικής καταστροφής, αυτών των βιολογικών μορίων, περιγράφονται στη συνέχεια.

- Νουκλεϊκά οξέα.

Η οξειδωτική καταστροφή των νουκλεϊκών οξέων περιλαμβάνει απόσπαση βάσεων και υδατανθρακικών ομάδων, διάρρηξη της μονόκλωνης ή δίκλωνης αλυσίδας τους, και διασταυρώσεις με άλλα βιομόρια. Το εύρος των παραπροϊόντων, της οξειδωμένης χρωματίνης στα θηλαστικά περιλαμβάνει περισσότερα από 20 προϊόντα, συμπεριλαμβανομένης της καταστροφής όλων των βάσεων και τις διασταυρώσεις της θυμίνης-τυροσίνης (Dizdaroglu, M. 1992; Halliwell, B. and M. Dizdaroglu. 1992). Τα κυριότερα τελικά προϊόντα της οξειδωτικής καταστροφής των νουκλεϊκών οξέων είναι η 8-οξο-γουανίνη (oxo8gua) και η 8-οξο-2,7-διυδρο-2*-δεοξυγουανοσίνη (oxo8dG), τα οποία παρουσιάζουν σπουδαίες ηλεκτροχημικές ιδιότητες. Η πρόσφατη αναγνώριση, ειδικών ενζυμικών μηχανισμών επιδιόρθωσης των οξειδωτικών αλλοιώσεων, παρείχε αποδεικτικά στοιχεία για τη σημαντικότητα

των οξειδωτικών καταστροφών του DNA (Beckman, K. B., and B. N. Ames., 1997; Bohr, V. A., and R. M. Anson., 1995; Epe, B., 1996; Lu et al., 1997; Rosenquist et al.1997; Slupska et al., 1996).

- Πρωτεΐνες

Η οξείδωση των πρωτεϊνών είναι λιγότερο χαρακτηριστική, αλλά πολλές τάξεις οξειδωτικών καταστροφών είναι καλά τεκμηριωμένες, συμπεριλαμβανομένης της οξείδωσης των σουλφυδρυλικών ομάδων, της αναγωγής των δισουλφιδίων, των αντιδράσεων με αλδεΰδες, τις διασταυρώσεις μεταξύ των πρωτεϊνών, τη διάσπαση πεπτιδίων, την οξειδωτική πρόσδεση υπολειμμάτων αμινοξέων κοντά σε περιοχές πρόσδεσης μετάλλων, που πραγματοποιείται με καταλύτες μέταλλα (Stadtman, E. R., and C. N. Oliver. ,1991; Starke-Reed, P. E., and C. N. Oliver., 1989).

- Λιπίδια.

Μια υδροϋπεροξειδική λιπιδική ρίζα αποσπά ένα άτομο υδρογόνου από το διπλό δεσμό ενός γειτονικού ακόρεστου λιπιδίου, σχηματίζοντας ένα υδροϋπεροξείδιο και μια ρίζα αλκυλίου. Η τελευταία αντιδρά με το O_2 για να αναπαράγει και πάλι μια υδροϋπεροξειδική λιπιδική ρίζα, ικανή να ενεργοποιήσει ένα ακόμα κύκλο οξείδωσης. Εντέλει, οι ενδοκυττάριες αντιδράσεις και διασπάσεις αποδίδουν κυκλικά ενδοϋπεροξείδια και ακόρεστες αλδεΰδες. Οι τελευταίες είναι ενεργά αντιδρώντες ουσίες και μπορούν να δράσουν ως μεταλλαξιογόνα (Marnett et al., 1985), ή να απενεργοποιήσουν ένζυμα (Chen, J. J., and B. P. Yu., 1994; Szweda et al., 1993), ή να λειτουργήσουν ως ενδογενείς σταθεροποιητές, που αντιδρούν με τις πρωτεΐνες και τα νουκλεϊκά οξέα παράγοντας ετερογενή προϊόντα διασταύρωσης (Chio, K. S., and A. L. Tappel., 1962). Επιπρόσθετα, ένα σημαντικό αποτέλεσμα της υπεροξείδωσης των λιπιδίων είναι η μείωση της ρευστότητας των κυτταρικών μεμβρανών, γεγονός που μεταβάλλει τις ιδιότητες της μεμβράνης και μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική διάσπαση των μεμβρανικά συνδεδεμένων πρωτεϊνών (Tappel, A. L., 1975).

- Μέταλλα.

Τέλος, η τοξικότητα του οξυγόνου προάγεται από ορισμένα μέταλλα, με την πάροδο της ηλικίας. Ο σίδηρος και ο χαλκός καταλύουν τον μοριακό διαχωρισμό των ROOH (αντίδραση Fenton), οδηγώντας στην παραγωγή •OH. Το •OH είναι το πιο ενεργά αντιδρών οξειδωτικό. Οι καταλυτικές ιδιότητες του χαλκού και του σιδήρου εξηγούν γιατί τα κύτταρα κατέχουν χηλικές πρωτεΐνες με μέταλλα, όπως η φερριτίνη και η τρανσφερρίνη, που μειώνουν την συγκέντρωση των ενεργών οξειδωαναγωγικά μετάλλων (Halliwell, B., and J. M. Gutteridge., 1986; Mullaart et al., 1990). Στους ανθρώπους, η συγκέντρωση σιδήρου αυξάνει με την ηλικία (στους άνδρες κατά την διάρκεια της ζωής, ενώ στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση), και πιστεύεται ότι η συσσώρευση αυτή αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης οξειδωτικού στρες με την ηλικία (Koster, J. F., and W. Sluiter., 1995; Vercellotti, G. M., 1996).

IV. ΦΥΣΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΩΝ ROS

- Ανάπτυξη και διαφοροποίηση

Η δραστηριότητα των ενζύμων υπεροξειδική δισμουτάση, καταλάση και υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, αυξάνει κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Η αύξηση κάθε ενζύμου παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις ανάλογα με το στάδιο ης ανάπτυξης. Σε πρώιμα στάδια της ανάπτυξης παρουσιάζεται βαθμιδωτή μεταβολή του μεταβολισμού, που πιθανότατα σχετίζεται με διαφοροποιήσεις στην παροχή οξυγόνου και του μεταβολισμού. Η ενίσχυση του επιπέδου των αντιοξειδωτικών ενζύμων πρέπει να σχετίζεται με την οξειδοαναγωγική κατάσταση του κυττάρου κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης (και της μίτωσης) πολλών κυτταρικών τύπων. Αυτές οι αλλαγές αντιστοιχούν με αυξημένο ρυθμό παραγωγής οξειδωτικών (Meier B, Radeke HH, Selle S et al., 1989; Dawson VL, Dawson TM., 1996; Azzi et al., 1996).

Η οξειδοαναγωγική κατάσταση διαπιστώθηκε πρόσφατα ότι επηρεάζει την έκφραση γονιδίων μέσω πολλών διαφορετικών μηχανισμών:

- Αλλαγές στην ιοντική κατανομή του κυττάρου.
- Αλληλεπίδραση με τις πρωτεΐνες που ελέγχουν την χρωματίνη.

- Επίδραση του κυτταρικού σκελετού και του πυρηνικού περιβλήματος επηρεάζοντας την διάταξη της χρωματίνης και την πορεία του mRNA.
- Άμεση επίδραση των κυτταρικών παραγόντων μεταγραφής.

Ένα παράδειγμα για τον τελευταίο μηχανισμό είναι η διαφοροποίηση της οξειδοαναγωγικής προσαρμογής της κυστεΐνης του ετεροδιμερούς Fos-Jun (AP-1), ενός παράγοντα μεταγραφής που επηρεάζει τα σήματα γενετικής μεταλλαγής (Kehrer JP., 1993). Αυτός ο μηχανισμός ενεργοποιείται από τα ROS, ρυθμίζεται επιπλέον από μια πυρηνική πρωτεΐνη ικανή να περιορίσει την AP-1, και με αυτό τον τρόπο διεγείρει τη δραστηριότητα δέσμευσης του DNA.

- <u>Συσσώρευση αιμοπεταλίων</u>

Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων διεγείρεται από την εξωγενή πρόσληψη αραχιδονικού, δεδομένου ότι μπορεί να μεταλλαχθεί σε ενδοϋπεροξείδια και θρομβοξάνιο A_2. Η αλληλεπίδραση των πολυμορφοπύρηνων κοκκωδών κυττάρων με τα αιμοπετάλια αποτελεί ένα στοιχείο κλειδί στον σχηματισμό θρόμβου και είναι γενικά αποδεκτό ότι οι υπεροξειδικές ρίζες και το υπεροξείδιο του υδρογόνου που απελευθερώνονται από τα πολυμορφοπύρηνα κοκκώδη κύτταρα προκαλούν ρυθμιστικές επιδράσεις στα γειτονικά κύτταρα. Ακόμη και μικρά επίπεδα υπεροξειδίου του υδρογόνου μπορούν να διεγείρουν την συσσώρευση αιμοπεταλίων, ιδιότητα η οποία αποδίδεται στη δραστηριότητα της κυκλοξυγενάσης (Hecker et al., 1991). Οι αζωτούχες ρίζες επίσης παίζουν ρόλο στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων, αναστέλλοντας επιλεκτικά την βιοχημική πορεία της 12-κυκλοξυγενάσης στο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος (Nakatsuka M, Osawa Y., 1994).

- <u>Φαγοκυττάρωση</u>

Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα παράγουν μεγάλες ποσότητες ROS «οξειδωτική έκρηξη», μέσω της δράσης της NADPH οξειδάσης και της μυελοϋπεροξειδάσης. Αυτές οι ελεύθερες ρίζες διαδραματίζουν σημαντικούς ρόλους στην τοξικότητα των αναπτυσσόμενων μικροοργανισμών, στην παραγωγή χημειοτακτικών παραγόντων και επίσης στην αλληλεπίδραση με τις πορείες

σήμανσης των γενετικών μεταλλαγών. Η οξειδωτική έκρηξη διεγείρεται από UV εκπομπή (Nordman SAS, Nyberg W., 1994), μια διαδικασία που τυπικά σχετίζεται με το σχηματισμό ελευθέρων ριζών (Maccarrone M, Rosato N. et al., 1995; Maccarrone M, Bladergrcen MR et al., 1995).

- Απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος)

Πολλοί από τους χημικούς και φυσικούς παράγοντες που προκαλούν οξειδωτικό στρες μπορούν επίσης να επηρεάσουν τον προγραμματισμό του κυτταρικού θανάτου π.χ. ιονίζουσες και υπεριώδεις ακτινοβολίες, χαμηλές δόσεις H_2O_2 και πιθανότατα οξειδίου του αζώτου (Hale AJ, Smith CA, Sutherland LC et al., 1996). Αντίθετα, πολλοί αναστολείς του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου προάγουν την κυτταρική αντιοξειδωτική άμυνα ή καταλαμβάνουν τα ίδια αντιοξειδωτικές δραστηριότητες. Επιπλέον, η προστασία των bcl2 από τον θάνατο φαίνεται ότι οφείλεται σε μείωση του κυτταρικού δικτύου παραγωγής ROS (Kane DJ, Sarafian TA, Anton R et al., 1993). Όντως, τα νευρικά κύτταρα bcl2-έκφρασης ανθίστανται στο θάνατο ως αποτέλεσμα ελάττωσης των αποθεμάτων γλουταθειόνης. Στα κύτταρα ελέγχου, η συγκέντρωση των ROS και τα επίπεδα των υπεροξειδίων των λιπιδίων ανέρχονται ταχύτατα μετά από μετά από εξάντληση της γλουταθειόνης, και τα κύτταρα πέθαναν μετά από 2 με 3 ώρες. Από την άλλη μεριά, τα bcl2-εκφραστικά κύτταρα παρουσίασαν μια μέτρια παραγωγή ROS, χωρίς αύξηση της υπεροξείδωσης των λιπιδίων, επιτρέποντας την επιβίωση όλων των κυττάρων. Ρύθμιση στις αλλαγές στην συγκέντρωση των ROS με διάφορες ενώσεις οδηγεί σε μία ποικιλία στον βαθμό του κυτταρικού θανάτου (Torres-Rota et al., 1995, Slater et al., 1996; Briehl MM, Baker AF., 1996; Baker et al., 1996; Gottschalk et al., 1996). Γενικά, οι μεταφορείς λιπιδίων (McGahon et al., 1995) και οι ROS που παράγονται από την λιποξυγενάση (Los et al., 1995; O'Donnell et al., 1995) παίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της απόπτωσης από το οξειδωτικό στρες. Ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος σχετίζεται με την απορύθμιση των αντιοξειδωτικών συστημάτων. Για παράδειγμα, η απόπτωση που προκαλείται σε μία κυτταρική μεμβράνη, ενός κυττάρου προερχόμενου από τον θύμο αδένα ποντικιού, μέσω θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή σχετίζεται με την απορύθμιση των κυτταρικών αντιοξειδωτικών ενζύμων υπεροξείδιο της δισμουτάσης, καταλάση και DT διαφοράση mRNA (Πίνακες 3,4). Από την άλλη, επιτεύχθηκε πλήρης απόπτωση υπό αναερόβιες συνθήκες (Shimizu et

al., 1995; Jacobson MD, Raff MC., 1995), γεννώντας το ερώτημα αν οι ROS είναι ένα υποχρεωτικό βήμα στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Η απόπτωση στην παρουσία μειωμένων επιπέδων ROS (π.χ. σε υποξικές καταστάσεις) μπορεί επίσης να παρέχει φυσιολογική εκλεκτική πίεση σε συμπαγής όγκους (Graeber TG, Osmanian C, Jacks T et al., 1996)

Class of mechanism	Antioxidant involved	EC	Abbreviation	MW (Da)	Localization
Direct scavenging of free radicals by enzymatic activity	Mn-superoxide dismutase	1.15.1.1	Mn-SOD	86 000	Mitochondria
	Cu,Zn-superoxide dismutase	1.15.1.1	Cu,Zn-SOD	32 000	Cytosol
	Catalase	1.11.1.6	CAT	247 000	Peroxisomes
	DT diaphorase	1.6.99.2	DTD	55 000	Cytosol
	Glutathione peroxidase	1.11.1.9	GSHP	20 000	Cytosol
	Glutathione reductase	1.6.4.2	GSHR	118 000	Cytosol
	Thioredoxin reductase	1.6.4.5	TR	66 000	Cytosol, plasma membrane
Inhibition of free radical chain reactions by radical scavenging	Thioredoxin				
	Tocopherols				
	Carotenoids				
	Ubiquinone				
	Ascorbate				
	Glutathione				
	Urate				
Sequestration of transition metals	Lactoferrin			77 000	Milk
	Transferrin			90 000	Plasma
	Ferritin			440 000	Cytosol, plasma
	Caeruloplasmin			140 000	Plasma

Πηγή: Maccarrone M. et al., 1997

Πίνακας 2: Αμυντικά συστήματα ενάντια σε είδη ελευθέρων ριζών.

Enzyme	Catalyzed reaction[a]
Superoxide dismutase	$2O_2^{\cdot} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
Catalase	$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$
DT diaphorase	$Q^0 + NAD(P)H + H^+ \rightarrow QH_2 + NAD(P)^+$
Glutathione peroxidase	$2GSH + H_2O_2 \rightarrow GSSG + 2H_2O$
Glutathione reductase	$GSSG + NADPH + H^+ \rightarrow 2GSH + NADP^+$
Thioredoxin reductase	$T(SS) + NADPH + H^+ \rightarrow T(SH)_2 + NADP^+$

Πηγή: Maccarrone M. et al., 1997

Πίνακας 3: Σχηματική αναπαράσταση αντιδράσεων που καταλύονται από κύρια αντιοξειδωτικά ένζυμα.
Οι αντιδράσεις παρουσιάζονται προς την κατεύθυνση που επιτρέπει την απομάκρυνση ενεργών ειδών οξυγόνου. Q^0: οξειδωμένη κινόνη. QH_2: ανηγμένη κινόνη. GSSG: οξειδωμένη γλουταθειόνη. GSH: ανηγμένη γλουταθειόνη. T(SS): οξειδωμένη θειοredοξίνη. $T(SH)_2$: ανηγμένη θειοredοξίνη.

- Όγκοι

Η διέγερση ανάπτυξης όγκων, από τις ελεύθερες ρίζες, έχει διερευνηθεί λεπτομερώς σε επιδερμικά κύτταρα ποντικιών JB6 (Amstad P, Cerutti P., 1990), οπού συγκρίθηκαν τα ουσιώδη (δομικά) επίπεδα των ενζύμων που είναι ικανά να επηρεάσουν τα σταθερά επίπεδα ελευθέρων ριζών (για παράδειγμα, Cu,Zn-SOD και καταλάση) σε προωθούμενους και μη-προωθούμενους κλώνους. Οι πρώτοι παρουσίαζαν περίπου δύο φορές υψηλότερα mRNA επίπεδα και δραστηριότητα της καταλάσης και των Cu,Zn-SOD, σε σύγκριση με τους μη-προωθούμενους κλώνους, κάτι το οποίο οδήγησε σε πιο αποφασιστική διέγερση της ανάπτυξης. Η ανάλυση διαφόρων κλώνων, που εκφράζουν διαφορετικά επίπεδα καταλάσης και Cu,Zn-SOD (Amstad P, Peskin A, Shah G et al., 1991), οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η ισορροπία ανάμεσα σε αυτά τα δύο ένζυμα επηρεάζει την ευαισθησία των επιδερμικών κυττάρων στο οξειδωτικό στρες (μονοκλωνική διάσπαση του DNA, αναστολή της ανάπτυξης και θάνατος ως αποτέλεσμα μίας εξωκυτταρικής έκρηξης ενεργού οξυγόνου). Οι κλώνοι που αντιπροσωπεύουν τα Cu,Zn-SOD παρουσιάζουν υπερευαισθησία στην οξειδωτική καταστροφή, ενώ προστατεύουν τα κύτταρα που υπερπαράγουν καταλάση.

Σε έναν αριθμό διαφόρων μελετών, των οποίων όμως τα ευρήματα είναι αμφισβητήσιμα, έχει δειχθεί πως τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου εμπλέκονται στην ογκογένεση. Για παράδειγμα, τα -O_2 και OH· φαίνεται πως αποτελούν βασικά συστατικά ραδιοβιολογικής καταστροφής σε κύτταρα που εκτίθενται αερόβια σε χαμηλού ιονισμού ακτινοβολία. Παρομοίως, στην ορμονική καρκινογένεση, τα οιστρογόνα μπορούν να επηρεάσουν/προκαλέσουν τους όγκους ύστερα από μεταβολική ενεργοποίηση από υπεροξειδάση ή κυτόχρωμα P450, παρόλο που δεν έχει ανιχνευθεί ποτέ ο σχηματισμός ομοιοπολικών οιστρογονικού- DNA παραγώγων. Αυτή η έλλειψη παραγώγων στο DNA επέτρεψε την εμπλοκή των ROS στην ενεργοποίηση άγνωστων ενδογενών ηλεκτρόφιλων, γεγονός που οδηγεί σε καταστροφή του DNA. Υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία που υποδηλώνουν ότι τα χημικά καρκινογόνα, όπως η βενζολ[a]πυρίνη, παράγουν ROS τόσο στα αρχικά όσο και στα εξελικτικά στάδια καρκινογένεσης που πραγματοποιείται σε πολλά στάδια.

Καρκινογόνα και στοιχεία που προωθούν την ανάπτυξη όγκων που προκαλούν την παραγωγή των ROS, πρέπει επίσης να επηρεάζουν ενδογενείς προστατευτικούς παράγοντες όπως η SOD. Παρόλα αυτά, οι δραστηριότητες της Mn-SOD και της καταλάσης μειώνονται στα περισσότερα κύτταρα όγκων. Αυτό το παράδοξο

επιλύεται λαμβάνοντας υπόψη τη σχέση ανάμεσα στο ενδογενές αντιοξειδωτικό επίπεδο και τη διαφοροποίηση. Στην πραγματικότητα, οι όγκοι είναι αδιαφοροποίητα κύτταρα. Παρομοίως, η μετατροπή του SV40 συνοδεύεται από απώλεια σε Mn-SOD. Αυτή η απώλεια σχετίζεται με την μετατροπή ή την απαθανάτιση; Το οξειδωτικό στρες μπορεί να αυξήσει το SOD σε φυσιολογικά κύτταρα αλλά όχι στα μετασχηματισμένα ισοδύναμα. Επομένως φαίνεται εφικτό ότι η επίτευξη της αθανασίας σχετίζεται με απώλεια στο Mn-SOD που ακολουθείται από απώλεια ελέγχου της κυτταρικής διαίρεσης.

V. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΣΤΗΝ ΓΗΡΑΝΣΗ ΚΑΙ ΤΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ

Όλο και περισσότερα πειραματικά δεδομένα συγκλίνουν στην άποψη ότι το οξειδωτικό στρες παίζει σημαντικό ρόλο σε πολλές κλινικές καταστάσεις, όπως κακοήθεις ασθένειες (Dreher D and Junod AF., 1996; Ha Hc, Thiagalingam et al., 2000; Hussain et al., 1994; Nakamura et al., 1988; Salim AS., 1993) διαβήτης, αθηροσκλήρυνση, χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις, AIDS, ισχαιμικές βλάβες και άπνοια κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Αυτές οι ασθένειες μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία, περιλαμβάνει τον καρκίνο και το σακχαρώδη διαβήτη, που παρουσιάζουν συχνά μια προ-οξειδωτική μετάπτωση στην οξειδοαναγωγική κατάσταση του συστήματος θειολών/δισουλφιδίων και ατελή μεταφορά της γλυκόζης (όμοια με αυτή που παρουσιάζεται στην τρίτη ηλικία), υποδεικνύοντας ότι τα μιτοχόνδρια των σκελετικών μυών, είναι η κύρια περιοχή παραγωγής ROS. Αυτές οι καταστάσεις αναφέρονται επίσης ως «μιτοχονδριακό στρες», και συνδέονται άμεσα με τη μαζική κατάρρευση των σκελετικών μυών.

Οι ασθένειες της δεύτερης κατηγορίας αναφέρονται ως «φλεγμονώδεις οξειδωτικές καταστάσεις», επειδή σχετίζονται άμεσα με υπερβολική διέγερση της δραστηριότητας, της NAD(P)H οξειδάσης, από κυτοκίνες ή άλλους παράγοντες. Σε αυτή την περίπτωση, τα αυξημένα επίπεδα ROS ή οι αλλαγές στα ενδοκυττάρια επίπεδα γλουταθειόνης, συνδέονται συχνά με παθολογικές αλλαγές ενδεικτικές της δυσλειτουργίας, στην αλληλουχία των μηνυμάτων ή/και στην γονιδιακή έκφραση. Οι σημαντικότερες ασθένειες που μπορούν να συμπεριληφθούν σε αυτή την κατηγορία

είναι η αθηροσκλήρυνση, οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, και η HIV μόλυνση.

Στη συνέχεια, θα αναφερθούν περιληπτικά ορισμένα στοιχεία για τις ασθένειες που εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στον ελληνικό πληθυσμό.

- Κακοήθεις ασθένειες.

Οι ελεύθερες ρίζες αποτελούν δυνητικά καρκινογόνες ουσίες, εφόσον διευκολύνουν την μετάλλαξη, προωθούν το σχηματισμό και την εξέλιξη του όγκου (Dreher D and Junod AF., 1996; Ha Hc, Thiagalingam et al., 2000; Hussain et al., 1994; Nakamura et al., 1988; Salim AS., 1993). Η συμβολή των ROS στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων σχετίζεται με τη διαδοχή στην αλληλουχία σημάτων που ανταποκρίνονται στην οξειδωαναγωγική κατάσταση του κυττάρου. Επιπλέον, πολλά καρκινικά κύτταρα έχει δειχθεί ότι παράγουν σημαντικές ποσότητες ROS (Bae et al., 1997; Ha Hc, Thiagalingam et al., 2000; Meier et al., 1989; Suh ey al., 1999; Sundaresan et al;., 1995; Szatrowski TP and Nathan CE., 1991; Zafari ey al., 1998).

- Σακχαρώδης διαβήτης.

Σε αυτή την περίπτωση το οξειδωτικό στρες συνδέεται με προ-οξειδωτική μετατόπιση της οξειδωαναγωγικής κατάστασης της γλουταθειόνης στο αίμα (De Mattia et al., 1997). Τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης σχετίζονται με αυξημένη παραγωγή ROS από πολλούς διαφορετικούς μηχανισμούς (Baynes JW., 1991; Nishikawa et al., 2000; Oberley LW., 1988, Sakurai T and Tsuchiya S. 1988; Van DAM et al., 1995). Επιπρόσθετα, τα υπεροξείδια παράγονται από τη βιοχημική πορεία αυτο-οξείδωσης της γλυκόζης που σχετίζεται με το σχηματισμό γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών στο πλάσμα των διαβητικών (De Mattia et al., 1997; Oberley LW., 1988; Sakurai T and Tsuchiya S. 1988; Van DAM et al., 1995; Wolf et al., 1991; Wolff et al., 1984). Η αλληλεπίδραση των γλυκοζυλιομένων τελικών προϊόντων που προκύπτουν με αντίστοιχους κυτταρικούς υποδοχείς διεγείρει την παραγωγή ROS και μειώνει τα ενδοκυττάρια επίπεδα γλουταθειόνης (Yan et al., 1994).

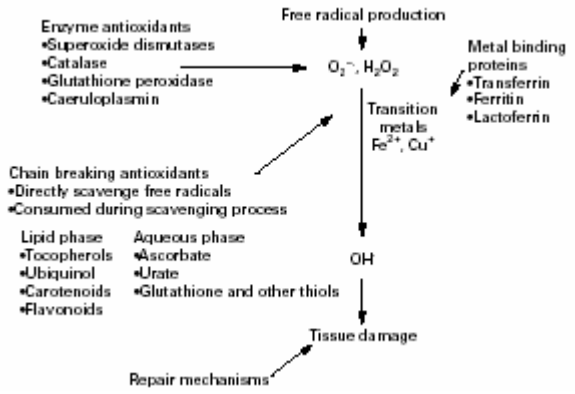
- Αθηροσκλήρυνση.

Είναι μια πολυπαραγοντική νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από σκλήρυνση και στένωση των αρτηριακών τοιχωμάτων. Η ασθένεια αυτή συχνά αντιμετωπίζεται ως χρόνια φλεγμονώδης νόσος και συνδέεται με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και ο διαβήτης. Η υπερβολική παραγωγή ROS, έχει ενοχοποιηθεί για την παθογένεση της αθηροσκλήρυνσης και της υπέρτασης (Alexander RW., 1995; Auch-Schwelk et al., 1992; Cathcart et al., 1989; Griendling et al., 1994; Halliwell B., 1989; Kunsch C and Medford RM., 1999; Stampfer, 1993; Steinberg et al., 1989). Το οξειδωτικό στρες διεγείρει την έκφραση πρωτεϊνικών κινασών και ενδοκυττάριων μορίων συγκόλλησης, όπως το ICAM-1 (Chien et al., 1998). Η διαδικασία αυτή ενισχύεται επιπλέον, από την παραγωγή υπεροξειδίων από μεμβρανικά συνδεδεμένες NADPH οξειδάσες των ενδοθηλιακών κυττάρων (De Keulenaer et al., 1998; Griendling et al., 1994; Mohazzab et al., 1994; Ohara et al., 1993).

VI. ΑΠΟΤΟΞΙΝΩΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Α. ΤΟ ΑΜΥΝΤΙΚΟ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Επειδή οι ελεύθερες ρίζες έχουν την ικανότητα να αντιδρούν, χωρίς να κάνουν διακρίσεις, με όλα σχεδόν τα κυτταρικά οργανίδια, προκαλώντας την καταστροφή τους, τα κύτταρα διαθέτουν ένα εκτεταμένο αντιοξειδωτικό δίκτυο, τόσο ενδογενώς όσο και εξωγενώς προερχόμενο, για την προστασία των κυτταρικών συστατικών από την οξειδωτική καταστροφή. Αυτά μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις σημαντικές ομάδες: τα αντιοξειδωτικά ένζυμα, τα αντιοξειδωτικά που διασπούν την αλυσίδα, και τις πρωτεΐνες που είναι συνδεδεμένες με μεταβατικά μέταλλα (Halliwell B; Gutteridge JM., 1989) (Εικ.6).



Πηγή: Young and Woodside, 2001

Εικόνα 6: Αμυντικοί αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί ενάντια στην επίθεση ελευθέρων ριζών. Τα αντιοξειδωτικά ένζυμα καταλύουν την διάσπαση ελευθέρων ριζών, συνήθως στο ενδοκυττάριο περιβάλλον. Οι πρωτεΐνες, που είναι συνδεδεμένες με μεταβατικά μέταλλα, προλαμβάνουν την αλληλεπίδραση των μεταβατικών μετάλλων, όπως είναι ο σίδηρος και ο χαλκός, με το υπεροξείδιο του υδρογόνου, παράγοντας υψηλής δραστικότητας υδροξυλικές ρίζες. Τα αντιοξειδωτικά διάσπασης της αλυσίδας είναι ισχυροί δότες ηλεκτρονίων και αντιδρούν κατά προτίμηση με τις ελεύθερες ρίζες πριν καταστρέψουν σημαντικά μόρια στόχους. Για να το πραγματοποιήσουν αυτό, τα αντιοξειδωτικά οξειδώνονται και πρέπει να αναγεννηθούν ή να αναπληρωθούν. Εξ' ορισμού οι αντιοξειδωτικές ρίζες είναι σχετικά ανενεργές και δεν έχουν την ικανότητα αντιδράσουν περαιτέρω με άλλα μόρια.

Α1. Αντιοξειδωτικά ένζυμα

- Καταλάση

Η καταλάση είναι το πρώτο αντιοξειδωτικό ένζυμο που ταυτοποιήθηκε και καταλύει τα δύο στάδια μετατροπής του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε νερό και οξυγόνο:

$$\text{Καταλάση} - Fe(III) + H_2O_2 \rightarrow \text{σύμπλοκο I}$$

$$\text{Σύμπλοκο I} + H_2O_2 \rightarrow \text{καταλάση} - Fe(III) + 2H_2O + O_2$$

Η καταλάση αποτελείται από τέσσερις πρωτεϊνικές υπομονάδες, κάθε μια από τις οποίες περιέχει μια ομάδα αίμης και ένα μόριο NADPH (Nakane T, Asayama K, Kodera K, *et al*., 1998). Ο συνεχής ρυθμός των αντιδράσεων αυτών είναι εξαιρετικά υψηλός, υποδεικνύοντας ότι είναι σχεδόν απίθανο να κορεστεί το ένζυμο αυτό in vivo. Η καταλάση κατά κύριο λόγο εντοπίζεται μέσα στα κυτταρικά

υπεροξειδιοσώματα, που περιέχουν επίσης τα περισσότερα από τα ένζυμα που έχουν την ικανότητα να παράγουν το υπεροξείδιο του υδρογόνου. Το ποσό της καταλάσης στο κυτταρόπλασμα και άλλα υποκυτταρικά οργανίδια παραμένει αδιευκρίνιστο, επειδή τα υπεροξειδιοσώματα διαρρηγνύονται πολύ εύκολα κατά τη διάρκεια των κυτταρικών χειρισμών. Η μεγαλύτερη δραστηριότητά του εντοπίζεται στο ήπαρ και τα ερυθροκύτταρα, αλλά μικρά ποσά καταλάσης περιέχονται σε όλους τους ιστούς.

- Υπεροξειδάσες και ρεδουκτάσες της γλουταθειόνης

Οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης καταλύουν την οξείδωση της γλουταθειόνης με ταυτόχρονη κατανάλωση υδροϋπεροξειδίων, όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου ή άλλα είδη λιπιδικών υδροϋπεροξειδίων (Takahashi K, Cohen HJ., 1986):

$$ROOH + 2GSH \rightarrow GSSG + H_2O + ROH$$

Άλλα υπεροξείδια, συμπεριλαμβανομένων των λιπιδικών υδροϋπεροξειδίων, μπορούν επίσης να δράσουν ως υποστρώματα ορισμένων ενζύμων, και συνεπώς να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο στην επιδιόρθωση της καταστροφής των λιπιδίων που προκαλείται από την υπεροξείδωση. Οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης απαιτούν σελήνιο στην ενεργή περιοχή, και συνεπώς σοβαρή έλλειψη σεληνίου μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη αυτών των ενζύμων (Nakane T, Asayama K, Kodera K, *et al*., 1998). Πολλές ενζυμικές υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης κωδικοποιούνται από διαφορετικά ένζυμα (Brigelius-Flohe R., 1999). Η μορφή της υπεροξειδικής γλουταθειόνης στο πλάσμα πιστεύεται ότι συντίθεται στα νεφρά (Roxborough HE, Mercer C, McMaster D, *et al*., 1999). Μέσα στα κύτταρα, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις εντοπίζονται στο ήπαρ παρότι η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης κατανέμεται σε όλους σχεδόν τους ιστούς. Η επικρατέστερη υποκυτταρική διανομή των ενζύμων αυτών είναι στα μιτοχόνδρια και το κυτταρόπλασμα, υποδεικνύοντας ότι η υπεροξειδική γλουταθειόνη είναι ο κύριος εκκαθαριστής του υπεροξειδίου του υδρογόνου στα υποκυτταρικά οργανίδια. Η δραστηριότητα του ενζύμου εξαρτάται από την επαρκή βιοδιαθεσιμότητα της ανηγμένης γλουταθειόνης (Holben DH, Smith AM., 1999). Η αναλογία της ανηγμένης προς την οξειδωμένη γλουταθειόνη συνήθως διατηρείται πολύ υψηλή ως αποτέλεσμα της δραστηριότητας του ενζύμου ρεδουκτάση της γλουαταθειόνης:

$$GSSG + NADPH + H^+ \rightarrow 2GSH + NADP^+$$

Το NADPH που απαιτείται από το ένζυμο αυτό για την αναπλήρωση των αποθεμάτων της ανηγμένης γλουταθειόνης παρέχεται από τη βιοχημική πορεία της φωσφορικής πεντόζης. Οποιαδήποτε ανταγωνιστική πορεία χρησιμοποιεί NADPH (όπως η βιοχημική πορεία της ρεδουκτάσης της αλδόζης), μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη της ανηγμένης γλουταθειόνης και συνεπώς σε διαταραχή της δραστηριότητας της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης. Η ρεδουκτάση της γλουταθειόνης είναι ένα ένζυμο που εξαρτάται από ένα φλαβινονουκλεοτίδιο και έχει παρόμοια κατανομή με την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης μέσα στους ιστούς (Gibson DG, Hawrylko J, McCay PB., 1985).

- Υπεροξειδική δισμουτάση

Οι υπεροξειδικές δισμουτάσες καταλύουν την μεταβολή δύο υπεροξειδίων σε υπεροξείδιο του υδρογόνου:

$$O_2^- + O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$$

Το υπεροξείδιο του υδρογόνου στη συνέχεια θα απομακρυνθεί από την καταλάση ή την υπεροξειδική δισμουτάση με τους μηχανισμούς που αναφέρθηκαν ήδη. Υπάρχουν τρεις μορφές υπεροξειδικής δισμουτάσης στους ιστούς των θηλαστικών, κάθε μια από τις οποίες παρουσιάζει διαφορετική κατανομή στους ιστούς και συγκεκριμένο εντοπισμό υποκυτταρικά:

i. Υπεροξειδική δισμουτάση χαλκού-ψευδαργύρου (CuZnSOD): η CuZnSOD βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα και τα κυτταρικά οργανίδια σχεδόν όλων των κυττάρων των θηλαστικών (Liou W, Chang L-Y, Geuze HJ, et al., 1993). Έχει μοριακό βάρος 32000 kDa (Weisiger RA, Fridovich I., 1973), και αποτελείται από δύο πρωτεϊνικές υπομονάδες, κάθε μια από τις οποίες περιέχει ενζυμικά ενεργά άτομα χαλκού και ψευδαργύρου.
ii. Μαγνήσιο υπεροξειδική δισμουτάση (MnSOD): η MnSOD βρίσκεται στα μιτοχόνδρια όλων σχεδόν των κυττάρων και έχει μοριακό βάρος 40000 kDa (Weisiger RA, Fridovich I., 1973). Αποτελείται από τέσσερις πρωτεϊνικές υπομονάδες, κάθε μια από τις οποίες περιέχει ένα άτομο μαγνησίου. Η αλληλουχία των αμινοξέων της MnSOD είναι εντελώς διαφορετική από της CuZnSOD και η δράση της δεν αναστέλλεται από το κυανίδιο, επιτρέποντας τη δραστηριότητα της MnSOD να διαφοροποιείται από αυτή της CuZnSOD σε μίγματα των δύο ενζύμων.

iii. Εξωκυττάρια υπεροξειδική δισμουτάση (EC-SOD): η EC-SOD περιγράφηκε από τον Mark-lund το 1982 (Marklund S., 1982) και αποτελεί εκκριτικό παράγοντα χαλκού και ψευδαργύρου, που περιέχεται στην SOD, διαχωρίζοντάς τα, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω. Η EC-SOD συντίθεται μόνο από μερικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των ινοβλαστών και των επιθηλιακών κυττάρων, και εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων όπου προσδένονται σε σουλφίδια. Ακόμη, η EC-SOD αποτελεί την κύρια τάξη SOD που εντοπίζεται στα εξωκυττάρια υγρά και απελευθερώνονται στην κυκλοφορία από την επιφάνεια του αγγειακού επιθηλίου μετά από έγχυση ηπαρίνης (Karlsson K, Sandstrom J, Edlund A, *et al*., 1993). Η EC-SOD πιστεύεται ότι παίζει ρόλο στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου, επειδή ο ενδοθηλιακά προερχόμενος παράγοντας ανάπαυσης (νιτρικό οξύ ή άλλα σχετικά συστατικά), απενεργοποιείται στο πλάσμα από υπεροξείδια (McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF., 1999).

- Οικογένεια θειοredοξίνης

Άλλα συστήματα που οδηγούν σε υποβάθμιση του H_2O_2 (και των ROS) είναι οι πρωτεΐνες της οικογένειας της θειοredοξίνης (Tanaka et al., 2001, 2002), που δρουν σε συνδυασμό με τις εξαρτώμενες από τη θειοredοξίνη υπεροξειδικές δισμουτάσες (peroxiredoxins, Wood et al., 2003), και μια οικογένεια, τρανσφερασών της γλουταθειόνης, ανεξάρτητων από το σελήνιο (GST, Yang et al., 2003). Οι GSTs καταλύουν την εξαρτώμενη από την GSH αναγωγή, τόσο των PLOOH όσο και των FAOOH, καθώς και τις αντίστοιχες αλδεΰδες τους. Η θειοredοξίνη είναι συγκεντρωμένη κυρίως στο ενδοπλασματικό δίκτυο, και κατά κάποιο τρόπο είναι ένα αντιοξειδωτικό που περιέχει θειόλη και ανάγει τις δισουλφιδικές γέφυρες των πρωτεϊνών που υπόκεινται σε οξειδωτική καταστροφή. Ενώ η γλουταθειόνη σχηματίζει μεσομοριακά δισουλφίδια, η θειοredοξίνη παράγει κυρίως ενδομοριακά και το σύστημά της παρουσιάζει διαφορετικές προτιμήσεις ως προς τα υποστρώματα. Σημειώνεται ότι, το NADPH αποτελεί πηγή αναγωγικών ισοδύναμων και για τα δύο συστήματα, τόσο της θειοredοξίνης όσο και της γλουταθειόνης. Το NADPH μαζί με την ρεδουκτάση της θειοredοξίνης ανάγει πρωτεΐνες μοριακού βάρους 12 kDa, της οικογένειας της θειοredοξίνης, που μαζί με την GSH ή την υπεροξυredοξίνη διατηρούν τις πρωτεϊνικές θειόλες σε αναγωγική κατάσταση.

- Αντιοξειδωτική συνεργασία και αναγέννηση ανηγμένων συμπαραγόντων

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό του αμυντικού αντιοξειδωτικού δικτύου είναι ότι τα συστατικά του δρουν συνεργιστικά για να καταστρέψουν ενεργά είδη οξυγόνου. Τέτοιες συνεργιστικές αλληλεπιδράσεις ενισχύονται από την αμοιβαία προστασία των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Για παράδειγμα, τα SODs προστατεύουν την Se-GPx και την καταλάση από την απενεργοποίηση που προκαλεί το υπεροξείδιο (Blum and Fridovich, 1985; Kono and Fridovich, 1982; Shimizu et al., 1984), ενώ η Se-GPx και/ ή η καταλάση προστατεύουν τα SODs από την απενεργοποίηση που προκαλείται από το υδροϋπεροξείδια (Sinet and Garber, 1981).

Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι η αναγέννηση των περισσότερων, εάν όχι όλων των εμπλεκόμενων ανηγμένων συμπαραγόντων συνδέεται με τη γλουταθειόνη και/ή τον μεταβολισμό του NADPH.

Στα κυτταροπλασματικά και μιτοχονδριακά τμήματα, το δισουλφίδιο της γλουταθειόνης GSSG ανάγεται, καταναλώνοντας NADPH, από το φλαβινένζυμο ρεδουκτάση της γλουταθειόνης (Schirmer and Krauth-Siegel, 1989):

$$GSSG + NADPH + H^+ \rightarrow 2GSH + NADP^+$$

Στην πραγματικότητα, οι περισσότερες αντιοξειδωτικές πορείες συγκλίνουν κατά την παραγωγή GSSG και/ή $NADP^+$. Για παράδειγμα, το ένζυμο γλουταρεδοξίνη ρεδουκτάση αναγεννά το ασκορβικό οξύ (AH^-) από το δεϋδροσκορβικό οξύ (A) καταναλώνοντας GSH (Meister, 1994; Paolicchi et al., 1996; Park and Levine, 1996; Wells et al., 1990; Xu et. al., 1996):

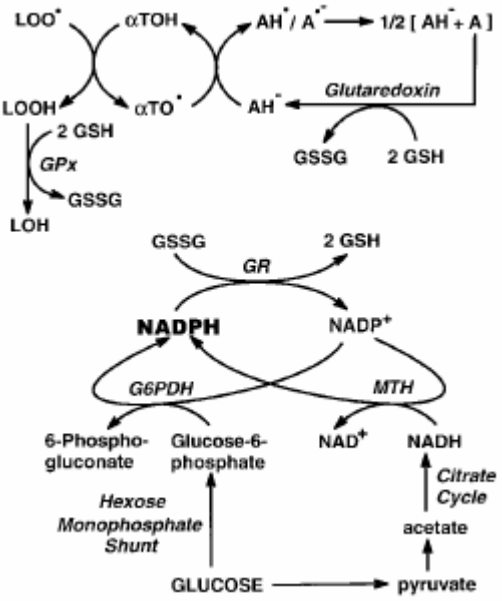
$$S + 2GSH \rightarrow AH^- + GSSG + H^+ \quad (20)$$

Αυτό μπορεί να επιτευχθεί επίσης από τη ρεδουκτάση της θειορεδοξίνης με ταυτόχρονη κατανάλωση NADPH (May et al., 1997).

Παρόμοια, κατά τη διάρκεια της απενεργοποίησης των ελευθέρων ριζών, όπως τα φορτισμένα σύμπλοκα σιδήρου και το υποχλωρικό οξύ, η εργοθειονίνη οξειδώνεται σε ενδιάμεσα που δεν έχουν καθορισμένο χρόνο ζωής, εξαιτίας της ταχύτατης μη-ενζυμικής αναγωγής τους από την GSH.

Όπως φαίνεται στην εικόνα 7, η αναγέννηση της α-τοκοφερόλης στις μεμβράνες συνδέεται επίσης με την οξείδωση της GSH στο νερό (McCay, 1985; Packer et al.,

1979): οι φαινοξυλικές ρίζες αΤΟ˙ που παράγονται, κατά την αντίδραση των αΤΟΗ με υπεροξυλικές ρίζες λιπιδίων LOO˙, απενεργοποιούνται αποτελεσματικά από το ασκορβικό οξύ στην υδατική φάση της μεμβράνης. Αυτός ο μηχανισμός «εκτοπισμού των ελευθέρων ριζών» επιβραδύνει σημαντικά την κατανάλωση της α-τοκοφερόλης και οφελεί την εξαρτώμενη από την GSH βιοχημική πορεία, για την οξειδοαναγωγική ανακύκλωση του ασκορβικού. Για κάθε υπεροξυλική ρίζα που αρχικά απενεργοποιείται, το κόστος της αντιοξειδωτικής προστασίας (η καταστροφή των ελευθέρων ριζών και η αναγωγή των υδροϋπεροξειδίων) είναι το NADPH που απαιτείται για την αναγωγή 1.5 ισοδύναμου της GSSG.



Πηγή: Chaudiere J, Ferrari-Iliou R.

Εικόνα 7: Στο σχήμα φαίνονται οι συνεργιστικές αλληλεπιδράσεις της βιταμίνης Ε, της βιταμίνης C, της GSH και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης, και η μεταβολική σύζευξή τους με τις βιοχημικές πορείες παραγωγής NADPH.

Πρέπει να σημειωθεί ότι, ένα μέρος της GSSG που παράγεται σε όλες αυτές τις προστατευτικές βιοχημικές πορείες, αντιδρά με τις σουλφοδρυλικές ομάδες των πρωτεϊνών PSH και παράγει μίγματα δισουλφιδίων PSSG. Η αναγέννηση της PSH βρίσκεται υπό τον έλεγχο μελών της υπεροικογένειας της θειοredοξίνης (Aslund et al., 1997; Buchanan et al., 1994; Holmgren 1990). Το αναγωγικό συνένζυμο της γλουταρεδοξίνης είναι η GSH, και συνεπώς η ενέργειά της συνδέεται με την GSSG ρεδουκτάση. Η ανηγμένη μορφή της θειοredοξίνης αναγεννάται από την ρεδουκτάση

της θειοredοξίνης με κατανάλωση NADPH. Το λιποϊκό οξύ είναι ένα ακόμη, δυνητικά καταλυτικό, θειικό δισουλφίδιο ανταλλαγής (Packer et al., 1995), και το διυδρολιποϊκό οξύ ανάγει το δεϋδροσκορβικό οξύ σε ασκορβικό οξύ (Packer et al., 1995; Winkler et al., 1994), αλλά η συγκέντρωση του διυδρολιποϊκού είναι φυσιολογικά πολύ χαμηλή έξω από τα μιτοχόνδρια. Συνεπώς, η σημασία του λιποϊκού οξέος σε ότι αφορά τη φυσική αντιοξειδωτική τους δραστηριότητα είναι αμφισβητήσιμη.

Η αναγωγή της GSSG και των σχετικών δισουλφιδικών μιγμάτων ενισχύεται από τη βιοδιαθεσιμότητα του NADPH. Στο κυτταρόπλασμα, η πορεία της μονοφωσφορικής εξόζης είναι η πιο αποδοτική πηγή NADPH (Brigelius, 1983; Kletzien et al., 1994; Stryer, 1995). Σε αυτή τη βιοχημική πορεία, το NADPH παράγεται από την 6-φωσφορική γλυκόζη της δεϋδρογενάσης (G6PDH):

$$\text{Glu-6-Ph} + \text{NADP}^+ \rightarrow \text{6-Ph-Gluconate} + \text{NADPH}$$

Εφόσον τα αποθέματα της μιτοχονδριακής και κυτταροπλασματικής GSH, δεν διατίθενται άμεσα προς ανταλλαγή, οι μιτοχονδριακές μεταφορικές υδρογενάσες ανάγουν συνεχώς το $NADP^+$ καταναλώνοντας NADPH:

$$\text{NADH} + \text{NADP}^+ \rightarrow \text{NADPH}$$

Συνεπώς, η καταστροφή των μιτοχονδριακών υπεροξειδίων επικουρεί στον κύκλο του κιτρικού οξέος (Kehner and Lund, 1994). Το γεγονός αυτό μπορεί να συναγωνίζεται την είσοδο του NADH στην αναπνευστική αλυσίδα, αλλά η μείωση των αποθεμάτων του μιτοχονδριακού ATP. Το σημαντικό είναι ότι η ομοιόσταση των μιτοχονδριακών μεταβολιτών μπορούν να επηρεαστούν από παρεκκλίσεις στον κύκλο του κιτρικού οξέος. Σε ορισμένα κύτταρα, τέτοιου είδους αποκλίσεις μπορεί να είναι κρίσιμης σημασίας, επειδή ο μεταβολισμός των μιτοχονδρίων χρησιμοποιείται επίσης για την αναπλήρωση της κυτταροπλασματικής δεξαμενής των NADPH.

Α2. Τα αντιοξειδωτικά διάσπασης της αλυσίδας

Όποτε μια ελεύθερη ρίζα αλληλεπιδρά με ένα άλλο μόριο, μπορεί δευτερογενώς να παραχθούν ρίζες, που στη συνέχεια θα αντιδράσουν με άλλους στόχους για την παραγωγή ακόμη πιο δραστικών ιονικών ειδών. Το κλασσικό παράδειγμα μιας τέτοιας αντίδρασης διάσπασης είναι η υπεροξείδωση των λιπιδίων, και η αντίδραση

συνεχίζει να διαδίδεται έως ότου, είτε συνδυαστούν δύο ρίζες προς σχηματισμό ενός σταθερού προϊόντος, είτε οι ρίζες απενεργοποιηθούν από αντιοξειδωτικά διάσπασης της αλυσίδας αντίδρασης (De Zwart LL et al., 1999). Τα αντιοξειδωτικά διάσπασης της αλυσίδας είναι μικρά μόρια, που μπορούν να δεχθούν ένα ηλεκτρόνιο από μια ρίζα ή να δωρίσουν ένα ηλεκτρόνιο σε μια ρίζα, προωθώντας το σχηματισμό σταθερών παραπροϊόντων (Halliwell B., 1995). Γενικά, το φορτίο που προκύπτει από την παρουσία ενός μονήρους ηλεκτρονίου, δεσμεύεται από ένα εκκαθαριστή και το προκύπτον προϊόν δεν έχει πλέον τη δυνατότητα να δεχθεί ένα ηλεκτρόνιο ή να δωρίσει ένα ηλεκτρόνιο σε ένα άλλο μόριο, προλαμβάνοντας τη συνέχιση της αλληλουχίας της αλυσιδωτής αντίδρασης. Τέτοιου είδους αντιοξειδωτικά μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο κυρίως τάξεις: τα αντιοξειδωτικά υδατικής και λιπαρής φάσης.

- Λιπαρής φάσης αντιοξειδωτικά διάσπασης της αλυσίδας

Αυτά τα αντιοξειδωτικά, δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες στις μεμβράνες και τα μόρια των λιποπρωτεϊνών και είναι ζωτικής σημασίας, για την πρόληψη της υπεροξείδωσης των λιπιδίων. Το πιο σημαντικό αντιοξειδωτικό λιπαρής φάσης είναι η βιταμίνη Ε (Esterbauer, 1991). Η βιταμίνη Ε, συναντάται στη φύση σε οκτώ διαφορετικές μορφές, που διαφέρουν σημαντικά ως προς το βαθμό της βιολογικής τους δραστηριότητας. Οι τοκοφερόλες (α, β, γ και δ), έχουν ένα χρωμοφόρο δακτύλιο και μια φυτοχημική αλληλουχία, και διαφέρουν στν αριθμό και τη θέση των μεθυλομάδων στον δακτύλιο. Οι τοκοτριενόλες (α, β, γ και δ), είναι δομικά παρόμοιες αλλά περιέχουν ακόρεστες αλυσίδες. Όλες οι τάξεις είναι λιποδιαλυτές και έχουν ξεκάθαρες αντιοξειδωτικές ιδιότητες (Horwitt MH., 1991). Αντιδρούν με τις ρίζες υπεροξειδίου, με μεγαλύτερη ταχύτητα από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, και κατά αυτό τον τρόπο δρουν διασπώντας την αλληλουχία των αντιδράσεων που οδηγούν στην υπεροξείδωση των λιπιδίων. Επιπρόσθετα, στον αντιοξειδωτικό της ρόλο, η βιταμίνη Ε μπορεί να έχει ένα δομικό ρόλο στη σταθεροποίηση των μεμβρανών (Urano et al., 1992). Η έλλειψη βιταμίνης Ε στους ανθρώπους είναι σπάνια, παρόλα αυτά μπορεί να επιφέρει αιμόλυση (Swann et al., 1998) και μπορεί να συμβάλει στην περιφερική νευροπάθεια που προκύπτει από λιποπρωτεϊναιμία (Sokol RJ., 1988).

Η απορρόφηση, η μεταφορά και η ρύθμιση των συγκεντρώσεων βιταμίνης Ε στο ανθρώπινο πλάσμα, έχει ανασκοπηθεί από τους Kayden και Traber (Kayden HJ, Traber MG., 1993), παρότι ο μεταβολισμός της βιταμίνης Ε δεν έχει περιγραφεί λεπτομερώς. Η θεμελιώδης αντιοξειδωτική λειτουργία της βιταμίνης Ε, στις κυτταρικές μεμβράνες και τις λιποπρωτεΐνες είναι η παγίδευση των υπεροξειδικών ριζών και η διάσπαση της αλληλουχίας της αντίδρασης της λιπιδικής υπεροξείδωσης (Burton GW, Ingold KU., 1986). Η βιταμίνη Ε, σε ένα πλούσιο σε λιπίδια περιβάλλον, δεν προλαμβάνει την αρχική ανάπτυξη ριζών που έχουν ως κεντρικό άτομο άνθρακα, αλλά ελαχιστοποιούν την παραγωγή δευτερογενών ριζών. Η α-τοκοφερόλη, είναι το πιο δυνητικό αντιοξειδωτικό από τις τοκοφερόλες και επίσης είναι το πλέον αφθονότερο στους ανθρώπους. Αντιδρά ταχύτατα με τις υπεροξειδικές ρίζες, προς σχηματισμό μιας σχετικά σταθερής τοκοφεροξυλικής ρίζας, με το πλεονάζον φορτίο που προκύπτει από ένα επιπλέον ηλεκτρόνιο, να διασκορπίζεται μέσα στο χρωμοφόρο δακτύλιο. Αυτή η σταθερά συντονισμένη ρίζα μπορεί να αντιδρά διαδοχικά με περισσότερους από ένα τρόπους. Η α-τοκοφερόλη μπορεί να παραχθεί από την αντίδραση της υδατικής επιφάνειας με το ασκορβικό οξύ (May et al., 1998), ή με ένα άλλο υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό διάσπασης της αλυσίδας, όπως η ανηγμένη γλουταθειόνη ή ο εστέρας του ουρικού οξέως (Kagan VE, Tyurina YY., 1998). Εναλλακτικά, δυο α-τοκοφεροξυλικές ρίζες μπορεί να συνδυαστούν προς σχηματισμό ενός σταθερού διμερούς, ή η ρίζα μπορεί να οξειδωθεί πλήρως προς σχηματισμό τοκοφερολικής κινόνης.

Τα καροτενοειδή είναι μια ομάδα λιποδιαλυτών αντιοξειδωτικών που οικοδομείται από ένα ανθρακικό ισοπρενοϊδή σκελετό (Cooper et al., 1999). Το πιο σημαντικό από αυτά είναι το β-καροτένιο, παρότι τουλάχιστον 20 από αυτά είναι παρόντα στις μεμβράνες και τις λιποπρωτεΐνες. Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί δεσμευτές μονήρους οξυγόνου (Fukuzawa et al., 1998), αλλά μπορούν επίσης να παγιδεύουν ρίζες υπεροξειδίου σε συνθήκες υποξίας. Επειδή αυτές οι συνθήκες επικρατούν σε πολλούς βιολογικούς ιστούς, τα καροτενοειδή μπορεί πιθανότατα να διαδραματίζουν κάποιο προληπτικό ρόλο στην υπεροξείδωση των λιπιδίων in vivo (Chaudiere J, Ferrari-Iliou R., 1999). Ο άλλος σημαντικός ρόλος συγκεκριμένων καροτενοειδών είναι ότι αποτελούν πρόδρομες ουσίες της βιταμίνης Α (ρετινόλη). Η βιταμίνη Α, έχει επίσης αντιοξειδωτικές ιδιότητες (Keys SA, Zimmerman WF., 1999), οι οποίες ωστόσο υποδεικνύουν μια εξάρτηση από τις συγκεντρώσεις οξυγόνου.

Τα φλαβονοειδή, αποτελούν μια μεγάλη ομάδα πολυφαινολικών αντιοξειδωτικών που βρίσκονται σε πολλά φρούτα, λαχανικά και ροφήματα, όπως το τσάι και το κρασί (Rice-Evans et al.,1996; Hertog et al., 1993). Έχουν αναγνωρισθεί πάνω από 4000 φλαβονοειδή και διαιρούνται σε πολλές ομάδες σύμφωνα με τη χημική τους δομή, και συμπεριλαμβάνουν τις φλαβονόλες (κερκετίνη και καμφερόλη), τις φλαβανόλες (κατεχίνες), τις φλαβόνες και τις ισοφλαβόνες. Επιδημιολογικές μελέτες προτείνουν ότι υπάρχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της πρόσληψης φλαβονοειδών και την εμφάνιση χρόνιων ασθενειών όπως η στεφανιαία νόσος (Hertog et al., 1993; Rimm EB, Katan MB, Ascerio A, et al. 1996). Ωστόσο, λίγα είναι μέχρι σήμερα γνωστά ως προς την απορρόφηση και το μεταβολισμό των φλαβονοειδών και οι επιδημιολογικές συσχετίσεις μπορεί να αποτελούν αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης με άλλους παράγοντες. Από διάφορες μελέτες προκύπτει ότι η βιοδιαθεσιμότητα πολλών φλαβονοειδών είναι φτωχή (Hollman PCH, Vries JHM, Leeuwen SD, *et al*., 1995; Serafini et al., 1996), και οι τιμές που μετρώνται στο πλάσμα πολύ χαμηλές, παρόλο που υπάρχουν κάποια αποδεικτικά στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η αύξηση της πρόσληψης φλαβονοειδών μπορεί να βελτιώσει τους βιοχημικούς δείκτες της οξειδωτικής καταστροφής (Serafini et al., 1996; Stein JH, Keevil JG, Wiebe DA, *et al*., 1999). Πέρα από τα φλαβονοειδή, άλλα διατροφικά φαινολικά συστατικά μπορούν επίσης να συνεισφέρουν σε μικρό βαθμό στην συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα (Day AP, Kemp HJ, Bolton C, *et al*., 1997).

Η ουβικινόλη-10, η ανηγμένη μορφή του συνενζύμου Q10, είναι επίσης ένα αποτελεσματικό υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό διάσπασης της αλυσίδας (Shi et al., 1999). Παρόλο που είναι παρών σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις από ότι η α-τοκοφερόλη, μπορεί να δεσμεύσει τις λιπιδικές υπεροξειδικές ρίζες με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από ότι η α-τοκοφερόλη ή τα καροτενοειδή, και μπορεί επίσης να αναπαράγει την μεμβρανικά συνδεδεμένη α-τοκοφερόλη από την τοκοφερυλική ρίζα (Lass A, Sohal RS., 1998). Όντως, κάθε φορά που το πλάσμα ή η απομονωμένη LDL χοληστερόλη, εκτίθεται σε ελεύθερες ρίζες που παράγονται στη λιπαρή φάση, η ουβικινόλη-10 είναι το πρώτο αντιοξειδωτικό που καταναλώνεται, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της εξάπλωσης της λιπιδικής υπεροξείδωσης (Thomas et al., 1996). Παρόλα αυτά, η έρευνα για να διευκρινιστεί ο ρόλος της, εμποδίζεται από την ευκολία με την οποία η ουβικινόλη-10 οξειδώνεται κατά τη διάρκεια χειρισμού ή ανάλυσης του δείγματος.

- Υδατική φάση αντιοξειδωτικών διάσπασης της αλυσίδας

Αυτά τα αντιοξειδωτικά δεσμεύουν άμεσα τις ελεύθερες ρίζες που είναι παρούσες στο υδάτινο τμήμα. Ποιοτικά, το πιο σημαντικό αντιοξειδωτικό αυτού του τύπου είναι η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ)(Levine M, Rumsey SC, Daruwala R, *et al*., 1999). Στους ανθρώπους, το ασκορβικό οξύ δρα ως απαραίτητος συμπαράγοντας για αρκετά ένζυμα που καταλύουν αντιδράσεις υδροξυλίωσης. Στις περισσότερες περιπτώσεις, παρέχει ηλεκτρόνια στα ένζυμα που απαιτούν αναγωγικά μεταλλικά ιόντα ως συμπαράγοντες για να επιτύχουν πλήρη ενζυμική δραστηριότητα. Ο πιο γνωστός ρόλος του είναι ως συμπαράγοντας στην οξείδωση συστατικών κατά τη σύνθεση του κολλαγόνου. Πολλές άλλες βιοχημικές διαδικασίες εξαρτώνται επίσης από την παρουσία ασκορβικού οξέος (Levine M., 1986). Πέρα από τον ρόλο του ως ενζυμικού συμπαράγοντα, μία άλλη σημαντική λειτουργία του ασκορβικού οξέος είναι η δράση του ως αντιοξειδωτικό-κλειδί για τη διάσπαση αλυσιδωτών αντιδράσεων στην υδατική φάση (Jialal et al., 1990). Έχει δειχθεί ότι το ασκορβικό οξύ δεσμεύει το υπεροξείδιο, το υπεροξείδιο του υδρογόνου, την υδροξυλική ρίζα, το υποχλωριούχο οξύ, τις υδατοδιαλυτές υπεροξυλικές ρίζες, και το μονήρες οξυγόνο. Κατά τη διάρκεια της αντιοξειδωτικής του δράσης, το ασκορβικό οξύ μετατρέπεται αρχικά (με την αποβολή ενός ηλεκτρονίου) σε ημιδεϋδροασκορβιλική (semidehydroascorbyl) ρίζα και στη συνέχεια, με αποβολή ενός ακόμα ηλεκτρονίου, σε δεϋδροασκορβικό οξύ. Η ημιδεϋδροασκορβιλική ρίζα είναι σχετικά σταθερή, εξαιτίας της κατανομής του φορτίου της και μπορεί να ανιχνευθεί εύκολα από τον συντονισμό της περιστροφής των ηλεκτρονίων στα σωματικά υγρά κατά την αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών (Pietri S, Seguin JR, Darbigny P, *et al*., 1994). Το δεϋδροασκορβικό οξύ είναι σχετικά ασταθές και υδρολύεται εύκολα σε δικετογουλονικό οξύ, το οποίο στη συνέχεια διασπάται σε οξαλικό οξύ. Έχουν περιγραφεί δύο μηχανισμοί, με τους οποίους το δεϋδροασκορβικό οξύ μπορεί να αναχθεί σε ασκορβικό οξύ. Ο ένας μηχανισμός καταλύεται από το σεληνοένζυμο θειορεδοξίνη ρεδουκτάση (May JM, Cobb CE, Mendiratta S, *et al*., 1998) και ο άλλος μηχανισμός καταλύεται από μία μη-ενζυμική αντίδραση η οποία χρησιμοποιεί ανηγμένη γλουταθειόνη (May JM, Qu ZC, Whitesell RR, *et al*., 1996). Το δεϋδροασκορβικό οξύ στο πλάσμα, πιθανόν προσλαμβάνεται ταχέως από τα ερυθροκύτταρα προτού ανακυκλωθεί, με αποτέλεσμα πολύ λίγο (και αν) δεϋδροασκορβικό οξύ να βρίσκεται παρών στο πλάσμα (Koshishi I, Mamura Y, Liu J, *et al*., 1998).

Εκτός από το ασκορβικό οξύ, είναι παρόντα στο πλάσμα σε υψηλές συγκεντρώσεις και άλλα αντιοξειδωτικά. Το ουρικό οξύ, μετατρεπόμενο σε αλλαντοΐνη, φαίνεται ότι δεσμεύει αποτελεσματικά τις ελεύθερες ρίζες (Grootveld M, Halliwell B., 1987). Ο εστέρας του ουρικού οξέος μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικός στην παροχή προστασίας έναντι ορισμένων οξειδωτικών παραγόντων, όπως είναι το όζον (Cross CE, Reznick AZ, Packer L, *et al*., 1992). Πράγματι, έχει προταθεί ότι η αύξηση της διάρκειας ζωής των ανθρώπων, κατά τη διάρκεια της εξέλιξης, μπορεί να εξηγηθεί μερικώς από την προστατευτική δράση που παρέχει το ουρικό οξύ στο ανθρώπινο πλάσμα (Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, et al., 1981). Μέρος της αντιοξειδωτικής επίδρασης του εστέρα του ουρικού οξέος μπορεί να οφείλεται στον σχηματισμό σταθερών μη-αντιδραστικών σύμπλοκων με σίδηρο, αλλά αποτελεί επίσης έναν άμεσο δεσμευτή ελευθέρων ριζών. Η αλβουμίνη ενωμένη με την βιλιρουβίνη αποτελεί επίσης ένας αποτελεσματικό δεσμευτή ελευθέρων ριζών (Frei et al., 1988), και πιστεύεται ότι παίζει θεμελιώδη ρόλο στην προστασία των νεογνών από οξειδωτικό στρες (Gopinathan V, Miller NJ, Milner AD, *et al*., 1994), επειδή στα νεογέννητα είναι κοινή η ανεπάρκεια άλλων αντιοξειδωτικών διάσπασης της αλυσίδας.

Άλλα σημαντικά αντιοξειδωτικά διάσπασης της αλυσίδας στο πλάσμα είναι οι ομάδες θειόλης ενωμένες με πρωτεΐνη. Οι σουλφυδριλικές ομάδες, που είναι παρούσες στις πρωτεΐνες του πλάσματος, μπορούν να λειτουργήσουν ως αντιοξειδωτικά διάσπασης της αλυσίδας δίνοντας ένα ηλεκτρόνιο για να εξουδετεροποιηθεί η ελεύθερη ρίζα, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό μίας πρωτεϊνικής θειικής ρίζας. Η αλβουμίνη είναι η κυρίαρχη πρωτεΐνη στο πλάσμα και παρέχει τη μέγιστη συμβολή στις σουλφυδρικές ομάδες του πλάσματος, παρόλο που έχει αρκετές ακόμη αντιοξειδωτικές ιδιότητες (Halliwell B., 1988). Η αλβουμίνη περιέχει 17 δισουλφιδικές γέφυρες και ένα μονήρες υπόλειμμα κυστεΐνης. Το υπόλειμμα αυτό είναι υπεύθυνο για την ικανότητα της αλβουμίνης να αντιδρά και να εξουδετερώνει της υπεροξειδικές ρίζες (Stocker R, Frei B., 1991). Αυτή η ιδιότητα είναι σημαντική όσον αφορά τον ρόλο που παίζει η αλβουμίνη στην μεταφορά ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα. Επιπρόσθετα, η αλβουμίνη έχει την ικανότητα να δεσμεύει ιόντα χαλκού και εμποδίζει τη λιπιδική υπεροξείδωση που εξαρτάται από το χαλκό και τον σχηματισμό υδροξυλικών ριζών. Είναι επίσης ένας ισχυρός δεσμευτής του φαγοκυτταρικού προϊόντος, υδροχλωριούχου οξέος, και αποτελεί την

σημαντικότερη άμυνα του πλάσματος έναντι αυτού του οξειδωτικού (Hu ML, Louie S, Cross CE, et al., 1993).

Επειδή η αλβουμίνη καταστρέφεται όταν δρα ως αντιοξειδωτικό, θεωρείται θυσιαζόμενο μόριο που αποτρέπει την καταστροφή που λαμβάνει χώρα στα περισσότερα ζωικά είδη (Halliwell B., 1988). Η υψηλή συγκέντρωση αλβουμίνης στο πλάσμα και ο σχετικά μικρός χρόνος ημίσιας ζωής δηλώνουν ότι οποιαδήποτε καταστροφή έχει υποστεί είναι απίθανο να έχει βιολογική σημασία. Παρόλα αυτά, in vitro έρευνα έχει δείξει ότι οι πρωτεϊνικές θειικές ρίζες μπορούν να δράσουν ως μία πηγή αντιδραστικών οξειδωτικών. Η θειική ρίζα μπορεί να αποσπάσει ένα ηλεκτρόνιο από ένα πολυακόρεστο λιπαρό οξύ και να ξεκινήσει η διαδικασία της λιπιδικής υπεροξείδωσης (Riedl et al., 1996), μία διαδικασία που μπορεί να ανασταλεί από το ασκορβικό οξύ και τη ρετινόλη. Οι αντιοξειδωτικές επιδράσεις της αλβουμίνης και άλλων πρωτεϊνών έχει δειχθεί ότι μειώνονται σε υψηλές συγκεντρώσεις και πιστεύεται ότι αυτό προκύπτει επειδή οι θειικές ρίζες μπορούν να καταστρέψουν οξειδωτικά άλλα μόρια. Η σημασία αυτών των ευρημάτων, για τον αντιοξειδωτικό ρόλο της αλβουμίνης in vivo, δεν είναι ξεκάθαρη.

Η ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH) είναι μία σημαντική πηγή θειολικών ομάδων στο ενδοκυττάριο τμήμα αλλά δεν είναι ιδιαίτερης σημασίας στο εξωκυττάριο διάστημα (Sastre J, Pallardo FV, Vina J., 1996). Η GSH μπορεί να λειτουργεί άμεσα ως αντιοξειδωτικό, δεσμεύοντας μία ποικιλία ελευθέρων ριζών, καθώς επίσης να δρα ως ένας απαραίτητος παράγοντας για την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (που περιγράφηκε παραπάνω). Η θειοredοξίνη μπορεί επίσης να λειτουργήσει ως ένα ενδοκυττάριο αντιοξειδωτικό κλειδί, ενεργοποιώντας ιδιαίτερα παράγοντες μεταγραφής που διεγείρονται από την οξειδοαναγωγή (Arrigo AP., 1999).

- <u>Αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στα αντιοξειδωτικά διάσπασης της αλυσίδας</u>

Παρόλο που παραπάνω μελετήθηκε η δράση των αντιοξειδωτικών διάσπασης της αλυσίδας ξεχωριστά, είναι ουσιώδες να θυμόμαστε ότι in vivo πραγματοποιηθούν σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αντιοξειδωτικών. Για παράδειγμα, το ασκορβικό οξύ είναι πιθανό να ανακυκλώσει την τοκοφερυλική ρίζα, στην υδατική-ελαιώδη επιφάνεια, αναγεννώντας τοκοφερόλη (May JM, Qu ZC, Mendiratta S., 1998). Αυτό είναι σημαντικό για την εξασφάλιση των συγκεντρώσεων τοκοφερόλης σταθερών στις λιποπρωτεΐνες και τις μεμβράνες. Κατά ένα παρόμοιο

τρόπο, η γλουταθειόνη μπορεί να αναγεννήσει το ασκορβικό οξύ από το δεϋδροασκορβικό οξύ. Είναι πιθανόν λοιπόν να υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ των αντιοξειδωτικών, καθιστώντας δύσκολη την πρόβλεψη της λειτουργίας των αντιοξειδωτικών in vivo. Έτσι, η ερώτηση ποιο αντιοξειδωτικό είναι πιο σημαντικό δεν έχει βάση: η απάντηση εξαρτάται από τις συνθήκες που υπάρχουν σε ένα συγκεκριμένο μικροπεριβάλλον σε μία δεδομένη χρονική στιγμή, και από τη φύση της οξειδωτικής καταστροφής που λαμβάνει χώρα.

Μία δεύτερη σημαντική ιδιότητα των αντιοξειδωτικών διάσπασης της αλυσίδας είναι η ικανότητά τους να δρουν ως προ-οξειδωτικά. Σε ορισμένες συνθήκες, η παρουσία ενός αντιοξειδωτικού μπορεί παραδόξως να οδηγήσει σε μία αυξημένη οξειδωτική καταστροφή. Για παράδειγμα, έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση βιταμίνης C μπορεί μερικές φορές να οδηγήσει σε αύξηση του οξειδωτικού στρες, ιδιαίτερα αν χορηγείται παράλληλα σίδηρος (Suh J, Zhu BZ, Frei B., 1999). Παρόμοια, έχει δειχτεί in vitro ότι η τοκοφερόλη μπορεί να προωθήσει την οξείδωση της LDL κατά την απουσία ενός αντιοξειδωτικού υδατικής φάσης, όπως είναι το ασκορβικό οξύ (Neuzil et al., 1997). Δεν είναι ξεκάθαρο εάν αυτές οι αντιδράσεις είναι σημαντικές in vivo. Παρόλα αυτά, η πιθανότητα τα αντιοξειδωτικά να έχουν προ-οξειδωτικές επιδράσεις in vivo, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τον σχεδιασμό και την ερμηνεία αποτελεσμάτων από κλινικές δοκιμές αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων.

Α3. Μεταβατικά μέταλλα προσδεδεμένα σε πρωτεΐνες

Όπως συζητήθηκε παραπάνω, οι πρωτεΐνες που είναι συνδεδεμένες με μεταβατικά μέταλλα (φερριτίνη, τρανσφερρίνη, λακτοφερρίνη, και καελουροπλασμίνη) δρουν ως κρίσιμα συστατικά του αντιοξειδωτικού αμυντικού συστήματος, απομονώνοντας τον σίδηρο και τον χαλκό έτσι ώστε να μην είναι διαθέσιμα για τον σχηματισμό υδροξυλικών ριζών. Η κύρια πρωτεΐνη που δεσμεύει τον χαλκό, η καελουροπλασμίνη, μπορεί επίσης να λειτουργήσει ως ένα αντιοξειδωτικό ένζυμο το οποίο μπορεί να καταλύσει την οξείδωση του δισθενούς σιδήρου (Atanasiu RL, Stea D, Mateescu MA, et al., 1998).

$$4Fe^{2+} + O_2 + 4H^+ \rightarrow 4Fe^{3+} + 2H_2O$$

Ο Fe^{2+} είναι η μορφή του σιδήρου που προωθεί την Fenton αντίδραση και η γρήγορη οξείδωση του Fe^{2+} στην λιγότερο δραστική Fe^{3+} μορφή αποτελεί επομένως μία αντιοξειδωτική δυνατότητα.

Β. ΤΟ ΗΠΑΡ ΩΣ ΜΕΣΟ ΑΠΟΤΟΞΙΝΩΣΗΣ

Η διαδικασία αποτοξίνωσης του σώματος, αποτελεί μια πολύ σημαντική λειτουργία για την υγεία και τη σωστή λειτουργία όλων των συστημάτων του ανθρώπινου οργανισμού, καθώς και για την πρόληψη και αντιμετώπιση του οξειδωτικού στρες. Δεδομένου ότι το δέρμα είναι το μεγαλύτερο σε έκταση όργανο του ανθρώπινου σώματος και ότι έρχεται σε άμεση επαφή με τοξικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, αξίζει να σημειωθεί μια σημαντική ασπίδα προστασίας των οργανικών συστημάτων έναντι στις τοξικές ουσίες.

Το συκώτι είναι ένα πολύπλοκο όργανο το οποίο παίζει ένα ρόλο κλειδί στις περισσότερες μεταβολικές διαδικασίες, και ιδιαίτερα στην αποτοξίνωση. Το ήπαρ βομβαρδίζεται συνεχώς από τοξικές χημικές ουσίες που προέρχονται, τόσο από εξωγενείς περιβαλλοντικές πηγές, όσο και από ενδογενείς μεταβολικές διαδικασίες. Οι φυσιολογικές μεταβολικές διαδικασίες του σώματος παράγουν ένα ευρύ αριθμό τοξινών, για την εξουδετέρωση των οποίων το συκώτι διαθέτει αποτελεσματικούς μηχανισμούς. Οι βασικότεροι αποτοξινωτικοί μηχανισμοί του ήπατος είναι:

Β1. Φιλτράρισμα του αίματος

Το αίμα φιλτράρεται για την απομάκρυνση των μεγαλύτερου μεγέθους τοξινών. Το αίμα που προέρχεται από το έντερο περιέχει τοξικά παράγωγα, ενδοτοξίνες, βακτήρια και σύμπλοκα αντισώματος-αντιγόνου. Φυσιολογικά το ήπαρ καθαρίζει το 99% του αίματος πριν αυτό περάσει ξανά στην κανονική κυκλοφορία.

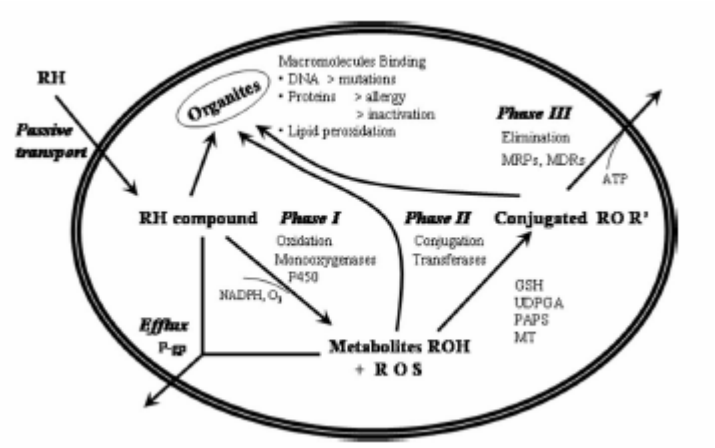
Β2 Σύνθεση και έκκριση της χολής

Η χολή διαθέτει μεγάλη ποσότητα χοληστερόλης και άλλων λιποδιαλυτών τοξινών. Η χολή χρησιμεύει ως μεταφορικό μέσο, μέσω του οποίου πολλές τοξίνες

απομακρύνονται από το σώμα. Καθώς κινούνται στο έντερο, η χολή και το τοξικό περιεχόμενο, απορροφώνται από τις φυτικές ίνες και απεκκρίνονται από τα κόπρανα.

Β3 Ενζυμική αποσυναρμολόγηση των χημικών επιβλαβών ουσιών.

Η ενζυμική διαδικασία, συνήθως περιλαμβάνει βιοχημική πορεία δύο φάσεων. Στη φάση Ι οι χημικές ουσίες τροποποιούνται ώστε να αποτελέσουν πιο εύκολο στόχο για ένα ή περισσότερα ενζυμικά συστήματα της φάσης ΙΙ (Εικ.8).



Πηγή: Aninat et al., 2005

Εικόνα 8: Σχηματική αναπαράσταση κάποιων κυτταρικών αποτοξινωτικών βιοχημικών πορειών

- <u>Φάση Ι</u>

Το ενζυμικό σύστημα της φάσης Ι απενεργοποιεί ορισμένες χημικές ουσίες, αλλά πολλές άλλες τις μετατρέπει σε ενδιάμεσες μορφές, συνήθως περισσότερο ενεργές και συνεπώς πιο τοξικές π.χ. ROS, οι οποίες στη συνέχεια επεξεργάζονται από τα ένζυμα της φάσης ΙΙ:

i. **Το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 (CYPs)**, αποτελείται από μη-ειδικές μονοοξυγενάσες, οι οποίες είναι μεμβρανικά συνδεδεμένες τελικές οξειδάσες που βρίσκονται κυρίως στο ενδοπλασματικό δίκτυο ως συστατικά ενός

πολλαπλού ενζυμικού συστήματος, που περιλαμβάνει επίσης την NADPH ρεδουκτάση του κυτοχρώματος P450 που περιέχει FAD/FMN καθώς και το κυτόχρωμα b. Τα ένζυμα της μεγάλης υπεροικογένειας του CYP παρέχουν αντιδράσεις οξείδωσης υποστρώματος (οξείδωσης, υπεροξείδωσης, και /ή αναγωγή O_2), πολλών διαφορετικών σε δομή ομάδων εξωτοξινών και ενδοτοξινών. Τα ενεργά CYPs παράγουν ROS, είτε $O_2^{\bullet -}$ and H_2O_2, που προκύπτουν από δύο βιοχημικές πορείες. Η πρώτη πιθανότητα είναι ο σχηματισμός ROS ως ενδιάμεσα προϊόντα του καταλυτικού κύκλου του CYP, κατά την οποία το O_2 ανάγεται αντί να προστίθεται στο υπόστρωμα. Αυτή η αντίδραση εξαρτάται από το υπόστρωμα το οποίο μεταβολίζεται. Η δεύτερη πιθανότητα είναι να ξεφύγει ένα ηλεκτρόνιο από τις φλαβίνες του ενζύμου NADPH:P450 ρεδουκτάση προς το O_2.

ii. **Οι μονοάμινο οξειδάσες (MAOs),** είναι οξειδωτικά ένζυμα που εντοπίζονται στα μιτοχόνδρια και συμμετέχουν στο μεταβολισμό ενδογενών και εξωγενών συστατικών (Witztum JL, Steinberg D., 1991). Η ανάπτυξη του ενζυμικού αυτού συστήματος στους ανθρώπινους περιφερειακούς ιστούς σχετίζεται με τον μεταβολισμό των τοξινών, αλλά μέχρι στιγμής δεν έχει διερευνηθεί διεξοδικά.

iii. **Αναγωγικά ένζυμα**. Οι αλδο-κετοredουκτάσες είναι κυτταροπλασματικά ένζυμα που διεκπεραιώνουν την αναγωγή καρβονυλικών ομάδων και βρίσκονται στο ήπαρ καθώς και σε άλλους ιστούς, όπως είναι τα ερυθροκύτταρα. Το ενζυμικό αυτό σύστημα μεταβολίζει αντικαρκινικά και υπολιπιδαιμικά φάρμακα (Itabe H, Yamamoto H, Imanaka T, *et al*., 1996; Yla-Herttuala S, PalinskiW, Rosenfeld ME, *et al*., 1989). Επίσης, η δραστηριότητά τους σχετίζεται και στο μεταβολισμό της προσταγλανδίνης E1 (PGE1) που χρησιμοποιείται για την θεραπεία ασθενειών των περιφερικών αρτηριών (Regnstrom J, Nilsson J, Tornvall P, *et al*., 1992). Κατά την αναγωγή των κετοομάδων παράγονται επίσης ορισμένες φορές ενεργοί μεταβολίτες (Regnstrom J, Nilsson J, Tornvall P, *et al*., 1992; Ball et al., 1987).

iv. **Υδρολυτικά ένζυμα**. Στην ομάδα αυτή ενζύμων συγκαταλέγονται οι εστεράσες, οι διυδροξυπεπτιδάσες, και οι υποξειδικές υδρολάσες. Ένας μεγάλος αριθμός εξωτοξινών έχουν χημική δομή τέτοια που τους επιτρέπει να οξειδωθούν σε εποξείδια από το σύστημα μονοοξυγενασών των μιτοχονδρίων. Τα εποξείδια είναι γνωστό ότι γενικά είναι πολύ ενεργά συστατικά και έχουν καρκινογενετικές, μεταλλαξιογόνες και τερατογόνες ιδιότητες. Η μετατροπή τους σε υδατοδιαλυτές

γλυκόλες και διυδροδιόλες καταλύεται από τις κυτταροπλασματικές και μιτοχονδριακές υδρολάσες.

- Φάση ΙΙ

Η φάση ΙΙ της αποτοξίνωσης σχετίζεται με μια διαδικασία που καλείται σύζευξη, κατά την οποία μέσω διαφόρων ενζύμων στο ήπαρ προσκολλώνται μικρές χημικές ουσίες στις τοξίνες. Η σύζευξη συνεπώς είναι η διαδικασία κατά την οποία ένα προστατευτικό συστατικό δεσμεύεται σε μια τοξίνη. Η αντίδραση αυτή σύζευξης είτε απενεργοποιεί την τοξίνη είτε την μετατρέπει σε μορφή που εκκρίνεται ευκολότερα από τα ούρα ή τη χολή. Κάποια ένζυμα της φάσης ΙΙ δρουν απευθείας σε ορισμένες τοξίνες, ενώ κάποια άλλα πρώτα πρέπει να ενεργοποιηθούν από τα ένζυμα της φάσης Ι. Υπάρχουν έξι βασικές βιοχημικές πορείες αποτοξίνωσης μέσω της φάσης ΙΙ:

i. **Σύζευξη με γλουταθειόνη**. Η σύζευξη με τη γλουταθειόνη καταλύεται από το ένζυμο S-τρανσφεράση της γλουταθειόνης (GST). Πολλές τοξικές χημικές ουσίες, συμπεριλαμβανομένων βαρέων μετάλλων, διαλυτών και εντομοκτόνων, είναι λιποδιαλυτές. Η κύρια οδός που διαθέτει το σώμα για να εξαλείψει λιποδιαλυτά συστατικά είναι μέσω της χολής. Το πρόβλημα είναι ότι το 99% της χολής, συμπεριλαμβανόμενων των τοξινών, επαναρροφάται. Ο ανθρώπινος οργανισμός παρόλα αυτά έχει την ικανότητα να μετατρέπει τις λιποδιαλυτές τοξίνες σε υδατοδιαλυτές μορφές. Το σώμα διεκπεραιώνει αυτή τη διαδικασία με τη βοήθεια της γλουταθειόνης. Όταν η γλουταθειόνη συνδέεται με μια τοξίνη, τελικά μετατρέπεται σε μια υδατοδιαλυτή μορφή που καλείται μερκαπτάνη, η οποία εκκρίνεται ευκολότερα από τα νεφρά.

ii. **Σύζευξη με αμινοξέα**. Πολλά αμινοξέα όπως η γλυκίνη, η ταυρίνη, η γλουταμίνη, η αργινίνη και η ορνιθίνη, χρησιμοποιούνται για να ενωθούν και να

απενεργοποιήσουν τοξικές ουσίες. Γενικά είναι αποδεκτό ότι η αντίδραση σύζευξης είναι μια διαδικασία δύο βημάτων που περιλαμβάνει αρχικά ενεργοποίηση της καρβοξυλικής ομάδας αποδίδοντας ενεργούς ακυλο-coA θειεστέρες, ενώ στη συνέχεια ακολουθεί μεταφορά του ακυλίου στην αμινομάδα ενός αμινοξέος. Στους ανθρώπους, η πιο συχνά παρατηρούμενη σύζευξη αμινοξέων είναι με τη γλυκίνη και τη γλουταμίνη. Ωστόσο, η σύζευξη με την ταυρίνη επίσης πραγματοποιείται σε πιο περιορισμένο βαθμό.

iii. **Μεθυλίωση.** Η μεθυλίωση αφορά τη σύζευξη μεθυλομάδων με τοξίνες. Οι περισσότερες από τις μεθυλομάδες που χρησιμοποιούνται για την αποτοξίνωση προέρχονται από την S-αδενοσυλομεθειονίνη. Η SAM συντίθεται από τη μεθειονίνη. Η διαδικασία αυτή απαιτεί τα θρεπτικά συστατικά χολίνη, βιταμίνη B12 και φολικό οξύ. Η μεταφορά μεθυλομάδων από την S-αδενοσυλομεθειονίνη σε υποστρώματα αποδέκτες μεθυλίων αποτελεί μια από τις πιο συχνές αντιδράσεις στη φύση και απαντάται σε θειο-, άζωτο- ή οξο- πυρηνόφιλα. Οι αντιδράσεις αυτές πραγματοποιούνται από S-, N-, και O-μεθυλο τρανσφεράσες.

iv. **Σούλφωση.** Η σούλφωση είναι η σύζευξη τοξινών με συστατικά που περιέχουν θείο, διεκπεραιώνεται από ένα σημαντικό ενζυμικό σύστημα της σουλφοτρανσφεράσες, και λαμβάνουν μέρος στο μεταβολισμό φαρμάκων, ορμονών, νευροδιαβιβαστών και χημικών ουσιών. Το σύστημα αυτό είναι σημαντικό για την αποτοξίνωση πολλών φαρμάκων, πρόσθετων τροφίμων, και ειδικότερα τοξινών προερχόμενων από το περιβάλλον και τα βακτήρια του εντέρου. Η σούλφωση, όπως και τα άλλα συστήματα αποτοξίνωσης της φάσης ΙΙ, επιφέρει μείωση της τοξικότητας και αύξηση της υδατοδιαλυτότητας των τοξινών, και συνεπώς είναι πιο εύκολη η απομάκρυνσή τους από τη χολή ή τα ούρα.

v. **Γλουκουρονίδωση**. Η αντίδραση αυτή απαιτεί το ένζυμο UDP-γλουκουρονυλο τρανσφεράση, που καταλύει την αντίδραση μεταξύ του γλουκουρονικού οξέος και των τοξινών.

vi. **Σουλφοξείδωση**. Η σουλφοξείδωση είναι η διαδικασία κατά την οποία μεταβολίζονται μόρια φαρμάκων και τροφίμων που περιέχουν θείο. Είναι επίσης η διαδικασία κατά την οποία το σώμα αποβάλλει τα θειούχα πρόσθετα των τροφίμων που χρησιμοποιούνται για τη συντήρηση των τροφίμων, καθώς και τα

φάρμακα. Φυσιολογικά, το ένζυμο θειική οξειδάση μεταβολίζει τα υποθειικά άλατα σε ασφαλή θειικά άλατα που στη συνέχεια εκκρίνονται από τα ούρα.

2.5 ΘΕΩΡΙΕΣ ΒΑΣΙΣΜΕΝΕΣ ΣΤΗ ΓΗΡΑΝΣΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ

Στις θεωρίες αυτές, η διαδικασία της γήρανσης σχετίζεται με την παρακμή οργανικών συστημάτων θεμελιώδους λειτουργίας για 1) τον έλεγχο και τη διατήρηση των υπολοίπων συστημάτων του οργανισμού και 2) την δυνατότητα των οργανισμών να επικοινωνούν και να προσαρμόζονται στο περιβάλλον στο οποίο ζουν. Στους ανθρώπους, όλα τα συστήματα μπορούν να θεωρηθούν ως απαραίτητα για την επιβίωση. Ωστόσο, το νευρικό, το ενδοκρινικό και το ανοσοποιητικό σύστημα έχουν ένα ρόλο κλειδί με την απανταχού παρούσα δράση τους στον συντονισμό όλων των άλλων συστημάτων και της αμυντικής τους απάντησης σε εξωτερικά και εσωτερικά ερεθίσματα (Weinert, Brian T. and Paola S. Timiras, 2003).

2.5.1 Νευροενδοκρινική θεωρία

Η θεωρία αυτή εισηγείται ότι η γήρανση οφείλεται σε αλλαγές στην νευρική και ενδοκρινική λειτουργία που είναι κρίσιμες για

1. τον συντονισμό της επικοινωνίας και της ανταπόκρισης όλων των συστημάτων του σώματος με το εξωτερικό περιβάλλον,
2. τον προγραμματισμό των φυσιολογικών απαντήσεων σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα,
3. την διατήρηση μιας βέλτιστης λειτουργικής κατάστασης για την αναπαραγωγή και την επιβίωση, ενώ ανταποκρίνεται σε περιβαλλοντικές απαιτήσεις.

Οι αλλαγές αυτές, συχνά επιβλαβείς στην φύση, όχι μόνο επιλεκτικά επιδρούν στα νευρικά κύτταρα και τις ορμόνες που ρυθμίζουν συγκεκριμένες εξελικτικές λειτουργίες όπως η αναπαραγωγή, η αύξηση, και η ανάπτυξη, αλλά επίσης επηρεάζουν τις λειτουργίες αυτές που ρυθμίζουν την επιβίωση μέσω προσαρμογής του οργανισμού στο στρες. Συνεπώς, η διάρκεια ζωής, ως μια κυκλική σωματική λειτουργία που ρυθμίζεται από «βιολογικά ρολόγια», μπορεί να υφίσταται σε συνεχή διαδοχικά στάδια που οδηγούνται από νευρικά και ενδοκρινικά ερεθίσματα.

Μεταβολές στο βιολογικό ρολόι π.χ. μειωμένη ανταπόκριση σε ερεθίσματα που οδηγούν το ρολόι σε υπέρμετρο ή ανεπαρκή συντονισμό των αποκρίσεων, μπορεί να αποσυντονίσει το ρολόι και την ρύθμιση των αποκρίσεων (Finch CE., 1976, 1990; Timiras P. , 1978, 1989).

Ένα σημαντικό συστατικό της θεωρίας αυτής είναι η αντίληψη του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) ως του βασικού ρυθμιστή, του «βηματοδότη» που σηματοδοτεί την έναρξη και λήξη κάθε σταδίου της ζωής. μια από τις βασικές λειτουργίες του άξονα HPA είναι να επιθεωρεί τη φυσιολογική προσαρμογή που είναι απαραίτητη για τη διατήρηση και τη συντήρηση της εσωτερικής ομοιόστασης παρά τις συνεχείς αλλαγές στο περιβάλλον (Bernard C., 1978-1979). Κατά τη διάρκεια της ζωής, χρόνια έκθεση σε οξύ στρες από πλήθος σωματικών, βιολογικών, ή συναισθηματικών ερεθισμάτων μπορεί να εξαντλήσει ή να εξασθενήσει την ικανότητα προσαρμογής οδηγώντας στις αποκαλούμενες «ασθένειες προσαρμογής» και στο θάνατο (McEwen BS., 2002; Selye H., 1976). Η γήρανση τότε θα οφείλεται σε «μειωμένη ικανότητα επιβίωσης στο στρες», έναν από τους πολλούς ορισμούς της γήρανσης που υποδεικνύει μια στενή σχέση μεταξύ στρες και μακροβιότητας.

Η ολοκλήρωση των αποκρίσεων σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα πραγματοποιείται μέσω του υποθαλάμου από πληροφορίες που προέρχονται από διάφορες εγκεφαλικές δομές (βασικά τον εγκεφαλικό φλοιό, τον επιχείλιο λοβό, και το δικτυωτό σχηματισμό του κεντρικού νευρικού συστήματος). Ο υποθάλαμος από μόνος του ρυθμίζει 1) πολλές σημαντικές νευρικές λειτουργίες (π.χ. συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές λειτουργίες των σπλάχνων), 2) συμπεριφορές (π.χ. σεξουαλικές και διατροφικές συμπεριφορές, θυμός, φόβος), και 3) ενδοκρινικές λειτουργίες, όπως παραγωγή και έκκριση υποφυσιοτροπικών ορμονών που διεγείρει ή αναστέλλει ορμόνες που ελευθερώνονται από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης. Σε απόκριση σε υποθαλαμικά σήματα, η νευρουπόφυση, συχνά αναφερόμενος ως ο κύριος ενδοκρινής αδένας, παράγει και εκκρίνει πολλές ορμόνες που δρουν με σκοπό να ρυθμίσουν σημαντικές λειτουργίες του σώματος. Η ρύθμιση της νευρουπόφυσης επιτυγχάνεται απελευθερώνοντας ορμόνες (π.χ. αυξητικές ορμόνες, ωκυτοκίνη, αγγειοτασίνη), ή διεγείροντας ένα περιφερικό ενδοκρινή αδένα όπως είναι ο φλοιός των επινεφριδίων, ο θυρεοειδής, ή οι γεννητικοί αδένες. Τα επινεφρίδια αποτελούνται από τον φλοιό ο οποίος περιβάλλει ένα κεντρικό πυρήνα. Βασικές ορμόνες της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων είναι οι κατεχολαμίνες, η

επινεφρίνη και η νορεπινεφρίνη, που δρουν ως νευροδιαβιβαστές για το συμπαθητικό τμήμα του αυτόνομου νευρικού συστήματος: η απάντησή τους σε οποιοδήποτε εξωτερικό ή εσωτερικό στρες είναι ραγδαία μέσω κυκλοφορικών (αύξηση της αρτηριακής πίεσης) και μεταβολικών (διευκολύνοντας την χρησιμοποίηση υδατανθράκων και λιπιδίων για ενέργεια) προσαρμογών. Με την ηλικία, η μείωση στην συμπαθητική ανταπόκριση χαρακτηρίζεται από 1) μειωμένο αριθμό υποδοχέων κατεχολαμίνης σε περιφερικούς ιστούς στόχους, 2) παρακμή των "heat shock" πρωτεϊνών που αυξάνει την αντίσταση στο στρες σε πολλά είδη, συμπεριλαμβανομένων και των ανθρώπων, και 3) μειωμένη ικανότητα των κατεχολαμινών να διεγείρουν τις "heat shock" πρωτεΐνες (Udelsman et al., 1993). Οι ορμόνες του φλοιού των επινεφριδίων είναι τα γλυκοκορτικοειδή, για τη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων, των πρωτεϊνών και των υδατανθράκων, τα μεταλλοκορτικοειδή, για τη ρύθμιση του νερού και των ηλεκτρολυτών, και οι ορμόνες του σεξ. Στις τελευταίες περιλαμβάνονται δεϋδροεπιανδοστερόνη, που μειώνεται με την ηλικία, της οποίας η θεραπεία υποκατάστασης στους ανθρώπους υποστηρίζεται, παρά τα μη πειστικά αποτελέσματα (Daynes RA and Araneo BA., 1992). Τα γλυκοκορτικοστεροειδή, όπως και άλλες (ωοθηκικές και ορχικές) στεροειδείς ορμόνες, ρυθμίζονται μέσω θετικού ή αρνητικού συστήματος ανατροφοδότησης μεταξύ των ορμονών στόχων και του κεντρικού ελέγχου από την νευροϋπόφυση και τον υποθάλαμο. Με την ηλικία και σε απάντηση σε επαναλαμβανόμενο και οξύ στρες, όχι μόνο οι μηχανισμοί ανατροφοδότησης μπορεί να καταστραφούν αλλά και τα ίδια τα γλυκοκορτικοειδή μπορεί να γίνουν τοξικά για τα νευρικά κύτταρα, και κατά συνέπεια διαμελίζεται ο έλεγχος ανατροφοδότησης και η κυκλικότητα των ορμονών (Sapolsky RM., 1992, 1998).

Η νευροενδοκρινική θεωρία πρόσφατα υποστηρίχθηκε από ορισμένα δεδομένα που έδειξαν ότι ένα «προγονικό» ινσουλινικό μονοπάτι ελέγχει τις αποκρίσεις στο στρες καθώς και την μακροβιότητα στο νηματοειδές C.elegans (Kawano et al., 2000). Μεταλλάξεις σε κάποιο αριθμό γονιδίων αυτού του «δρόμου» παρέχουν 1) αντίσταση σε περιβαλλοντικό στρες, συμπεριλαμβανομένων των "heat shock" πρωτεϊνών (Udelsman et al., 1993), 2) αυξημένη αντίσταση στην λιμοκτονία, και 3) παράταση της μακροβιότητας. Πολλά από αυτά τα ίδια γονίδια διατηρούνται στους ανθρώπους: το πεπτίδιο ινσουλινο/ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας-I (IGF-1) και το γονίδιο daf-2 είναι ομόλογα της ανθρώπινης ινσουλίνης και του υποδοχέα IGF-1, τα unc-64 και unc-31 είναι ομόλογα της ανθρώπινης συνθαξίνης

και ενεργοποίηση καταβολικών πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών στην σύναψη, το γονίδιο age-1 σχετίζεται με τη διατήρηση της φωσφοϊνοσιτόλης-3-κινάσης που ανταποκρίνεται σε ενεργοποίηση των υποδοχέων της ινσουλίνης, και το γονίδιο daf-16 είναι το ομόλογο της ανθρώπινης forkhead box, παράγοντας μεταγραφής τάξης-Ο (Beausejour et al.). Στο C.elegans, ένας σχετικά πολύπλοκος οργανισμός, τα γονίδια αυτά συνιστούν ένα αρχέγονο νευροενδοκρινικό σύστημα στο οποίο το ινσουλινο/ IGF-1 πεπτίδιο συγκεντρώνει πληροφορίες από περιβαλλοντικό στρες. Οι ολοκληρωμένες αποκρίσεις που προκύπτουν διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην παρακολούθηση της μεταβολικής και αναπαραγωγικής κατάστασης ώστε να επιτρέπει κατάλληλη ενεργειακή προσαρμογή και τελικά, παράταση της διάρκειας ζωής (Tatar M, Bartke A, and Antebi A., 2003). Συνεπώς μπορεί να γίνει η υπόθεση ότι αυτό το αρχέγονο ενδοκρινικό σύστημα έχει την ικανότητα όχι μόνο να συντονίζει ότι λαμβάνει χώρα σε κάθε κύτταρο και ιστό του σώματος, αλλά επίσης να αποφεύγει την αποδιοργάνωση (π.χ. η υπερβολική έκφραση οδηγεί σε τοξικότητα) των στρεσογόνων αποκρίσεων. Αυτές οι μελέτες ορόσημο στα νηματοειδή ενθαρρύνουν την περαιτέρω εξερεύνηση του ιεραρχικού προγραμματισμού ανάμεσα στους ποικίλους παράγοντες που ρυθμίζουν την μακροβιότητα.

2.5.2 Ανοσο-Νευροενδοκρινική θεωρία

Στην ιεραρχία της ρύθμισης του πολυσυστήματος διαμέσου των διαδοχικών σταδίων της ζωής, υπάρχει ένας σημαντικός ρόλος για την αλληλεπίδραση και την συγκρότηση του νευροενδοκρινικού και ανοσοποιητικού συστήματος τέτοιου είδους αλληλεπίδραση παρέχεται μέσω 1) νευροπεπτιδίων και κυτοκινών που υπάρχουν στο ανοσοποιητικό σύστημα και μεσολαβούν τόσο στην ενδοεπικοινωνία του ανοσοποιητικού συστήματος όσο και στην επικοινωνία μεταξύ του νευροενδοκρινικού και ανοσοποιητικού συστήματος, 2) πολλές ορμόνες από την οπίσθια (αγγειοτασίνη) και πρόσθια (ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδή, προλακτίνη, φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη, και αυξητικών ορμονών) νευροϋπόφυση που ελέγχει πολλές σημαντικές λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος (παραγωγή κυτοκινών και αντισωμάτων, κυτοτοξικότητα και πολλαπλασιασμός των λεμφοκυττάρων, και δραστικότητα των μακροφάγων), και 3) ανταποδοτική δράση των κυτοκινών στις νευροενδοκρινικές λειτουργίες. Για παράδειγμα, η ιντερλευκίνη-

1 ενεργοποιεί τον HPA διεγείροντας την έκκριση των κορτικο-ελευθερούμενων και φλοιοεπινεφριδιοτρόπων ορμονών και μπορεί επίσης δρουν στην απελευθέρωση άλλων νευροϋποφυσιακών ορμονών (ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδή, προλακτίνη, ωχρινοποιός ορμόνη, και αυξητικών ορμονών).

Παράλληλα με τις νευροενδοκρινικές επιδράσεις, το ανοσοποιητικό σύστημα έχει πολλές ουσιώδης λειτουργίες. Το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να ελέγχει και να περιορίζει ξένους οργανισμούς και ουσίες στο σώμα του ξενιστή ενώ την ίδια στιγμή αναγνωρίζουν και συνεπώς γλιτώνουν από την καταστροφή τα μόρια (κύτταρα και ιστοί) από τον εαυτό τους. Στους περισσότερους ηλικιωμένους ανθρώπους, η γήρανση του ανοσοποιητικού χαρακτηρίζεται από μειωμένη αντίσταση σε μολυσματικές ασθένειες, μειωμένη προστασία έναντι του καρκίνου, και αυξημένη αποτυχία αναγνώρισης του εαυτού του (αυτοάνοση παθολογία) (Franceschi et al., 2000; Ginaldi L and Sternberg H., 2003). Ωστόσο, διαφορετικές ανοσοαποκρίσεις επηρεάζονται διαφορετικά με την ηλικία. Στους ανθρώπους, ο θύμος αδένας αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα ανοσοποιητικά όργανα: εμπλέκεται στην διαλογή και ωρίμανση των Τ κυττάρων και στην παραγωγή των πεπτιδικών ορμονών. Ο θύμος αδένας φτάνει στο μέγιστο μέγεθος και λειτουργικότητα κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Σύντομα μετά από αυτό ο αδένας ατροφεί και προοδευτικά μειώνεται η παραγωγικότητά του σε ώριμα Τ κύτταρα και ορμόνες. Το σημάδι αυτό πρόωρης ανοσογήρανσης μπορεί να ερμηνευθεί ως ανταλλαγή μεταξύ της μειωμένης χρησιμότητας του θύμου άπαξ και η πηγή των Τ κυττάρων έχει οργανωθεί και του κόστους διατήρησης του οργάνου (George AJ and Ritter MA., 1996). Ακόμη άλλες λειτουργίες, όπως για παράδειγμα οι δραστηριότητες πολλών τύπων λεμφοκυττάρων (φυσικοί δολοφόνοι και δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα) και συμπληρωματικών συστημάτων, διατηρούνται σε καλή κατάσταση σε υγιείς αιωνόβιους (Franceschi et al., 1995).

Τόσο το νευροενδοκρινικό όσο και το ανοσοποιητικό σύστημα είναι προικισμένα με ένα μεγάλο βαθμό ελαστικότητας, που σημαίνει, ότι έχουν την ικανότητα να τροποποιούν την λειτουργία τους ανάλογα με τις απαιτήσεις. Η πλαστικότητα είναι περισσότερο αποδοτική σε νεαρές ηλικίες αλλά επίσης παραμένει και σε μεγαλύτερες ηλικίες. Παρότι οι μελέτες που αφορούσαν την ανθρώπινη γήρανση από το 1960 έως το 1980 επικεντρώθηκαν στην λειτουργική παρακμή όλων των οργάνων και συστημάτων του σώματος με την ηλικία (Shock NW, 1960), τη δεκαετία του 1980 και 1990 έγινε μια επαναπροσέγγιση της

διαδικασίας της γήρανσης που 1) αναθεωρήθηκε η άποψη ότι η γήρανση χαρακτηρίζεται αποκλειστικά από παρακμή στις λειτουργίες και την υγεία 2) ξαναεστιάσαν σε ουσιώδη ετερογενή χαρακτηριστικά που παρουσιάζονται μεταξύ των ηλικιωμένων 3) υπογράμμισαν την ύπαρξη και θετικής έκβασης της γήρανσης (π.χ. χωρίς ασθένεια, αναπηρία, και σημαντική εξασθένηση της φυσιολογίας) 4) το πλέον εντυπωσιακό τμήμα είναι η πιθανή αποφυγή πολλών συνηθισμένων εξαρτώμενων από την ηλικία ασθενειών και αναπηριών (Rowe JW and Kahn RL., 1987). Συνεπώς, τρεις εκφάνσεις γήρανσης σκιαγραφήθηκαν, η πρώτη χαρακτηρίζεται από ασθένεια και αναπηρία, η δεύτερη, γνωστή ως «φυσιολογική γήρανση», χαρακτηρίζεται από απουσία φανερής παθολογίας αλλά παρουσία παρακμής στη λειτουργία του οργανισμού, και η τελευταία, που αποκαλείται «επιτυχημένη γήρανση», με μικρή ή καμία απώλεια στην φυσιολογία και καμία εμφάνιση παθολογίας (Rowe JW and Kahn RL., 1987). Οι μηχανισμοί της επιτυχημένης γήρανσης αποτελούνται από 1) διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας και πλαστικότητας, 2) αντισταθμιστικές αποκρίσεις που αποκαθιστούν τη φυσιολογική λειτουργία οι οποίες μπορεί να παρακινούνται από την άσκηση, την καλή διατροφή και την καλύτερη μόρφωση), 3) παρεμβάσεις για την υποκατάσταση ελλιπών λειτουργιών (όπως εκπροσωπούνται από τις θεραπείες υποκατάστασης), 4) αλλάζοντας την έκβαση της υγείας τροποποιώντας προφίλ κινδύνου, 5) πρόληψη ασθενειών, και 6) ενδυνάμωση των κοινωνικών αλληλεπιδράσεων και της υποστήριξης (Rowe JW and Kahn RL., 1998). Ένα επιτυχές παράδειγμα της «λειτουργικής ανάπλασης» μπορεί να επιτευχθεί με μεσολάβηση νευροενδοκρινικών και ανοσοποιητικών σημάτων (Parrinello et al.). Για παράδειγμα, η ευαισθησία των περιφερικών ιστών στόχων στην ινσουλίνη είναι μειωμένη σε προχωρημένη ηλικία αλλά μπορεί να βελτιωθεί με τον περιορισμό της θερμιδικής πρόσληψης (Weindruch R and Walford RL., 1998). Ένα άλλο παράδειγμα αποτελεί η αξιοσημείωτη παράταση (περίπου 40% και περισσότερο) του χρόνου ζωής με θερμιδικό περιορισμό (Masoro EJ and Austad SN., 1996). Αυτές οι πειραματικές παρεμβάσεις δρουν σε διαφορετικά επίπεδα λειτουργίας και αφορούν ένα αριθμό μοριακών, κυτταρικών και συστημικών αλλαγών. Μόνο ορισμένες απόψεις για τον θερμιδικό περιορισμό θα παρατεθούν στη συνέχεια.

2.5.3 Θερμιδικός περιορισμός

Ο θερμιδικός περιορισμός είναι ο πιο δραστικός παράγοντας που μπορεί να αναπαραχθεί, είναι περιβαλλοντικά ευμετάβλητος, αλλά ικανός να παρατείνει τη διάρκεια ζωής σε ένα μεγάλο αριθμό ζώων. Αυτός ο απλός τρόπος παρέμβασης μπορεί να επιτευχθεί εξασφαλίζοντας μια δίαιτα η οποία να περιέχει όλα τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά και τις βιταμίνες, αλλά να είναι εξαιρετικά περιορισμένη σε ενέργεια (30-70%). Επιπρόσθετα, ανάλογα με τη σοβαρότητα του περιορισμού, ο βαθμός παράτασης της ζωής εξαρτάται από πολλούς παράγοντες: το είδος του ζώου, την ηλικία στην οποία γίνεται η έναρξη του περιορισμού, και άλλα (Merry BJ., 1999). Εκτός από την αύξηση της μακροβιότητας, επίσης βελτιώνονται εξαιρετικά οι μεταβολικές αποκρίσεις (π.χ. αυξημένη ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη), νευροεδοκρινικές και άνοσες αντιδράσεις (π.χ. αυξημένη άμυνα έναντι του στρες, μολύνσεων και καρκίνου), και η ανταπόκριση του κολλαγόνου (Mobbs et al., 2001). Τέτοιου είδους λειτουργικές αλλαγές μπορεί να σχετίζονται με διαφοροποιήσεις στην έκφραση του γενετικού προφίλ. Για παράδειγμα, μετά από χρόνιο (28 μήνες) οξύ (76%) θερμιδικό περιορισμό, οι γενετικές αλλαγές που επιτεύχθηκαν σε ηλικιωμένα ποντίκια που τρέφονταν συμβατικά (χωρίς θερμιδικό περιορισμό) ήταν σημαντικές (περίπου 84%): για τα γονίδια που χαρακτηρίζονται από αυξημένη έκφραση, το 29% αποτράπηκε πλήρως και το 34% περιορίστηκε (Lee et al., 1999). Ο θερμιδικός περιορισμός μπορεί να προωθεί την μακροβιότητα δρώντας μέσω μεταβολικού αναπρογραμματισμού με μεταβολή της αντιγραφικής δραστηριότητας (που πιθανότατα σηματοδοτείται από την ινσουλίνη) προς περιορισμό του μεταβολισμού και αυξημένη βιοσύνθεση και ανακύκλωσης των πρωτεϊνών. Ο θερμιδικός περιορισμός επιδρά αξιοσημείωτα στην έκφραση των παθολογικών φαινοτύπων σε είδη τρωκτικών που λειτουργούν επιλεκτικά ως μοντέλα της ανθρώπινης παθολογίας. Ωστόσο, τα πολλά πλεονεκτήματα του θερμιδικού περιορισμού συνοδεύονται από ένα αριθμό δυσμενών επιδράσεων που μπορεί να εμποδίσουν την εφαρμογή τους στον άνθρωπο και σε άλλα ζώα. Μεταξύ αυτών, τα πιο σημαντικά είναι, καθυστέρηση ανάπτυξης και αποτυχία σεξουαλικής ωρίμανσης. Οι μοριακοί μηχανισμοί του θερμιδικού περιορισμού παραμένουν αδιευκρίνιστοι, ωστόσο, αυτή η παρέμβαση αποτελεί ένα χρήσιμο πειραματικό εργαλείο της γήρανσης σε μια ποικιλία ζωικών ειδών, και κάνει την χρήση του θερμιδικού περιορισμού πολύ διαδεδομένη στη μελέτη της γήρανσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^{Ο}

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γήρανση του δέρματος έχει οριστεί ως η συσσώρευση της μοριακής καταστροφής με την πάροδο του χρόνου (Giacomoni 1992; Novoseltsev et al., 2001; Giacomoni and D' Alessio 1996b). Προκύπτει ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του γενετικού προγραμματισμού (εγγενής γήρανση), και της περιβαλλοντικής επίδρασης (εξωγενής γήρανση). Πολλές από τις επιδράσεις της περιβαλλοντικής έκθεσης είναι δύσκολο να διακριθούν κλινικά σε σχέση με τα φυσιολογικά προερχόμενα χρονολογικά σημάδια της γήρανσης. Συνεπώς, τόσο η εγγενής ή βιολογική γήρανση, όσο και η εξωγενής ή περιβαλλοντικά-προαγώμενη γήρανση επηρεάζονται από βιοχημικές, και συνεπώς, φυσιολογικές αλλαγές που προκύπτουν από το σχηματισμό ROS (Bailin AK., 1982; Harman, D. 1997).

Η εγγενής γήρανση του δέρματος, καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από γενετικούς παράγοντες και κλινικά σχετίζεται με αυξημένη ευπάθεια, απώλεια της ελαστικότητας και διαυγή χαρακτηριστικά (Gilchrest 1982). Το γενετικό υπόβαθρο παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της πορείας της γήρανσης του δέρματος, γιατί οι ίδιες περιβαλλοντικές επιδράσεις θα έχουν διαφορετικά αποτελέσματα σε δύο υποκείμενα, με διαφορετικές δραστηριότητες των καταλασών ή των γονιδίων επιδιόρθωσης του DNA (Giacomoni PU, Rein G., 2004). Ωστόσο, η συντριπτική πλειονότητα των σχετιζομένων με την ηλικία κοσμετολογικών προβλημάτων του δέρματος θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα συσσωρευμένης έκθεσης, σε επιβλαβείς περιβαλλοντικούς παράγοντες και κυρίως στην ηλιακή έκθεση.

Η εξωγενής γήρανση θεωρείται η συσσώρευση των βλαβών που προκαλούνται από την αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων ή από τον τρόπο ζωής. Παρόλα αυτά, το γενετικό υπόβαθρο παίζει σημαντικό ρόλο στον συνολικό ρυθμό της γήρανσης και τη διάρκεια ζωής, δεδομένου ότι οι ίδιοι περιβαλλοντικοί παράγοντες ασκούν διαφορετικές επιδράσεις σε δύο άτομα με διαφορετικό γενετικό

υπόβαθρο (Giacomoni PU, Rein G., 2004). Παράγοντες όπως η ηλιακή ακτινοβολία, ο καπνός του τσιγάρου, ελκτικές δυνάμεις, το ψυχολογικό στρες, οι ατμοσφαιρικοί ρυπαντές, οι πληγές, τα τραύματα, έχει αναγνωριστεί ότι επιταχύνουν την εξέλιξη της γήρανσης. Το φωτογηρασμένο δέρμα τυπικά είναι τραχύ και ανάγλυφο με βαθιές γραμμές και ρυτίδες και μη φυσιολογική μελάγχρωση. Μολονότι η αιτιολογία τους είναι πολύ διαφορετική, κάποιες από τις ιστολογικές αλλαγές που παρατηρούνται στα προστατευμένα από τον ήλιο δέρματα με την πάροδο του χρόνου, είναι παρόμοιες με αυτές που χαρακτηρίζουν το φωτογηρασμένο δέρμα. Αυξημένη δραστηριότητα της μήτρας των μεταλλοπρωτεϊνασών (MMP) και μειωμένη έκφραση του κολλαγόνου I, έχει αναφερθεί τόσο σε φωτογηρασμένο όσο και σε φωτοπροστατευόμενο δέρμα (Varani 1998; Lavker 1979; West 1994). Ωστόσο, στις φωτοεκτεθειμένες περιοχές, οι ιστολογικές αλλαγές που προκύπτουν, ως αντίδραση στην έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία, συμπεριλαμβανομένης της εκτεταμένης ελάστωσης και της δυσμορφίας του κολλαγόνου, εκφράζονται σε υπερθετικό βαθμό.

Εν κατακλείδι, το γενετικό υπόβαθρο παίζει ρόλο στην εξέλιξη της γήρανσης, ενώ οι περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν το ρυθμό πορείας της γήρανσης.

ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

3.2 ΕΓΓΕΝΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗ

Η διαδικασία της βιολογικής γήρανσης του δέρματος είναι παρόμοια με αυτή που πραγματοποιείται για τα περισσότερα εσωτερικά όργανα, και συμπεριλαμβάνει την αργή επιδείνωση της λειτουργικότητας των ιστών. Η κεράτινη στιβάδα παραμένει σχετικά αμετάβλητη, αλλά η επιδερμίδα και το χόριο λεπταίνουν και συγχρόνως επιπεδώνεται ο δερμο-επιδερμικός σύνδεσμος (Gilchrest, 1982). Παρατηρείται επίσης μια μείωση στον αριθμό και τη βιοσυνθετική ικανότητα των ινοβλαστών (Bolognia, 1993) καθώς και προοδευτική απώλεια της ελαστικότητας του ελαστικού ιστού στο θηλώδες χόριο (Francis and Robert, 1984). Η περιεκτικότητα του δέρματος σε κολλαγόνο μειώνεται με την ηλικία, ενώ οι λεπτές κολλαγόνες ίνες, που σχηματίζονται κατά τη νηπιακή ηλικία, παρουσιάζουν τυχαίο προσανατολισμό, είναι εξαιρετικά πυκνές και σφιχτά πακεταρισμένες (Lavker, 1987).

3.2.1 Μηχανισμοί κυτταρικής γήρανσης

Οι διαδικασίες που σχετίζονται με την εγγενή γήρανση του δέρματος πιστεύεται ότι οφείλονται σε ένα συνδυασμό γεγονότων, τα κυριότερα από τα οποία είναι τα ακόλουθα:

- μειωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού των παραγωγικών κυττάρων,
- μειωμένη σύνθεση θεμέλειας ουσίας στο χόριο,
- αυξημένη έκφραση ένζυμων που υποβιβάζουν τη σύνθεση του κολλαγόνου.

Ένας μεγάλος αριθμός ερευνών υποδεικνύει μειωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού των παραγωγικών κυττάρων του δέρματος, σε καλλιέργειες από ηλικιωμένους δότες σε σχέση με αυτά που προέρχονται από νεαρά άτομα. Τα κερατινοκύτταρα (Gilchrest, 1983), οι ινοβλάστες (Schneider and Mitsui, 1976; Mets 1983; Cristofalo and Pingolo, 1993) και τα μελανοκύτταρα (Medrano, 1994; Gilchrest, 1984), επιδεικνύουν μια εξαρτώμενη από την ηλικία, μείωση στον συνολικό πληθυσμό διπλασιασμού τους. Αυτή η παρατήρηση έρχεται σε συμφωνία με τη θεωρία που υποστηρίζει ότι η κυτταρική διαίρεση είναι η κινητήριος δύναμη που κρύβεται πίσω από την τελική απώλεια της ικανότητας αντιγραφής και της τελικής αλλαγής του κυτταρικού φαινοτύπου. Η διαδικασία αυτή ορίζει την περίοδο της κυτταρικής γήρανσης και τα γερασμένα κύτταρα έχει δειχθεί ότι συσσωρεύονται στο ηλικιωμένο ανθρώπινο δέρμα (Dimri, 1995).

Στην κυτταρική γήρανση εμπλέκεται επίσης και η παύση της κυτταρικής ανάπτυξης στην φάση G1, όπου τα κύτταρα φθάνουν στο τέλος της αναπαραγωγικής περιόδου της ζωής τους. Επακόλουθα, τα γερασμένα κύτταρα δεν μπορούν να διεγερθούν ώστε να εισέλθουν στη φάση S1 όπως τα φυσιολογικά μιτωτικά κύτταρα (Hayflick, 1965). Αυτός ο εξαρτώμενος από την ηλικία υποβιβασμός της ανάπτυξης, μπορεί εν μέρει να εξηγηθεί από την επιλεκτική καταστολή πολλών ρυθμιστικών γονιδίων, των οποίων η έκφραση είναι σημαντική για την πρόοδο της φάσης G1 και της σύνθεσης του DNA. Στους ινοβλάστες, περιλαμβάνονται το c-fos πρωτοογκογονίδιο (Sesadri and Campisi, 1990), τα helix-loop-helix Id-1 και Id-2 γονίδια (Hara et al., 1994) και συστατικά του παράγοντα αντιγραφής E2F (Dimri et al., 1994; Good et al., 1996), τα οποία έχει διαπιστωθεί ότι απορυθμίζονται στους ηλικιωμένους ινοβλάστες. Επίσης φαίνεται ότι, οι αρνητικοί ρυθμιστές της ανάπτυξης εκφράζονται σε υπερθετικό βαθμό. Στους ρυθμιστές αυτούς συμπεριλαμβάνονται, οι

αναστολείς p21 και p16 των κυκλικών εξαρτώμενων πρωτεϊνικών κινασών (Noda et al., 1994; Hara et al., 1996). Άλλες αλλαγές που παρατηρούνται στους ινοβλάστες, του ηλικιωμένου δέρματος ,περιλαμβάνουν αυξημένη έκφραση του IL-1a (Maier et al., 1990) και του EGF-like cytokine heregulin που ρυθμίζει την αύξηση και διαφοροποίηση πολλών επιθηλιακών κυττάρων (Campisi, 1998). Έτσι, η γήρανση των κυττάρων είναι πιθανό να επηρεάζει την ισορροπία, μεταξύ της ανάπτυξης και της διαφοροποίησης, των υπερκείμενων επιθηλιακών κυττάρων.

Έρευνες που πραγματοποιήθηκαν απευθείας με κερατινοκύτταρα, επιβεβαίωσαν επίσης διαφοροποιημένη έκφραση των μορίων που ρυθμίζουν την ανάπτυξη με την ηλικία. (Green et al., 1983). Συγκεκριμένα, η δέσμευση του EGF και η φωσφορυλίωση του υποδοχέα μειώνεται και πιστεύεται ότι αυτό είναι αποτέλεσμα τροποποιήσεων που σχετίζονται με τη γήρανση (Yaar, 1995). Άλλες αλλαγές που έχουν αναφερθεί περιλαμβάνουν ενισχυμένη έκφραση των ανταγωνιστικών υποδοχέων του IL-1 και διαφοροποίηση που σχετίζεται με το SPR 2 (Gilchrest, 1994). Είναι ξεκάθαρο ότι πραγματοποιούνται πολλές τροποποιήσεις κατά τη διάρκεια της κυτταρικής γήρανσης. Το σημείο που παραμένει προς διευκρίνηση, είναι το κατά πόσο οι αλλαγές αυτές ελέγχουν την γήρανση απευθείας ή κατά πόσο αποτελούν αποτέλεσμα ενός, έως τώρα αδιευκρίνιστου «κυρίαρχου διακόπτη» που επίσης προκαλεί κυτταρικό γηρασμό.

Πέρα από αυτή την αμετάκλητη αναχαίτιση της ανάπτυξης, τα γερασμένα κύτταρα επιδεικνύουν τροποποιημένες λειτουργίες διαφοροποίησης (Campisi, 1996). Πιστεύεται ότι αυτό οδηγεί σε συσσώρευση μη διαφοροποιημένων γερασμένων κυττάρων με τροποποιημένη γονιδιακή έκφραση και επακόλουθα φαινότυπο, που τελικά οδηγεί σε παρακμή της λειτουργίας και ακεραιότητας των ιστών, που προσδίδουν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της γήρανσης (Campisi, 1997). Αυτές οι τροποποιήσεις στην κυτταρική διαφοροποίηση θεωρείται ότι οφείλονται, κατά ένα μέρος, για τις αλλαγές που παρατηρούνται στη θεμέλειο ουσία και στην έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνασών στο γερασμένο δέρμα.

Όσο οι ινοβλάστες του χορίου είναι ενεργοί, η δραστηριότητα των μεταλλοπρωτεϊνασών είναι σχετικά χαμηλή -με την κολλαγενάση (MMP1) και την στρομελυσίνη (MMP3)- δύο ένζυμα κλειδί για τον υποβιβασμό της εξωκυττάριας θεμέλειας ουσίας του δέρματος να εκφράζονται σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Αντίθετα, τα επίπεδα των αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνασών TIMP 1 και TIMP 3 είναι υψηλά, περιορίζοντας την ικανότητα υποβιβασμού ακόμη περισσότερο (Campisi,

1996). Ωστόσο, στους γερασμένους ινοβλάστες, αυτό αντιστρέφεται, ενώ παρατηρείται αύξηση της έκφρασης της μήτρας των μεταλλοπρωτεϊνασών και περιορισμός στην έκφραση των αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνασών στους ιστούς (West et al., 1989; Millis et al., 1992; Wick et al., 1994). Συμπερασματικά λοιπόν προκύπτει ότι, ο ρυθμός βιοσύνθεσης του κολλαγόνου μειώνεται ανάλογα με τα επίπεδα έκφρασης των ενζύμων και των αναστολέων στο δέρμα των ηλικιωμένων ατόμων (Uitto et al., 1989). Αυτές οι αλλαγές τείνουν να οδηγούν τα κύτταρα από ένα φαινότυπο μητρο-παραγωγικό σε ένα μητρο- υποβιβαστικό, συνεισφέροντας κατά αυτό τον τρόπο στη μείωση και αποδιοργάνωση του φυσιολογικού κολλαγόνου που σχετίζεται με το γερασμένο δέρμα και την ολική ατροφία του δέρματος.

Σε συνδυασμό με τις αλλαγές αυτές, η έκφραση των γονιδίων της ελαστίνης μειώνεται αξιοσημείωτα μετά την ηλικία των 40-50 ετών, γεγονός προσδιορίζεται σε καλλιέργειες ινοβλαστών από την σταθερή κατάσταση των επίπεδων του mRNA (Uitto, 1979), και σημειώνεται κατ΄ επέκταση προοδευτική εξαφάνιση του ελαστικού ιστού στην επιδερμίδα (Francis and Robert, 1984).

3.2.2 Οξειδωτική καταστροφή

Μια εναλλακτική υπόθεση γήρανσης, σε σχέση με αυτή της κυτταρικής γήρανσης, είναι η θεωρία της γήρανσης του οξειδωτικού στρες (Sohal and Allan, 1990). Η θεωρία αυτή προτείνει ότι η γήρανση επηρεάζεται ιδιαίτερα από εξωγενείς οξειδωτικούς παράγοντες που επιδρούν στον γενετικό προγραμματισμό, μέσω ρύθμισης της οξειδωαναγωγικής ευαισθησίας των γονιδίων. Η οξειδωτική καταστροφή πιστεύεται ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα επιτάχυνσης της γήρανσης, γεγονός που επιβεβαιώνεται από πολλά πειραματικά ευρήματα (Muscari et al., 1996; Sohal and Weindruch, 1996; Guyton et al., 1997).

Η οξειδωτική καταστροφή ορίζεται ως, οι τυχαίες και μη προγραμματισμένες αντιδράσεις συγκεκριμένων ROS, με διάφορα μόρια στόχους, του κυτταρικού μεταβολισμού (συμπεριλαμβανομένων των πουρινικών και πυριμιδικών βάσεων του DNA, τα πρωτεϊνικά αμινοξέα, και τα ακόρεστα λιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών), που οδηγούν σε κυτταρική δυσλειτουργία ή καταστροφή. Η οξειδωτική τροποποίηση, από την άλλη, είναι ο μηχανισμός μέσω του οποίου συγκεκριμένα ένζυμα, υποδοχείς

και παράγοντες μεταγραφής μετέχουν σε ειδικές μεταβολικές βιοχημικές πορείες, με σκοπό να ελέγξουν την κυτταρική αντιγραφή, διαφοροποίηση, και την απόκριση στο οξειδωτικό στρες. Το δέρμα εκτίθεται διαρκώς σε ποικίλες επιβλαβείς περιβαλλοντικές επιδράσεις όπως είναι, η έκθεση στην UV και ιονίζουσα ακτινοβολία, το οξυγόνο, το όζον, και πετρελαϊκής φύσης χημικοί ρυπαντές, που μπορούν να επιταχύνουν σημαντικά το φυσιολογικά επερχόμενο ενδοκυττάριο οξειδωτικό στρες, που προκύπτει κατά τις φυσιολογικές μεταβολικές πορείες (Harman D., 1956; Balin AK, Allen RG., 1986). Το οξειδωτικό στρες προκαλεί διαταραχή της κυτταρικής αντιοξειδωτικής άμυνας, μεταβάλλοντας τη δυναμική ισορροπία οξειδωτικών-αντιοξειδωτικών του κυττάρου και μπορεί να παραχθεί με πολλούς διαφορετικούς τρόπους. Βασικά, λαμβάνει χώρα όταν παρατηρείται αυξημένος ρυθμός παραγωγής ενδογενών οξειδωτικών ή ROS, σε συνδυασμό με μειωμένη δραστηριότητα «εκκαθάρισής» από αντιοξειδωτικά, οδηγώντας σε υψηλότερα επίπεδα ενδοκυττάριων οξειδωτικών έναντι αντιοξειδωτικών. Το στάδιο αυτό μερικές φορές αναφέρεται ως προοξειδωτικό και πιστεύεται ότι αποτελεί τον κυρίαρχο μηχανισμό γήρανσης, των κυττάρων και των ιστών, και ιδιαίτερα του δέρματος (Balin AK, Vilenchik MM., 1996). Χαμηλές δόσεις H_20_2 έχει δειχθεί ότι διεγείρουν τα κύτταρα να εισέλθουν σε μια κατάσταση ομόλογη του γηρασμού (Chen and Ames, 1994) που προφανώς συνεισφέρουν στις τροποποιήσεις του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης που περιγράφησαν πιο πάνω.

Έχει προταθεί ότι αυτός ο τύπος γήρανσης μπορεί να εκδηλώνεται ως μια διαδικασία διαφοροποίησης τελικού σταδίου (Bayreuther et al., 1988), που αφορά επτά διαφορετικές αλληλουχίες μορφότυπων από μιτωτικά σε μετα-μιτωτικά και τελικά εκφυλισμένα κύτταρα. Αυτές οι μορφολογικές αλλαγές επιταχύνονται με την πρόοδο της ηλικίας και την επίθεση των οξειδωτικών στρεσσογόνων παραγόντων, με τον βαθμό των μετα-μιτωτικών και εκφυλισμένων κυττάρων να αυξάνονται αμφότεροι (Toussaint et al., 1992; Bayreuther et al., 1992; Alaluf et al., 2000). Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η γήρανση του δέρματος μπορεί να σχετίζεται με μια βαθμιαία μεταβολή στην αναλογία μεταξύ των μετα-μιτωτικών και προγονικών ινοβλαστών, που προκύπτει από μια παρατεινόμενη διαδικασία κυτταρικής διαφοροποίησης τελικού σταδίου in vivo. Όπως και με τη θεωρία της κυτταρικής γήρανσης, αυτή η μεταστροφή είναι πιθανό να επηρεάζει επίσης τη συνολική φαινοτυπική συμπεριφορά. Η τροποποιημένη απόκριση των μετα-μιτωτικών κυττάρων σε χημειοελκτικών, συμπεριλαμβανομένων μητρικών πρωτεϊνών, έχει ήδη

επιβεβαιωθεί (Palka et al., 1996). Επιπρόσθετα, οι ελεύθερες ρίζες επίσης προκαλούν καταστροφή σε συστατικά του συνδετικού ιστού του χορίου, ιδιαίτερα του κολλαγόνου (Dalle Cabonare and Pathak, 1994), που επίσης είναι πιθανό να επηρεάζουν την κυτταρική συμπεριφορά μέσω αλληλεπιδράσεων μητρικών κυττάρων.

Η επιδερμίδα του δέρματος κατέχει μια εξαιρετικά αποδοτική αντιοξειδωτική δραστηριότητα που υπερτερεί συγκριτικά με τους περισσότερους ιστούς (Kohen and Gati, 2000). Επίσης, η έκπτωση της δραστικότητας του συστήματος αυτού έχει προταθεί ως ένας παράγοντας γήρανσης του δέρματος. Ωστόσο, ο ρόλος της μειωμένης αντιοξειδωτικής ικανότητας στην γήρανση του δέρματος είναι ακόμα ένα θέμα αντιπαράθεσης. Υπάρχουν πολλές αναφορές που περιγράφουν την μείωση των αντιοξειδωτικών ενζύμων στο δέρμα με την ηλικία όπως είναι η Cu,Zn-SOD, η καταλάση και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (Wei et al., 2001; Kohen and Gati, 2000), ενώ άλλοι προτείνουν ότι η γήρανση του δέρματος δεν οφείλεται σε μια γενικευμένη παρακμή της αντιοξειδωτικής δραστηριότητας, παραθέτοντας στοιχεία που δείχνουν ότι, στο δέρμα των ποντικών τουλάχιστον, η δραστηριότητα της καταλάσης, της SOD και της γλουταθειόνης ρεδουκτάσης παραμένει αμετάβλητη με την ηλικία (Lopez-Torres et al., 1994). Παρόλα αυτά, όλοι συμφωνούν ότι η συσσώρευση των ελευθέρων ριζών κατά τη διάρκεια της ζωής είναι πολύ πιθανό να προάγει την κυτταρική γήρανση εφόσον οι μηχανισμοί καθαρισμού είναι απίθανο να είναι 100% αποτελεσματικοί σε όλα τα στάδια της ζωής. Μια πρόσθετη υποστήριξη σε αυτό προσφέρει μια πρόσφατη μελέτη που απέδειξε ότι ινοβλάστες από ηλικιωμένους δότες είναι πολύ πιο ευάλωτοι στην συσσώρευση οξειδωμένων πρωτεϊνών που προκύπτουν από οξειδωτικό στρες και είναι ανήμποροι να τις απομακρύνουν τόσο αποτελεσματικά όσο οι νεαροί ινοβλάστες (Merker et al., 2000).

Ι. Πήγες ελευθέρων ριζών

Το δέρμα εκτίθεται σε οξειδωτικό στρες τόσο από ενδογενείς όσο και από εξωγενείς παράγοντες (Πίνακας 1), και πολύ λίγοι ιστοί στο σώμα υποβάλλονται σε παρόμοιο βαθμό έκθεσης.

Πίνακας 1: Πηγές ενεργών ειδών οξυγόνου στο δέρμα

ΕΝΔΟΓΕΝΕΙΣ ΠΗΓΕΣ	ΕΞΩΓΕΝΕΙΣ ΠΗΓΕΣ
Ένζυμα (οξειδάση της ξανθίνης, NO συνθάση)	Ρυπαντές (καπνός τσιγάρου)
Κύτταρα (ουδετερόφιλα)	Ατμοσφαιρικά αέρια (όζον)
Παθολογικές διαδικασίες (ισχαιμικά και μεταισχαιμικά γεγονότα)	Χημικά (οξέα, εντομοκτόνα)
Ασθένειες (ψωρίαση, καρκίνος, φλεγμονή)	Ακτινοβολία (ιονίζουσα, UV)

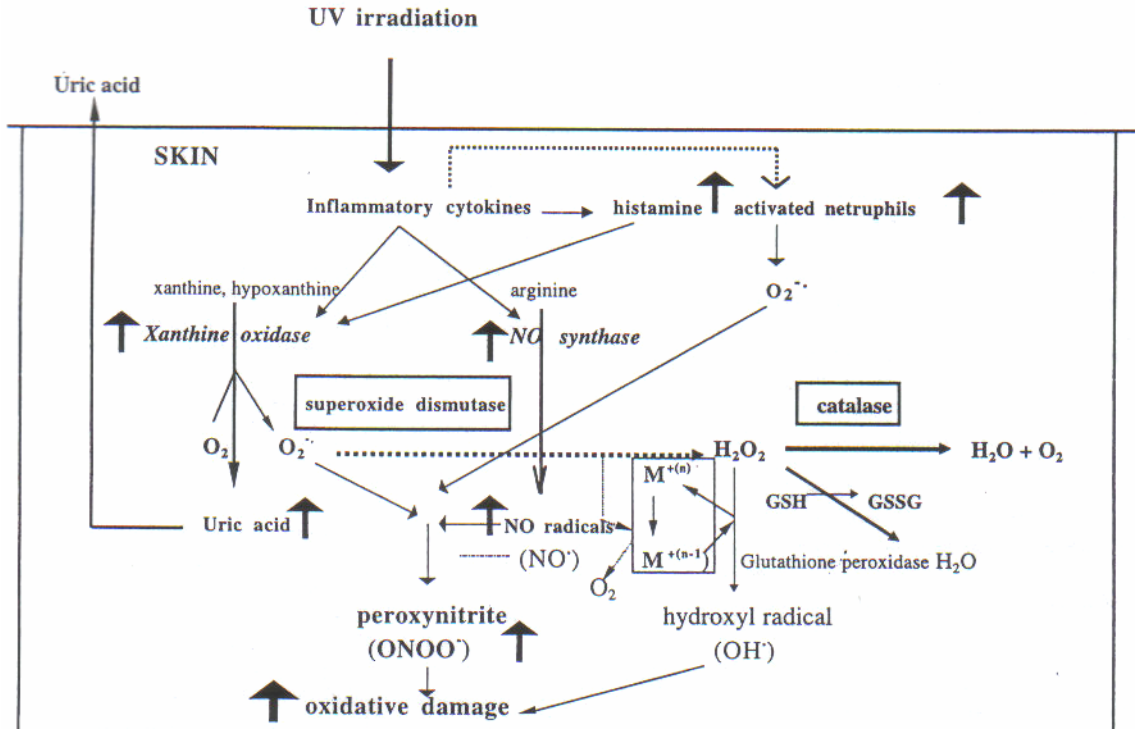
Πηγή: Kohen R., 1999

Κατά τη διάρκεια της εξελικτικής διαδικασίας, το δέρμα όπως και άλλοι ιστοί προσαρμόστηκαν για να μπορούν να αντιμετωπίζουν αυξημένες συγκεντρώσεις οξυγόνου και μεταβολιτών του οξυγόνου (Ames et al., 1995). Το δέρμα για το λόγω αυτό δημιούργησε ένα τεράστιο οπλοστάσιο μηχανισμών ώστε να ανταπεξέλθει με το αυξανόμενο οξειδωτικό στρες. Στις πολυάριθμες εξωγενείς πηγές συμπεριλαμβάνονται:

- Οι ρυπαντές του αέρα (π.χ. καυσαέρια αυτοκινήτων) (Menzal DB., 1994).
- Φυσικά επιβλαβή αέρια (π.χ. όζον, υψηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου και υπερβαρικού οξυγόνου).
- Οι επιδράσεις της ιονίζουσας και μη-ιονίζουσας ακτινοβολίας.
- Η εισβολή παθογόνων βακτηρίων και ιών.
- Πολυάριθμα χημικά υλικά και τοξίνες (Podda et al., 1998; Evelson et al., 1997).
- Το δέρμα μπορεί επίσης να αντιμετωπίσει οξειδωτικές προκλήσεις που προκαλούνται από φυσικές βλάβες, όπως είναι το έγκαυμα και το τραύμα (Gurbuz et al., 1997).

Οι ενδογενείς πηγές συνιστώνται από ένζυμα τα οποία μπορούν έμμεσα να οδηγήσουν στο σχηματισμό ROS. Παραδείγματος χάρη, το ένζυμο οξειδάση της ξανθίνης που μετατρέπει την ξανθίνη σε ουρικό οξύ, επίσης μετατρέπει το οξυγόνο σε ρίζες υπεροξειδίου κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αυτής (Friel et al., 1989). Το ένζυμο συνθάση του νιτρικού οξειδίου μπορεί επίσης να παράγει ρίζες NO απευθείας στο δέρμα. Η αλληλεξάρτηση μεταξύ της τελευταίας και της προηγούμενης ρίζας και η συνεισφορά τους στο οξειδωτικό στρες έχουν εκτενέστατα μελετηθεί (Deliconstantinos et al., 1996) (Σχήμα 1). Ενεργά λευκοκύτταρα, όπως τα ουδετερόφιλα, επίσης μπορούν να λειτουργήσουν ως σημαντικοί συνεργάτες των

ROS (Kapp et al., 1988). Τα κύτταρα αυτά πιστεύεται ότι ελκύονται σε κατεστραμμένες περιοχές του δέρματος (Halliwell B, Gutteridge JMC, 1989; Migachi et al., 1986). Μετά την ενεργοποίησή τους (π.χ. αλληλεπίδραση με εισβάλλοντα βακτηριακά κύτταρα), τα κύτταρα αυτά υφίστανται αναπνευστική έκρηξη που έχει σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση ενός εκκρίματος ROS, όπως επίσης και την παραγωγή πρωτεϊνασών, κατιονικών πρωτεϊνών, και άλλων συστατικών που δρουν συνεργιστικά και προκαλούν οξειδωτικό στρες στον ιστό του δέρματος (φλεγμονώδεις διαδικασία) (Ginsburg I, Kohen R., 1995). Άλλες πηγές οξειδωτικού στρες μπορεί να περικλείουν ισχαιμικές και μετα-ισχαιμικές πορείες που μπορούν να οδηγήσουν στην υπερπαραγωγή ROS, και συνεπώς σε οξειδωτική καταστροφή (Halliwell B, Gutteridge JMC, 1989; Suzuki et al., 1991).



Πηγή: Kohen and Gati, 2000

Σχήμα 1: Προτεινόμενος μηχανισμός της οξειδωτικής καταστροφής του δέρματος μετά από έκθεση σε UV ακτινοβολία.

ΙΙ. Πιθανοί στόχοι οξειδωτικής καταστροφής στο δέρμα και δραστηριότητα κάποιων μεταβολιτών του οξυγόνου

Υπάρχουν πολλοί εν δυνάμει στόχοι στα στρώματα της επιδερμίδας που μπορεί να χρησιμεύσουν ως υποψήφιοι για οξειδωτική καταστροφή. Οι βιολογικές αυτές

περιοχές συμπεριλαμβάνουν τα λιπίδια, το DNA, και τις πρωτεΐνες (Stadtman ER., 1990; Adelman et al., 1988; Halliwell B, Gutteridge JMC, 1989; Ames et al., 1995; Foulsen HE, Loft S., 1995; Karten et al., 1988; Gaboran et al., 1993). Βλάβη σε οποιαδήποτε από αυτές τις περιοχές μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή παρεμβολή με τις φυσιολογικές λειτουργίες και μπορεί να παρακινήσουν παθολογικές διαδικασίες όπως είναι η φλεγμονή και ο καρκίνος. Υπάρχουν πολλοί τύποι χημικών αντιδράσεων που μπορεί να λαμβάνουν χώρα μεταξύ των ROS και των εν δυνάμει στόχων. Κάποια από τα αντιδρώντα είδη μπορεί να εισάγουν μια υπεροξειδική πορεία είτε στα λιπίδια είτε στις πρωτεΐνες (Stadtman ER., 1990; Karten et al., 1988). Η διαδικασία υπεροξείδωσης των λιπιδίων μπορεί εντέλει να οδηγήσει σε αλλαγές στην ρευστότητα των μεμβρανών με συνέπεια τη διαφυγή μακρομορίων και την διαταραχή της λειτουργίας τους (Gaboran et al., 1993; Mecocci et al., 1996). Οι ROS μπορούν επίσης απευθείας να απενεργοποιήσουν ένζυμα και να προκαλέσουν μετουσίωση των πρωτεϊνών (Stadtman ER., 1990; Halliwell B, Gutteridge JMC., 1989; Woods et al., 1998). Βλάβες στο DNA μπορεί να προκληθούν από ένα μεγάλο αριθμό ελευθέρων ριζών και να οδηγήσουν σε απώλεια βάσεων, τροποποίηση των βάσεων, και θραύση του μονόκλωνου ή δίκλωνου DNA. (Beckman KB, Ames BN., 1997; Ames et al., 1993), τα οποία όλα μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα επιβλαβείς εξελίξεις, έναρξη καρκίνου και άλλων παθολογικών διαταραχών (Ames BN, Gold LS., 1991).

Ανάμεσα στους πολυάριθμους μεταβολίτες στους οποίους το δέρμα εκτίθεται, αρκετοί από αυτούς είναι σπουδαίας σημασίας. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται ρίζες υπεροξειδίου, υπεροξείδια του υδρογόνου, υποχλωρικά οξέα, ρίζες υδρογόνου, ρίζες νιτρικού οξέως και μονήρες οξυγόνο. Τα είδη αυτά μπορούν να προκαλέσουν βιολογικές βλάβες από μόνες τους ή μπορεί να χρησιμεύσουν ως πηγές για την παραγωγή πιο ενεργών και επιβλαβών ειδών (Πίνακας 2) (Lloyd et al., 1997).

Πίνακας 2: Ιονικοί και μη-ιονικοί μεταβολίτες του οξυγόνου

Oxygen radical metabolites		*Non-radical oxygen metabolites*	
Name	*Symbol*	*Name*	*Symbol*
Superoxide ion	$O_2^{\cdot-}$	hydrogen peroxide	H_2O_2
Hydroxyl	$\dot{O}H$	lipid peroxide	ROOH
Nitric oxide	$NO^{\cdot}$	hypochlorous acid	HOCL
Peroxyl	$ROO^{\cdot}$	ozone	O_3
Alkoxyl	$RO^{\cdot}$	aldehyde	HCOR

Πηγή: Kohen R., 1999

3.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΞΩΓΕΝΟΥΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Η εξωγενής γήρανση κατά κύριο λόγω προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία. Έχει προταθεί ότι περισσότερο από το 80% της γήρανσης του προσώπου αποδίδεται στην ηλιακή έκθεση (Gilchrest, 1989). Κλινικά, το φωτογηρασμένο δέρμα χαρακτηρίζεται από απώλεια της ελαστικότητας, αυξημένη τραχύτητα, ξηρότητα, ακανόνιστη μελάχρωση και βαθιές πτυχώσεις (Kligman and Kligman, 1986). Καθώς οι αλλαγές συντελούνται στην επιδερμίδα του φωτογηρασμένου δέρματος, περιλαμβανομένης αμφότερα μιας αύξησης και μιας μείωσης του πάχους της επιδερμίδας (αντίστοιχα σε υπερπλασία ή σοβαρή ατροφία) και απώλεια της πολικότητας της επιδερμίδας (Gilchrest and Yaar, 1992), αλλαγές στην αναλογία και/ή στην λειτουργικότητα των εξωκυττάριων συστατικών του χορίου, δικαιολογούν τις κύριες ορατές αλλαγές που σχετίζονται με την UV-προκαλούμενη εξωγενή καταστροφή.

Τρία συστατικά κυρίως στοιχεία του δέρματος επηρεάζονται από τις περιβαλλοντικές συνθήκες και ονομαστικά είναι τα εξής: κολλαγόνες ίνες, των ινώδες ελαστικό δίκτυο και οι γλυκοζαμινογλυκάνες. Το κολλαγόνο είναι το μεγαλύτερο σε αφθονία εξωκυττάριο υλικό και αποτελεί το 80% του ξηρού βάρους του δέρματος, παρέχοντας στο χόριο ισχυρές ικανότητες τάνυσης (Oxlund and Andreassen, 1980). Το ελαστικό ινώδες δίκτυο προσφέρει στο δέρμα την ελαστικότητά του και αποτελεί το 2-4% της εξωκυττάριας θεμέλειας ουσίας στις προστατευμένες από τον ήλιο περιοχές του δέρματος (Uitto, 1979), ενώ τα μακρομόρια γλυκοζαμινογλυκάνες/πρωτεογλυκάνες παίζουν ρόλο στην ενυδάτωση του δέρματος και στα βιολογικά σήματα (Davidson, 1965). Αυτό περιλαμβάνει μόνο το 0,1-0,3% του ξηρού βάρους του δέρματος. Αλλαγές και των τριών αυτών συστατικών έχουν περιγραφή στο φωτογηρασμένο δέρμα.

3.3.1 Αλλαγές στο συνδετικό ιστό

Το κύριο ιστοπαθολογικό σημάδι της φωτογήρανσης είναι η μαζική συσσώρευση του όπως αποκαλείται «ελαστωτικού» υλικού στην περιοχή του άνω και μέσω χορίου. Αυτό το υλικό περιλαμβάνει συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλειου ουσίας (ECM) που συγκροτούν το φυσιολογικό ινώδες δίκτυο της ελαστίνης. Η

ελαστίνη θεωρείται το πρωταρχικό, όπως αποδεικνύεται από θετική χρώση του δέρματος, με την χρωστική του Verhoeff van Gieson (Chen et al., 1986; Bernstein et al., 1994). Ωστόσο, ο μικροινώδης σκελετός της πρωτεΐνης φιμπριλλίνης (Dahlback et al., 1990), οι πρωτεογλυκάνες versican, και το υαλουρονικό οξύ (Zimmermann et al., 1994; Bernstein et al., 1995; Kligman et al., 1985) είναι περιλαμβάνονται επίσης ανάμεσα στα μακρομόρια. Έτσι, είναι παρόντα όλα τα κύρια συστατικά των ελαστικών ινών, αλλά παρά το γεγονός αυτό, η λειτουργικότητα και η οργάνωση της δομής τους διαταράσσεται σοβαρά.

Η διαδικασία μέσω της οποίας σχηματίζεται αρχικά το υλικό ελάστωσης είναι ακόμα άγνωστος, αλλά είναι πιθανό να επέρχεται υποβιβασμός των υπαρχόντων ελαστικών ινών και απορρύθμιση της παραγωγής της ελαστίνης και της φιμπριλλίνης. Ο υποβιβασμός του υπάρχοντος ινώδους δικτύου της ελαστίνης αποδίδεται κυρίως στην έξαρση της δραστηριότητας της ελαστάσης του χορίου, που απορρέει από τη διείσδυση των φλεγμονωδών ουδετερόφιλων και επίσης από τους ίδιους τους ινοβλάστες του χορίου σε ανταπόκρισή τους σε οξεία UV ακτινοβολία (Labat-Robert et al., 2000). Ωστόσο, σημαντικό ρόλο παίζει επίσης η αύξηση της δραστηριότητας των μεταλλοπρωτεινών, ιδίως της MMP9. Ιστοχημικά, η εξάντληση των ακέραιων μικροϊνιδίων και ελαστικών ινών είναι ξεκάθαρα έκδηλη στο φωτογηρασμένο δέρμα (Uitto et al., 1997; Watson et al., 1999).

Επιπρόσθετα σε αυτή την εν εξελίξει υποβάθμιση, πιστεύεται ότι πραγματοποιείται εναπόθεση και νεοσυντιθέμενου υλικού ελάστωσης. Ακόμη έχει αναφερθεί απορύθμιση της έκφρασης των γονιδίων της ελαστίνης και της φιμπριλλίνης στο φωτογηρασμένο δέρμα και τους προερχόμενους από αυτό ινοβλάστες (Bernstein et al., 1994). Η έκφραση των γονιδίων της ελαστίνης επίσης απορυθμίζεται in vitro, σε απόκριση σε αυξημένη συγκέντρωση ελευθέρων ριζών, που παράγονται από το σύστημα ξανθίνη/οξειδάση της ξανθίνης (Kawaguchi et al.,1997), καταστάσεις που χωρίς καμία αμφιβολία λαμβάνουν χώρα μετά από οξεία UV ακτινοβολία. Επίσης, έχουν περιγραφεί αυξήσεις και σε άλλα συστατικά ελαστικών ινών.

Πιο πρόσφατα, μελέτες που ανέλυσαν την έκφραση της ελαστίνης και της φιμπριλλίνης απευθείας από φωτογηρασμένο δέρμα διέψευσαν την πρόσφατη αναφορά σχετικά με την αύξηση των επιπέδων RNA και επιβεβαίωσαν ότι η χρόνια βλάβη από UV ακτινοβολία δεν έχει καμία επίπτωση στην έκφραση των γονίδιων in vivo (Werth et al., 1997). Οι λόγοι για αυτά τα αντικρουόμενα δεδομένα δεν είναι

ξεκάθαροι, αλλά μπορεί να αντιπροσωπεύουν χρονικές διαφορές, μεταξύ της ανάλυσης του RNA και προηγούμενης έκθεσης στον ήλιο των εξεταζόμενων ατόμων Είναι δύσκολο να υπολογιστεί η έκταση συγκέντρωσης άμορφου υλικού ελάστωσης μόνο από τη μείωση των ινών. Συνολικά αυτά τα στοιχεία καταδεικνύουν ότι πραγματοποιείται αύξηση στη σύνθεση ελαστικών ινών σε φωτογηρασμένο δέρμα, αλλά το υλικό που παράγεται είναι σαφώς δυσλειτουργικό και κυρίως συνεισφέρει στο σχηματισμό άμορφης μάζας.

Σε αντίθεση με το ινώδες δίκτυο ελαστίνης, στα συστατικά του ινώδους δικτύου του κολλαγόνου συμπεριλαμβάνονται, το κολλαγόνου 1 και το decorin, τα οποία απορυθμίζονται στο φωτογηρασμένο δέρμα (Varani et al., 2001; Bernstein et al., 1995). Η μείωση της παραγωγής ινών κολλαγόνου συνοδεύεται από εκφυλισμό του περιβάλλοντος δικτύου κολλαγόνου (Bernstein and Uitto, 1996), και όπως με τη διάσπαση του ινώδους δικτύου της ελαστίνης, καταδεικνύονται ως υπεύθυνα τα MMPs (Griffiths et al., 1993; Fisher et al., 1997). Η συγκέντρωση μερικώς υποβαθμισμένου κολλαγόνου έχει αρνητική επίπτωση στους περιβάλλοντες ινοβλάστες. Τόσο η δυνατότητα πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών, όσο και η σύνθεση κολλαγόνου μειώνονται όταν τα κύτταρα εκτεθούν σε υποβαθμισμένο κολλαγόνο in vitro (Varani et al., 2001).

3.3.2 Μεταλλοπρωτεάσες της θεμέλειου ουσίας και φωτογήρανση

Τα MMPs αποτελούν μια μεγάλη οικογένεια εκφυλισμένων ενζύμων (Matrisan, 1992) και συγκεκριμένα τέσσερα από αυτά πιστεύεται ότι είναι σημαντικά στην υποβάθμιση της θεμέλειου ουσίας του δέρματος. Οι συνδυασμένες δράσεις της κολλαγενάσης (MMP1), της 92 kDa ζελατινάσης (MMP2), της 72 kDa ζελατινάσης (MMP9) και της στρομελυσίνης 1 (MMP3), μπορούν να υποβιβάσουν πλήρως το κολλαγόνο του δέρματος και τα συστατικά του δικτύου της ελαστίνης (Birkadel and Hansen, 1987; Birkadel et al., 1993). Πιο πρόσφατα, περιγράφηκε μια έξαρση στην έκφραση της MMP8, από τη διείσδυση ουδετερόφιλων προκαλούμενων από UV ακτινοβολία, αλλά δεν θεωρείται ότι συνεισφέρει ουσιωδώς στον εκφυλισμό της θεμέλειας ουσίας που προάγεται από την UV ακτινοβολία (Fisher et al., 2001). Οι κολλαγενάσες είναι οι μόνες πρωτεάσες στα θηλαστικά που είναι ικανές να υδρολύσουν το ανέπαφο ινώδες κολλαγόνο (Lui et al., 1995). Από τη στιγμή που η

δομή της τριπλής έλικας θα ανοιχθεί, το μετουσιωμένο κολλαγόνο μπορεί να διασπαστεί περαιτέρω από τη ζελατινάση και την στρομελυσίνη. Επιπρόσθετα, τόσο η MMP2 όσο και η MMP9 (ζελατινάση Α και Β, αντίστοιχα), έχουν την δυνατότητα να εκφυλίζουν και το ινώδες δίκτυο της ελαστίνης. Η MMP9 επιδεικνύει τη σπουδαιότερη δραστηριότητα λύσης του δικτύου της ελαστίνης και υποβάθμισης του ινώδους δικτύου, ενώ η MMP2 δείχνει μεγαλύτερη ειδίκευση για το κολλαγόνο ΙΙΙ και είναι ικανή να εκφυλίσει συστατικά του δερμο-επιδερμικού συνδέσμου (Berton et al., 2000). Ακόμη, τα ουδετερόφιλα θεωρείται ότι είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ενός ενζύμου του δέρματος που αποτελεί κλειδί για τη λύση του ελαστικού δικτύου, την ελαστάση, που ακολουθείται μετά από φλεγμονώδη απάντηση που προκαλείται από έκθεση σε UV ακτινοβολία.

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, η βασική έκφραση των ένζυμων αυτών στο «φυσιολογικό» δέρμα είναι σχετικά χαμηλή, ωστόσο μπορεί να αυξηθεί αξιοσημείωτα από την UV ακτινοβολία, τόσο in vivo, όσο και σε καλλιέργειες κυττάρων (Stein et al., 1989; Peterson et al., 1992; Fisher et al., 1997). Ακτινοβόληση του ανθρώπινου δέρματος, με μία και μόνο δόση UV φωτός, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη δραστηριότητα των MMPs, και το γεγονός αυτό έχει συσχετιστεί με εκφυλισμό των κολλαγόνων ινών, σημαντικού βαθμού. Τα επίπεδα του διαλυτού τύπου κολλαγόνου Ι, με C-τελικό διασταυρούμενο τελοπεπτίδιο, ενισχύθηκαν κατά 58% μετά από 24ωρη έκθεση του δέρματος σε UV ακτινοβολία (Fisher et al., 1997). Η προκαλούμενη από την ακτινοβολία έκφραση των τριών MMP γονιδίων λαμβάνει χώρα βασικά στην επιδερμίδα, αλλά η δραστηριότητα των πρωτεϊνών και των ενζύμων είναι πλούσια τόσο στο χόριο όσο και στην επιδερμίδα επιβεβαιώνοντας κατά αυτό τον τρόπο τη μεταφορά πρωτεϊνών μέσω της βασικής μεμβράνης. Σε συνδυασμό με την ενίσχυση της δραστηριότητας των MMP, η UV ακτινοβολία επίσης διεγείρει ένα ειδικό αναστολέα της δραστικότητας των MMP, που ονομάζεται TIMP1, ο οποίος βοηθά να αντισταθμιστούν οι εκφυλιστικές επιδράσεις των MMPs. Παρά το γεγονός αυτό, η έκθεση σε UV ακτινοβολία είναι ξεκάθαρο ότι υποβοηθά την ύπαρξη ενός πιο υποβιβασμένου περιβάλλοντος μέσα στο χόριο κάτι που έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή του ινώδους δικτύου του κολλαγόνου και της ελαστίνης.

Όπως αναφέρθηκε ήδη, η UVA και UVB ακτινοβολία, επιφέρει σημαντική αύξηση στη δραστηριότητα της ελαστάσης, και όπως έχει δειχθεί σε ποντίκια, η χρόνια έκθεση σε UVA ακτινοβολία προκαλεί αύξηση στη δραστηριότητα της

ελαστάσης στο δέρμα που είναι ισοδύναμη με αυτή που παρατηρείται μετά από 24 μήνες γήρατος σε μη εκτεθειμένα ποντίκια. (Labat-Robert et al., 2000). Ακόμη, τα θραύσματα που προκύπτουν από τον εκφυλισμό των ελαστικών ινών, έχει δειχθεί ότι αυξάνουν την έκφραση της προ-κολλαγενάσης-1 και της στρομελυσίνης (Brassart et al., 2001) και μπορεί, επομένως, να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην ενίσχυση των ενζύμων αυτών in vivo μετά από χρόνια έκθεση σε UV ακτινοβολία.

3.3.3 Ενδείξεις μετατροπής του γενετικού κώδικα

Οι μοριακοί μηχανισμοί που αποτελούν υπόστρωμα για την επαγωγή των MMPs, μετά από έκθεση σε UV ακτινοβολία, έχουν αρχίσει πρόσφατα να διαλευκαίνονται. Το μοντέλο που προτάθηκε από τον Fisher το 1998 υποδεικνύει ότι η UV ακτινοβολία ενεργοποιεί υποδοχείς αυξητικών παραγόντων στην επιφάνεια των ινοβλαστών και των κερατινοκυττάρων, με αποτέλεσμα τη σηματοδότηση της μετατροπής του γενετικού κώδικα μέσω μιας πρωτεϊνικής κινάσης, που πυροδοτεί επακόλουθα το AP-1 στον πυρήνα, μέσω αλυσιδωτών αντιδράσεων. Αυτό στη συνέχεια διεγείρει την παραγωγή των MMP, τόσο στο χόριο, όσο και στην επιδερμίδα και οδηγεί στον εκφυλισμό των κολλαγόνων και των ελαστικών ινών.

Συγκεκριμένα, υποστηρίζεται ότι η ενεργοποίηση των μεμβρανικών υποδοχέων από την UV ακτινοβολία ερεθίζει τα σηματοδοτούμενα, από τις MAP κινάσες, μονοπάτια μετατροπής του γενετικού κώδικα, μέσω διέγερσης των GTP-δεσμευτικών πρωτεϊνών στις οποίες συμπεριλαμβάνονται και οι ras, rac και cdc42. Σε συμφωνία με τη θέση αυτή, έρχεται και η διαβεβαίωση ότι οι τρεις MAP κινάσες, ERK, jnk και p38 ενεργοποιούνται μέσα σε μια μόνο ώρα μετά από οξεία έκθεση σε UV ακτινοβολία (Fisher et al., 1998). Η ενεργοποίηση αυτή στη συνέχεια θεωρείται επιτυχής εφόσον αυξάνει την έκφραση των παραγόντων αντιγραφής c-jun και c-fos οι οποίοι μαζί με άλλους πρωτεϊνικούς παράγοντες συγκροτούν το σύμπλοκο παραγόντων αντιγραφής AP-1 (Karin and Hunter, 1995). Τα αυξημένα επίπεδα του AP-1 είναι υπεύθυνα για την επακόλουθη πρόκληση της έκφρασης, των μελών της οικογένειας MMP, που ευθύνονται για τον υποβιβασμό της θεμέλειου ουσίας του χορίου.

3.3.4 Επιδιόρθωση του χορίου

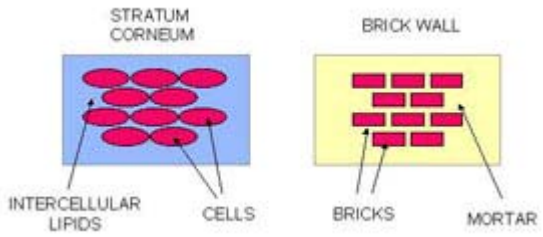
Ωστόσο, η υποβάθμιση της θεμέλειας ουσίας του χορίου από μόνη της, δεν μπορεί να θεωρηθεί εξολοκλήρου υπεύθυνη για το σύνολο των ορατών μεταβολών που σχετίζονται με την φωτογήρανση. Αυτές οι αλλαγές είναι πιο πιθανό να προκύπτουν από ελαττωματικές διαδικασίες επιδιόρθωσης, που αφορούν τη σύνθεση νέων μητρικών πρωτεϊνών. Οποιαδήποτε διαταραχή σε αυτή την πορεία, πιστεύεται ότι μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη τροποποίηση της δομής και οργάνωσης του ινώδους δικτύου, του κολλαγόνου και της ελαστίνης, έχοντας ουσιαστική επίπτωση στις βιοχημικές ιδιότητες του δέρματος και της οπτικής εμφάνισής του.

Ακόμη έχει μελετηθεί εκτενώς η επίδραση της προχωρημένης ηλικίας στους ρυθμούς επούλωσης οποιασδήποτε ρήξης της συνέχειας του δέρματος (Gerstein et al., 1993). Πολλές από τις βιοχημικές πορείες που έχουν προταθεί, είναι πιθανό να εμπλέκονται και στην επούλωση του δέρματος, μετά από UV έκθεση. Συγκεκριμένα, με την πάροδο της ηλικίας, ο ανασχηματισμός συντελείται πιο αργά με αποτέλεσμα την παραγωγή λιγότερου κολλαγόνου στις ρήξεις της επιδερμίδας, και το νεοσχηματιζόμενο κολλαγόνο παρουσιάζει ποιοτικές διαφορές, γεγονός που έρχεται σε συμφωνία με την παρατηρημένη μείωση της ανθεκτικότητας του ηλικιωμένου δέρματος στο «σπάσιμο» (Platt and Ruhl, 1972, Holm-Peterson and Zenderfeldt, 1971). Εάν οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του χορίου που ενεργοποιούνται μετά από καταστροφή προκαλούμενη από UV, υπερκαλύπτουν αυτές που δραστηριοποιούνται κατά την επούλωση των τραυμάτων, οι αλλαγές που προκύπτουν με την ηλικία θα έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ικανότητα του δέρματος να αυτοδιορθώνεται μετά από UV ακτινοβολία. Σε συμφωνία με την άποψη αυτή, η καθυστερημένη ανταπόκριση στην επούλωση των πληγών σχετίζεται με αυξημένη πρωτεολυτική δραστηριότητα των ινοβλαστών και ακολούθως μεγαλύτερη συσταλτικότητα της γέλης του κολλαγόνου (Ballas and Davidson, 2001). Μια παρόμοια παρατήρηση αναφέρθηκε σε κατεστραμμένους από τον ήλιο ινοβλάστες. Οι ινοβλάστες σε καλλιέργεια (που έχουν ληφθεί από δέρμα που έχει εκτεθεί σε UV ακτινοβολία), δείχνουν συστηματικά μεγαλύτερη συσταλτικότητα και αναγεννητική δύναμη στο ρευστό δίκτυο του κολλαγόνου, από ότι οι ινοβλάστες που προέρχονται από περιοχή προστατευμένη από τον ήλιο (Read et al., 1998).

3.4 ΑΜΥΝΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

3.4.1 Φραγμός του δέρματος

Παλαιότερα πιστευόταν ότι η κεράτινη στιβάδα αποτελείται από νεκρά κερατινοποιημένα κύτταρα που αποπίπτουν ή απολεπίζονται σε διάφορα στάδια, χωρίς κάποιο ιδιαίτερο λειτουργικό ρόλο. Σήμερα αυτή η άποψη έχει ξεπεραστεί και πιστεύεται ότι η κεράτινη στιβάδα αποτελεί καλά καθορισμένο διμερές σύστημα (Εικ.1). Αυτό το μοναδικό, ετερογενές σύστημα καλείται το μοντέλο του τούβλου και της αμμοκονίας (brick and mortar model) και αποτελείται από κύτταρα εμπλουτισμένα με πρωτεΐνες που επικάθονται σε ένα εξωκυττάριο στρώμα πολλαπλών διπλοστιβάδων από λιπίδια τα οποία περιλαμβάνουν κεραμίδια, χοληστερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA). Παρόλο που αυτά τα λιπίδια αποτελούν μόνο περίπου το 10% του ξηρού βάρους της κεράτινης στιβάδας, θεωρούνται ως απαραίτητα συστατικά μίας επαρκούς λειτουργίας φραγμού και αποτρέπουν σε συνδυασμό με την υδρολιπιδική στιβάδα (όξινος μανδύας), μία υπερβολική διαδερμική απώλεια νερού (transepidermal water loss, TEWL). Αυτή η μοναδική μοριακή οργάνωση σε διπλοστιβάδες, όχι μόνο επηρεάζει την αδιαβατότητα της κεράτινης στιβάδας, αλλά επίσης παρέχει την εκλεκτική της διαπερατότητα για λιποφιλικές ουσίες και για την διείσδυση ερεθιστικών και πιθανών επιβλαβών ξένων ουσιών.

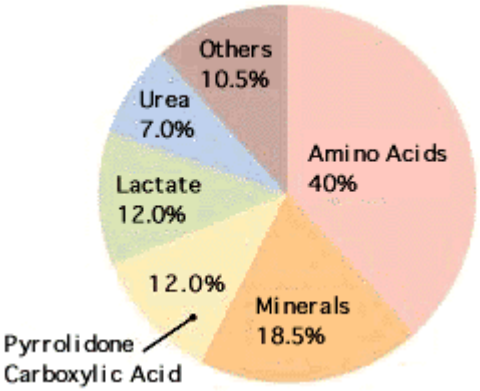


Εικόνα 5: Μοντέλο του τούβλου και της αμμοκονίας.

3.4.2 Φυσικός ενυδατικός παράγοντας NMF.

Το ποσό της υγρασίας στην κεράτινη στιβάδα εξαρτάται από τα φυσικώς απαντώμενα λιπίδια και τις ενδοκυττάριες υδατοδιαλυτές ουσίες που ονομάζονται

φυσικοί ενυδατικοί παράγοντες (natural moisturizing factors). Ο φυσικός ενυδατικός παράγοντας παίζει ένα ρόλο κλειδί στην διατήρηση της ισορροπίας της υγρασίας του δέρματος. Αποτελείται από περίπου 20 διαφορετικά συστατικά, κυρίως από αμινοξέα, PCA (πυρολιδονο καρβοξυλικό οξύ), υαλουρονικό οξύ, άλατα του γαλακτικού οξέος,



Εικόνα 6: Σύσταση του NMF

3.4.3 Όξινος μανδύας (acid mantle).

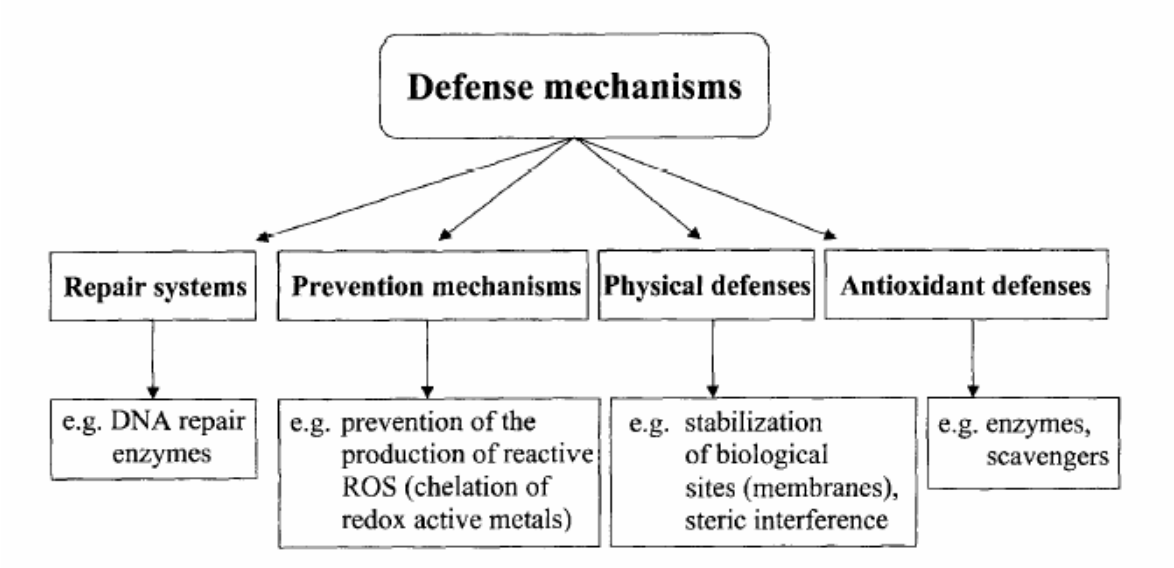
Ο όξινος μανδύας είναι ο συνδυασμός σμήγματος και ιδρώτα πάνω στην επιφάνεια του δέρματος και προστατεύει το δέρμα και το καθιστά λιγότερο ευάλωτο στην καταστροφή και στην επίθεση περιβαλλοντικών παραγόντων όπως είναι ο ήλιος και ο αέρας. Ο μανδύας έχει επίσης ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες και οξειδώνεται ο ίδιος για να προστατεύσει το δέρμα από την οξείδωση.

Το κανονικό δέρμα είναι οξύ με το pH του να κυμαίνεται από 4,2 έως 5,6. Ποικίλει από το ένα μέρος του σώματος στο άλλο και, γενικά, το pH του δέρματος του άνδρα είναι μικρότερο (οξύτερο) από αυτό του δέρματος της γυναίκας. Ο όξινος μανδύας αναστέλλει την ανάπτυξη ξένων βακτηρίων και μυκήτων και το δέρμα παραμένει υγιέστερο.

3.4.4 Το αμυντικό αντιοξειδωτικό σύστημα του δέρματος

Με σκοπό αντιμετωπίσει την υπερβολική και συνεχόμενη έκκριση βλαβερών αντιδρώντων μεταβολιτών, το δέρμα ανέπτυξε πολυάριθμές γραμμές άμυνας

(Schalbreuter KU, Wood JM., 1989; Shindo et al., 1993; Lopez-Torres et al., 1994). Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται ποικίλοι μηχανισμοί όπως φαίνεται στο Σχήμα 2. Εφόσον το δέρμα δεν μπορεί να ελέγξει την εξωγενή έκθεση σε χημικά ενεργά είδη, μπορεί να περιορίσει την παραγωγή των ενδογενών πηγών. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μεταβάλλοντας τη δραστηριότητα ενζύμων που έμμεσα παράγουν μεταβολικά παράγωγα του οξυγόνου (για παράδειγμα, τη ρύθμιση του ενζύμου οξειδάση της ξανθίνης).



Πηγή: Kohen R., 1999

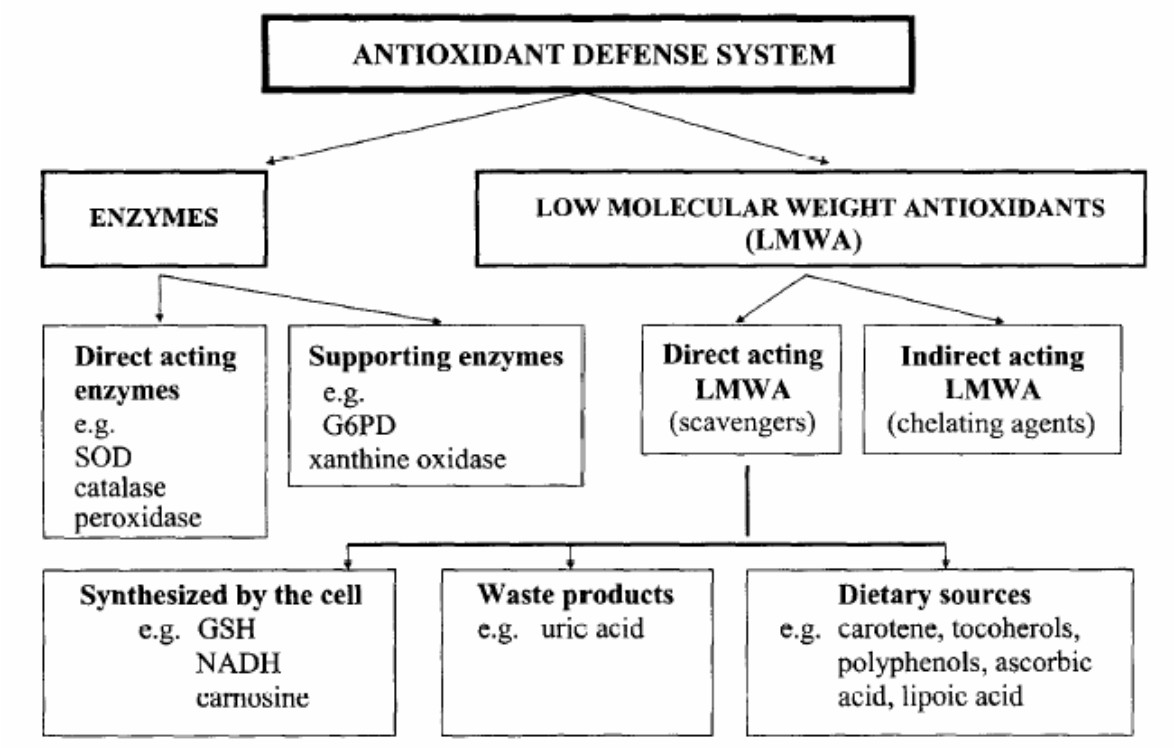
Σχήμα 2: Γενικοί αμυντικοί μηχανισμοί ενάντια στο οξειδωτικό στρες.

Ένας βασικός μηχανισμός που χρησιμοποιείται από το δέρμα για να αντιμετωπίσει την οξειδωτική καταστροφή, με τα συστατικά που διαθέτει, είναι το σύστημα επιδιόρθωσης. Το δέρμα, όπως και άλλοι ιστοί, διαθέτει ένα αποτελεσματικό σύστημα επιδιόρθωσης το οποίο αποτελείται από ένζυμα και μικρά μόρια (Beckman KB, Ames BN., 1997; Ames et al., 1993; Lopez-Torres et al., 1994; Shigenaga MK. Ames BN., 1991). Το ένζυμο επιδιόρθωσης του DNA μπορεί να αναγνωρίσει ένα οξειδωμένο ανάλογο του DNA (για παράδειγμα, την 8-υδροξυ-2-δεοξυγουανοσίνη, γλυκόλες της θυμίνης, καθώς και μη πουρινικές και μη πυριμιδινικές περιοχές [AP]), να το απομακρύνει, και να ενσωματώσει μια μη κατεστραμμένη βάση (Krokan et al., 1997). Άλλοι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν μόρια τα οποία μπορούν να δωρίσουν άτομα υδρογόνου στα μόρια τα

οποία είχαν υποστεί επίθεση από χημικά ενεργές ρίζες. Το δέρμα μπορεί επίσης να προστατεύσει τα συστατικά του μέσω μικρών μορίων που προσδίδουν ενισχυμένη σταθερότητα στις βιολογικές μεμβράνες ή μέσω στερυλικής παρεμβολής που προλαμβάνει την προσέγγιση των βιολογικών στόχων από τους ενεργούς μεταβολίτες. Ωστόσο, το πιο σημαντικό αμυντικό σύστημα είναι το αντιοξειδωτικό σύστημα (Rieger MM, Pains M., 1993; Kohen et al., 1997; Shindo et al., 1993; Harman D., 1997). Το σύστημά αυτό κατασκευάστηκε κατά τη διάρκεια της εξελικτικής πορείας ως μια απάντηση στις αυξημένες συγκεντρώσεις οξυγόνου, και σχεδιάστηκε έτσι ώστε να αλληλεπιδρά απευθείας με τα ROS με σκοπό να αναχαιτίσει την προσέγγιση και επίθεση τους στις βιολογικές περιοχές. Το αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε δύο κυρίως ομάδες: την ομάδα των ενζύμων ή μεγάλου μοριακού βάρους αντιοξειδωτικά, και την μη ενζυμική ομάδα ή τα αντιοξειδωτικά μικρού μοριακού βάρους (LMWA) (Σχήμα 3) (Kohen et al., 1997; Halliwell B, Gutteridge JMC., 1989).

Τα αντιοξειδωτικά ένζυμα αποτελούν ένα περιορισμένο αριθμό πρωτεϊνών (Kohen et al., 1997; Halliwell B, Gutteridge JMC., 1989). Στην ομάδα αυτή συγκαταλέγονται τα ένζυμα υπεροξειδάση της δισμουτάσης, καταλάση, υπεροξειδάση και κάποια επικουρικά ένζυμα όπως η δευδρογενάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης και η ρεδουκτάση της γλουταθειόνης. Τα ενζυμικά αντιοξειδωτικά προστατεύουν τα κύτταρα επιταχύνοντας ενζυμικά βιοχημικές αντιδράσεις. Ο ρόλος της ομάδας αυτής στην γήρανση του δέρματος και σε διάφορες ασθένειες του δέρματος έχει ανασκοπηθεί διεξοδικά στο παρελθόν (Miyachi YJ., 1995; Stohs SJ., 1995).

Ωστόσο, ο ρόλος της ομάδας των LMWA δεν έχει καλυφθεί με επάρκεια, και υπάρχουν πολλές αντικρουόμενες αναφορές που αφορούν το ρόλο των LMWA σε παθολογικές διαταραχές και στην διαδικασία της γήρανσης. Η ομάδα των LMWA περικλείει ένα μεγάλο αριθμό στοιχείων τα οποία είναι ικανά να παρεμποδίζουν την οξειδωτική καταστροφή μέσω άμεσων ή έμμεσων αλληλεπιδράσεων τους με τα ROS. Ενώ οι έμμεσοι μηχανισμοί σχετίζονται με το σχηματισμό χηλικών ενώσεων με τα μεταβατικά μέταλλα εμποδίζοντας τη συμμετοχή τους στην αντίδραση Haber-Weiss στην οποία μεσολαβούν μέταλλα (Rigo et al., 1977), τα άμεσα δρώντα μόρια διαθέτουν ένα κοινό χημικό χαρακτηριστικό γνώρισμα το οποίο τους επιτρέπει να δωρίζουν ένα ηλεκτρόνιο σε μια ρίζα οξυγόνου.



Πηγή: Kohen R., 1999

Σχήμα 3: Το αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα του κυττάρου

Με τον τρόπο αυτό, μπορούν να αναχαιτίζουν τις ρίζες και να αποτρέπουν την επίθεσή τους σε βιολογικούς στόχους. Παρότι οι μηχανισμοί καθαρισμού μπορούν να ενεργοποιηθούν μόνο εφόσον η συγκέντρωση των αναχαιτιστών είναι ιδιαίτερα υψηλή ώστε να μπορούν συναγωνιστούν με τα επιβλαβή στοιχεία για τους βιολογικούς στόχους, προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα στο αμυντικό σύστημα της ομάδας των ενζύμων (Kohen et al., 1997). Στα μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά περιλαμβάνεται το ασκορβικό οξύ, η α-τοκοφερόλη, η ρετινόλη, το β-καροτένιο, και η γλουταθειόνη. Τα αντιοξειδωτικά αυτά μπορεί επίσης να είναι λιπόφιλα ή υδρόφιλα, και δρουν εκκαθαρίζοντας τις ελεύθερες ρίζες, διατηρώντας την ενδοκυττάρια οξειδωαναγωγική ομοιόσταση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^{Ο}

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Είδαμε ότι η γήρανση αποτελεί μια πολυπαραγοντική νόσο η οποία οφείλεται σε δύο κυρίως παράγοντες, το γενετικό προγραμματισμό και τις περιβαλλοντικές συνθήκες, οι οποίοι παρουσιάζουν μια πολύπλοκη σχέση αλληλεξάρτησης και αλληλεπίδρασης, μεταξύ τους. Είναι φανερό λοπόν, ότι η επιστημονική κοινότητα για να ανταπεξέλθει στο αίτημα της εποχής, την επιβράδυνση της γήρανσης, μπορεί να προσανατολίσει το σχέδιο παρέμβασής της σε δύο κατευθύνσεις. Η πρώτη κατεύθυνση αφορά τον γονιδιακό έλεγχο της γήρανσης και άπτεται στον τομέα της μοριακής γενετικής, ενώ η δεύτερη αφορά τον έλεγχο ή την αναχαίτιση των επιβλαβών περιβαλλοντικών επιδράσεων, που σχετίζονται με την ποιότητα και τις συνθήκες ζωής, την ποιότητα του περιβάλλοντος, την φυσική δραστηριότητα, και τις διατροφικές συνήθειες.

Για να σχεδιαστεί όμως ένα πρόγραμμα παρέμβασης, απαραίτητη αρχικά είναι η εκτίμηση της βιολογικής και εξωγενούς γήρανσης του δέρματος. Στη συνέχεια παραθέτονται οι σημαντικότερες μέθοδοι που διατίθενται για την αξιολόγηση της γήρανσης του δέρματος.

4.1 ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΡΥΤΙΔΕΣ

4.1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πολλές αναφορές έχουν περιγράψει μηχανικές μεθόδους χρήσιμες για την αξιολόγηση της μικρο-αρχιτεκτονικής της επιφάνειας του δέρματος, μέσω των οποίων μπορεί να αναλυθεί ποσοτικά η σοβαρότητα των ρυτίδων. Οι περισσότερες διαθέσιμες μέθοδοι απαιτούν μια δυσδιάστατη απεικόνιση/ομοίωμα του δέρματος να

προσηλυτίζεται για κάθε αντίγραφο, που με αυτό τον τρόπο αντανακλούν ένα έμμεσο τρόπο μέτρησης, σε αντιδιαστολή με τις τρισδιάστατες μεθόδους, που είναι άμεσες. Μολονότι υπάρχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα για κάθε μέθοδο, μέχρι στιγμής δεν έχει καθιερωθεί καμία τυποποιημένη μέθοδος που να αξιολογεί την σοβαρότητα των ρυτίδων, που διαμορφώνονται τόσο από χρονολογικές, όσο και από περιβαλλοντικές επιρροές. Παρότι στην Ιαπωνία, οι δυσδιάστατες μέθοδοι είναι οι πλέον δημοφιλέστερες, στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ, συνήθως χρησιμοποιούνται οι προφιλομετρικές μέθοδοι, ιδιαίτερα στο πεδίο των κοσμετολογικών επιστημών (S.Akazaki and G. Imokawa, 2000). Στη συνέχεια θα αναφερθούν οι σημαντικότερες προφιλομετρικές μέθοδοι που είναι διαθέσιμες για την αξιολόγηση της σοβαρότητας των ρυτίδων που παρουσιάζονται στο ανθρώπινο δέρμα.

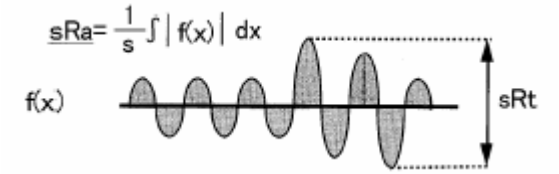
4.1.2 ΠΡΟΦΙΛΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η προφιλομετρική ανάλυση αποτελεί μια τεχνική ρουτίνας που χρησιμοποιείται στην τεχνολογία υλικών με σκοπό να προσδιοριστεί η μορφολογία της επιφάνειας υλικών ή η αντικανονικότητα σπασμένων ορίων. Οι καθιερωμένες μέθοδοι που αξιολογούν την τραχύτητα μιας επιφάνειας μετρούν απευθείας τις κοιλότητες και τις κορυφές των επιφανειών. Οι βασικότερες τεχνικές που μελετούν την μικρο-τοπογραφία της επιφάνειας της επιδερμίδας μπορούν να χωριστούν σε πέντε κατηγορίες: μηχανική, Laser, οπτική, μετάδοσης και παρεμβαλλόμενης παρυφής (S.Akazaki and G. Imokawa, 2000; D. Chappard et al., 2003).

I. Μηχανική προφιλομετρία

Η μέθοδος αυτή είναι μια κλασική μέθοδος κατά την οποία αξιολογείται η τραχύτητα της επιφάνειας, ενός δείγματος, που αποτελεί αντίγραφο του δέρματος, χρησιμοποιώντας την προφιλομετρία. Το πρώτο στάδιο, απαιτεί ως εξοπλισμό, μια ειδική μεταλλική βελόνα που σύρεται κατά μήκος της επιφάνειας του δείγματος. Οι κατακόρυφες κινήσεις κατά μήκος του δείγματος μεταβάλλουν τη διαφορά δυναμικού του εξερχόμενου σήματος, το οποίο στη συνέχεια ψηφιοποιείται και επιτρέπει την ανασυγκρότηση δυσδιάστατων προφίλ και επακόλουθα και

τρισδιάστατων ειδώλων (Makki and Agache, 1984; Fischer et al., 1999; Zahouani et al., 1985; Makki et al., 1979; Thwaite EG, 1978). Εφόσον ένας μεμονωμένος ανιχνευτής παρέχει μόνο γραμμικά δεδομένα μιας διάστασης, απαιτούνται αρκετοί ανιχνευτές ώστε να εξασφαλιστούν δεδομένα σε δύο- ή τρεις-διαστάσεις, απαιτώντας κατά προσέγγιση χρονική διάρκεια ενός λεπτού ανά ανίχνευση. Αυτή η μέθοδος εξασφαλίζει πολλές παραμέτρους που δίνουν μια σαφή εικόνα για τα χαρακτηριστικά ποικίλων επιφανειών. Στην Εικόνα 1 (φαίνονται οι δύο ουσιαστικότερες παράμετροι sRt και sRa) που προσδιορίζονται με τη μέθοδο αυτή. Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται για την αντιγραφή της επιφάνειας του δέρματος είναι τυπικά υλικά, οδοντικής αποτύπωσης, που αποτελούνται από υδρόφιλη βινυλική πολυσιλοξάνη με ένα καταλύτη όπως είναι ο «EXAFINE» (GC Corp., Tokyo, Japan) ή ο «Silflo» (Flexico, UK). Τα αντιδραστήρια αυτά επίσης χρησιμοποιούνται και σε άλλες μεθόδους που θα αναφερθούν στη συνέχεια και αποτελούν χρήσιμα υλικά για την αντιγραφή και διατήρηση της διαμόρφωσης της επιφάνειας του δέρματος.



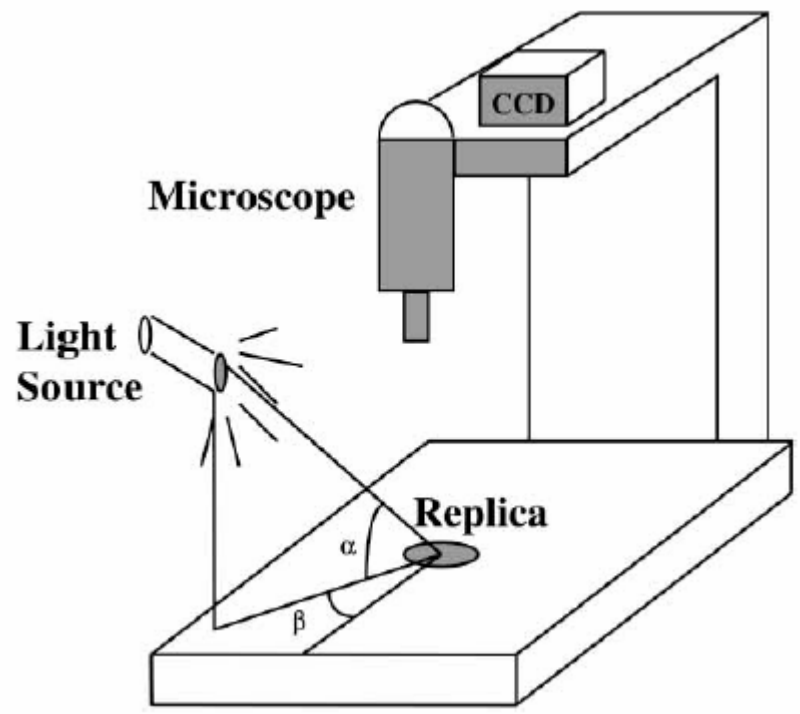
sRt: Μακρύτερη απόσταση μεταξύ
κορυφής και κατώτερου σημείου → Βάθος
sRa: Μέσος όρος ανομοιόμορφης περιοχής → Πλάτος

Πηγή: S.Akazaki and G. Imokawa, 2000

Εικόνα 1: Οι παράμετροι τραχύτητας sRt και sRa. Η παράμετρος sRt είναι η μέγιστη απόσταση ανάμεσα στην κορυφή και το κατώτερο σημείου του προφίλ. Η παράμετρος sRa είναι η πιο χρήσιμη παράμετρος ταχύτητας παγκοσμίως. Για να υπολογιστεί, δημιουργείται μία μέση γραμμή που περνά μέσα από το κέντρο του προφίλ και στη συνέχεια προσδιορίζεται η περιοχή που βρίσκεται κάτω ή πάνω από την γραμμή αυτή.

ΙΙ. Οπτική μέτρηση του προφίλ του δέρματος

Η μέθοδος αυτή στηρίζεται στην ανίχνευση του φωτός που ανακλάται, από τις κοιλότητες και τις κορυφές των ρυτίδων (Εικ.2) (Fischer TW et al. 1999; Grove GL et al., 1989; Fielder et al., 1995).



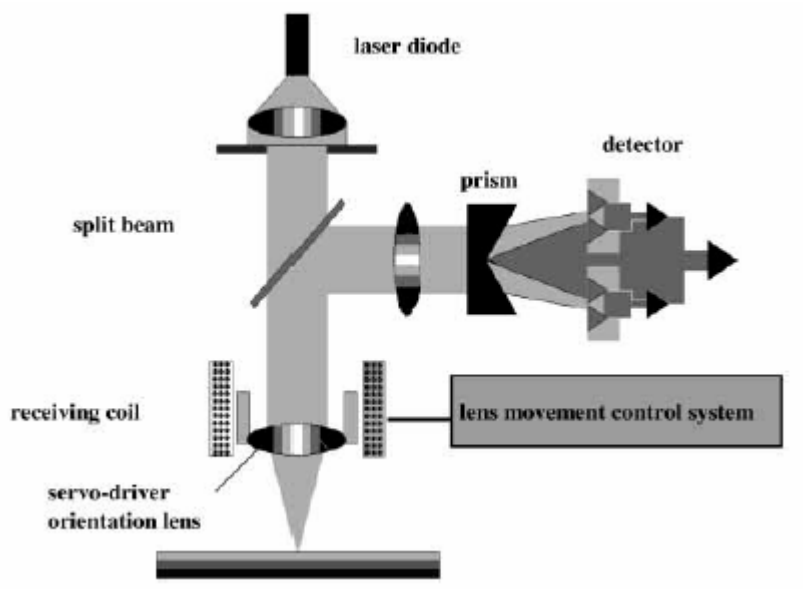
Πηγή: J. M. Lagarde et al., 2001

Εικόνα 2: Συσκευή της οπτικής προφιλομετρίας

III. Ανάλυση ανίχνευσης με Laser

Μέχρι τη δεκαετία του 1980, είχαν αναπτυχθεί πολλές μέθοδοι ανίχνευσης με Laser (J. Efsen et al., 1995; S. Jasper et al., 1999). Η μέτρηση του προφίλ του δέρματος με το Laser είναι μια οπτική μέθοδος που βασίζεται στην ενίσχυση και αντανάκλαση του φωτός που παράγεται από το αντίγραφο του δέρματος, παράμετροι που εξαρτώνται από την τοπογραφία του. Η μέθοδος περιλαμβάνει τρεις διαφορετικές τεχνικές. Η πρώτη χρησιμοποιεί δυναμική εστίαση (Εικ.3), κατά την οποία, η ακτινοβολία του Laser, εστιάζει μόνιμα πάνω στο δείγμα. Το ύψος ενός σημείου της επιφάνειας, συμπεραίνεται από τη θέση του κινητού φακού (Fischer TW et al. 1999; Couturaud et al.; Courteville et al., 1998).

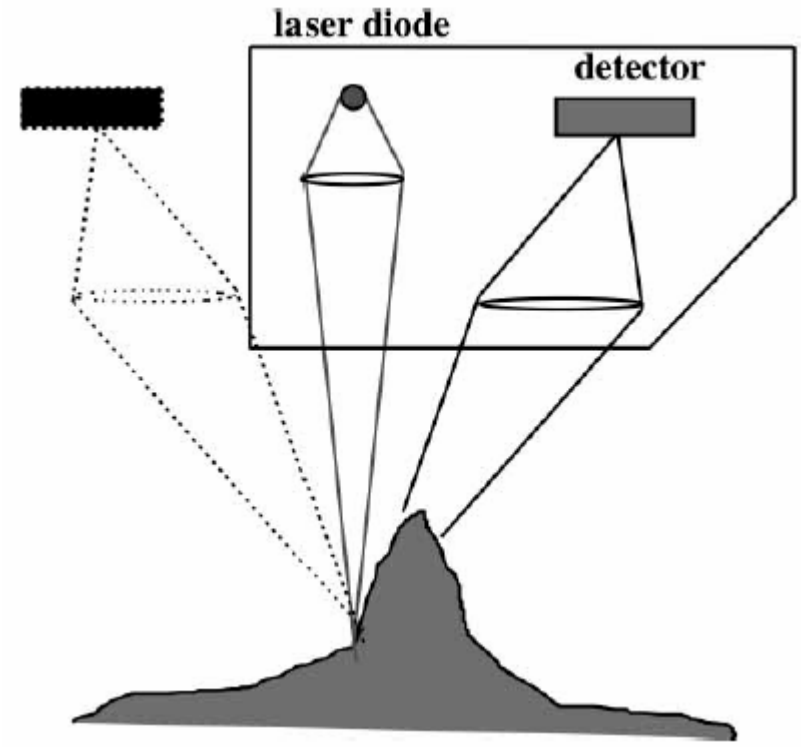
Οι άλλες δύο τεχνικές βασίζονται στην θεωρία της τριγωνικότητας (Εικ.4).



Πηγή: J. M. Lagarde et al., 2001

Εικόνα 3: Αρχή μέτρησης της επιφάνειας με Laser: δυναμική εστίαση

Υπάρχει η δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί, είτε μονή είτε διπλή τριγωνικότητα, παρόλα αυτά, η αρχή της μεθόδου παραμένει η ίδια. Εφόσον οι κορυφές του δείγματος ποικίλουν, η θέση του στίγματος του φωτός, που αντανακλά στον ανιχνευτή, επίσης ποικίλει. Αυτό επιτρέπει τον καθορισμό του ύψους του δείγματος στο συγκεκριμένο σημείο. Με συνδυασμό και των τριών διαθέσιμων τεχνικών, η επιφάνεια του δείγματος ανιχνεύεται μέσω μιας επιτραπέζιας συσκευής, που κινείται μηχανικά κατά μήκος των κατευθύνσεων X και Ψ. Η διαδικασία αυτή εξασφαλίζει τρισδιάστατη ανάλυση της επιφάνειας (Nita et al., 1998; Assoul et al., 1994, S.Akazaki and G. Imokawa, 2000). Εξαιτίας της έλλειψης άμεσης επαφής, μεταξύ της επιφάνειας και της εστίας φωτός, τα δεδομένα που προκύπτουν από την ανάλυση με Laser επηρεάζονται λιγότερο από παραμορφώσεις του αντίγραφου και παρέχουν αξιοσημείωτα βελτιωμένη ανάλυση. Πλέον είναι διαθέσιμα εξελιγμένα συστήματα, που μας επιτρέπουν τη σάρωση επιφανειών με μεγάλες ταχύτητες και μέτρηση της επιφάνειας του δέρματος in vivo. Οι αναλύσεις αυτές μπορούν να συνδυαστούν με τρισδιάστατα λογισμικά μετατροπής (S. Jasper et al. 1999).

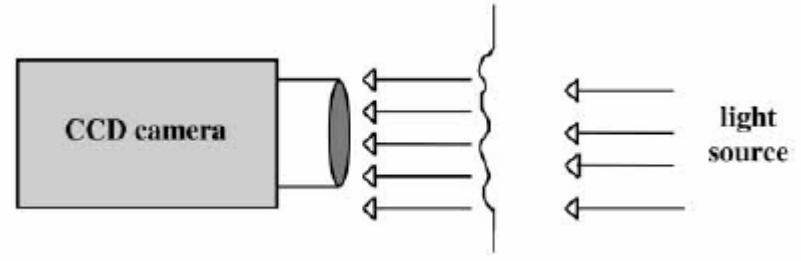


Πηγή: J. M. Lagarde et al., 2001

Εικόνα 4: Μέτρηση της επιφάνειας με Laser: Laser διπλής τριγωνικότητας.

IV. Προφιλομέτρηση μετάδοσης

Η μέθοδος αυτή είναι μία από τις πιο πρόσφατες τεχνικές (Εικ.5). Αξιολογεί την μεταβλητότητα της απορροφητικότητας, που σχετίζεται με τη διαφάνεια και κατ' επέκταση την πυκνότητα/το πάχος του δείγματος αντιγραφής (απευθείας εφαρμογή του νόμου των Beer-Lambert) (Fischer TW et al. 1999; De Paepe et al.).



Πηγή: J. M. Lagarde et al., 2001

Εικόνα 5: Αρχή της προφιλόμετρησης μετάδοσης

V. Προφιλομέτρηση παρεμβαλλόμενης παρυφής

Η τεχνική αυτή συνιστάται στον υπολογισμό μίας φάσης του ειδώλου, που προκύπτει από την παρεμβολή μιας εσωτερικής παρυφής στη εικόνα προβολής. Η φάση αυτή του ειδώλου μας δίνει τη δυνατότητα μέτρησης του ύψους κάθε σημείου (Eigensee et al., 1999; Jaspers et al., 1999; Altmeyer et al., 1995; Zahouani et al.).

Συγκρίνοντας τις παραπάνω τεχνικές, διαπιστώνεται (Πίνακας 1) ότι διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό σχετικά με το χρόνο που απαιτείται για την κάθε μέτρηση, την ακρίβεια και την ευκολία στη χρήση (Fischer TW et al. 1999; Xie Y and Mignot J. 1993; Mathia et al., 1995)

Πίνακας 1: Σύγκριση της απόδοσης διαφόρων τεχνικών για την in-vitro μέτρηση της τοπογραφίας του δέρματος

Method	Accuracy (mm)	Number of points	Acquisition time (min)	Sample geometry	Special functions/limits
Optical	10.10^{-3}	10^5	<1	Random surfaces, complex shapes	Objects that are soft, fragile or liquid, high temperatures, real time
Mechanical	$<10^{-3}$	10^3	8	Regular objects	Solid objects
Laser	10^{-5}	10^5	10–30	Almost regular objects, shapes	Objects that are soft, fragile or liquid, high temperatures
Transparency	10.10^{-3}	10^5	<1	Small plane areas of 1 cm^2	Very shallow depth of field (500 μm)
Interferometry by interference fringe projection	5.10^{-3}	10^6	1	From 5×4 mm^2 to 35×27 mm^2	Shallow depth of field (1 mm)

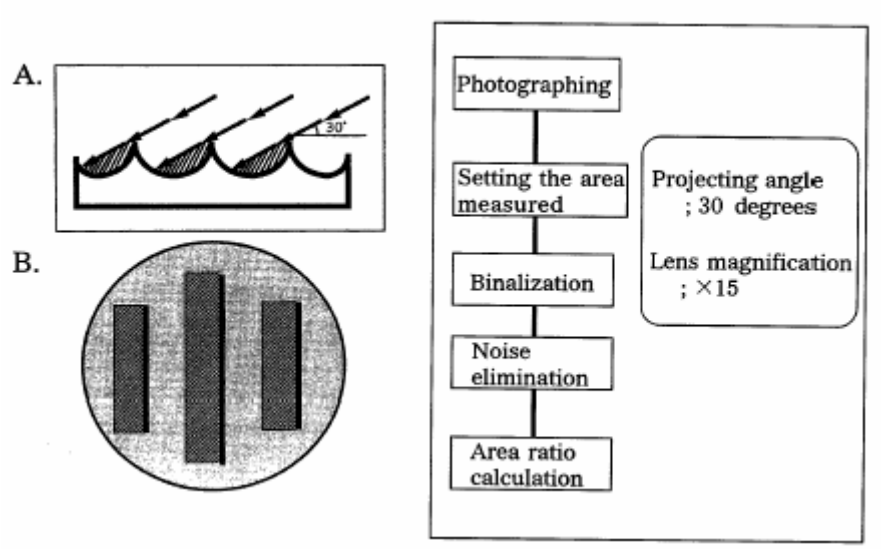
Πηγή: J. M. Lagarde et al., 2001

4.1.3 ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

I. Ανάλυση ειδώλου

Με αυτή τη μέθοδο, τα δείγματα αντιγραφής, φωτίζονται απευθείας υπό συγκεκριμένη γωνία σε σχέση με την επιφάνεια του αντίγραφου, και κατά αυτό τον τρόπο, η σκίαση που προκύπτει, αντικατοπτρίζει την μορφολογία της επιφάνειας. Δεδομένα για την επιφάνεια του δέρματος μπορούν να απεικονιστούν απευθείας στον Z-άξονα από την φωτοσκιασμένη περιοχή (Corcuff et al., 1985; J.G. Corcuff

and J.L. Leveque, 1995; J.G. Camarasa et al., 1997). Με τη μέθοδο αυτή, το σκιασμένο υπόδειγμα φωτογραφίζεται από μια κάμερα, και στη συνέχεια το είδωλο επεξεργάζεται ψηφιακά, ώστε να είναι δυνατός ο υπολογισμός των απαραίτητων παραμέτρων (Εικ.6).

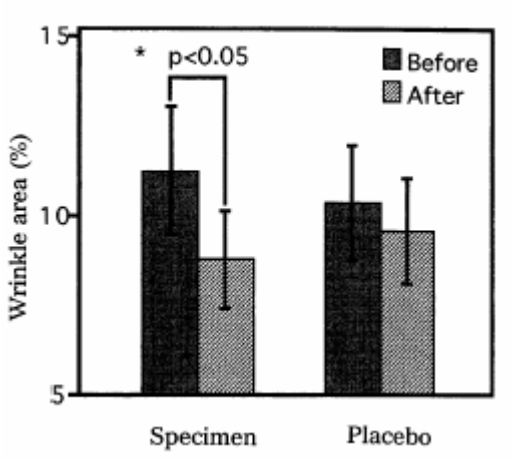


Πηγή: S.Akazaki and G. Imokawa, 2000

Εικόνα 6: Γωνία φωτισμού στο αντίγραφο του δέρματος και εικόνα του σκιασμένου υποδείγματος. Η εικόνα της σκίασης στο Β φωτογραφήθηκε, επεξεργάστηκε και υπολογίστηκε η αναλογία της σκιασμένης περιοχής.

Σε πολλές περιπτώσεις, η γωνία φωτισμού που χρησιμοποιείται είναι μια σχετικά οξεία γωνία, περίπου 30 μοιρών, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις η γωνία κυμαίνεται από 26 έως 38 μοίρες, στις διάφορες περιοχές μέτρησης, παράμετρος που καθορίζεται από το βάθος της ρυτίδας (P. Corcuff et al., 1987). Το αντίγραφο λαμβάνεται από μια επιλεγμένη κυκλική περιοχή, και ένα περιορισμένο τμήμα αυτής, στη συνέχεια φωτογραφίζεται από μια TV κάμερα όπως είναι η CCD. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί απευθείας ή μέσω ενός στερεοσκοπικού μικροσκοπίου, που δίνει τη δυνατότητα μεγέθυνσης της καταγραφής συνήθως κατά 20 με 30 φορές, μέσω μιας οθόνης 14 ιντσών. Ένα πειραματικό παράδειγμα της τεχνικής αυτής είναι αυτό που ακολουθεί (O. Urushibata et al., 1995). Σε μια πειραματική δοκιμή αξιολογήθηκε η δραστικότητα μιας προπαρασκευασμένης αλοιφής, που περιείχε ένα συνθετικό σύμπλεγμα ψευδοκεραμιδίου/γλυκερίνης, (18,6%) η οποία απλώθηκε στις γωνίες των ματιών 41 υγιών γυναικών (μέσος όρος ηλικίας 36,4). Η ανάλυση, με τη μέθοδο αυτή, έδειξε ότι η σοβαρότητα των πτυχώσεων των ρυτίδων είχε μειωθεί

σημαντικά μετά από επάλειψη της αλοιφής στην περιοχή για 7 συνεχόμενες ημέρες. Η αναλογία των πτυχώσεων των ρυτίδων της σκιαγραφημένης περιοχής, προς την ολική έκταση της φωτογραφημένης περιοχής, προσδιορίστηκε από ένα δείκτη των ρυτίδων, ο οποίος υπέδειξε αξιοσημείωτη βελτίωση (Εικ.7).



Πηγή: S.Akazaki and G. Imokawa, 2000

Εικόνα 7: Περιοχή ρυτίδων % (αναλογία σκιασμένης περιοχής) που λαμβανόμενη μέσω της ανάλυσης της εικόνας. Τα δεδομένα δείχνουν μέσες τιμές πριν και μετά την εφαρμογή αλοιφής, που περιείχε ένα συνθετικό σύμπλεγμα ψευδοκεραμιδίου / γλυκερίνης, και εικονικής αλοιφής.

ΙΙ. Ανάλυση γκρι επιπέδου

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται κυρίως για την ανάλυση των λεπτών γραμμών της επιφάνειας του δέρματος, παρά των ρυτίδων. Συχνά, κατά τη διάρκεια της μεθόδου χρησιμοποιούνται ημιδιαφανή αντίγραφα, καθώς το σύστημα φωτισμού παρέχει σκοτεινές και φωτεινές απεικονίσεις των κυρτών και κοίλων τμημάτων, αντίστοιχα. Στη συνέχεια διαιρείται η οθόνη προβολής σε πολύ μικρά κομμάτια, και συνεπώς μπορεί να μετρηθεί η φωτεινότητα της επιφάνειας κάθε τμήματος σε οποιαδήποτε απόχρωση επιθυμούμε (G.L. Grove et al., 1989).

Αυτού του είδους οι δισδιάστατες μέθοδοι είναι απλές, εύχρηστες, δίνουν ποσοτικά αποτελέσματα και κατά τα φαινόμενα είναι αποτελεσματικές. Πολλές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί έχουν χρησιμοποιήσει αυτού του είδους τις μεθόδους (Corcuff et al., 1985; Corcuff and J.L. Leveque, 1995; J.G. Camarasa et al., 1997; P. Corcuff et al., 1987). Ωστόσο, παρουσιάζουν συγκεκριμένες ατέλειες που οφείλονται στο γεγονός ότι οι τρισδιάστατες απεικονίσεις προέρχονται από την εξέλιξη των δύο

διαστάσεων εικόνων σκίασης. Επιπρόσθετα, η διακύμανση ή ανομοιογένεια του φωτός μεταξύ των δειγμάτων μπορεί να γίνει πολύ μεγάλη στις δυαδικές και γκρι επιφάνειες. Όταν μεγάλες ρυτίδες γειτνιάζουν με μικρές ρυτίδες, το πιο πιθανό είναι η σκίαση των μικρών ρυτίδων να επικαλυφθεί (G.E. Pierad and C. Pierad-Franchimont, 1996).

4.1.4 ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΑΡΩΣΗΣ ΜΕ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΟ

Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την ποιοτική προσέγγιση της τοπογραφίας της επιφάνειας και χρησιμοποιείται ευρύτατα στον βιομηχανικό κόσμο και σε βιολογικές μελέτες. Ωστόσο, η μέθοδος αποτελεί μόνο μια μορφολογική προσέγγιση της τραχύτητας του δέρματος. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, αρκετοί συγγραφείς προσπάθησαν να προσδιορίσουν την τραχύτητα της επιφάνειας του δέρματος χρησιμοποιώντας την ανάλυση ειδώλου (E.E. Underwood and K. Banerji , 1983; J.C. Russ, 1994). Όταν ένα αντικείμενο έχει ομοιογενή σύνθεση, η εικόνα της επιφάνειάς του είναι γνωστό ότι σχετίζεται ευθέως ανάλογα με το πραγματικό ανάγλυφο της επιφάνειάς του (S. Blacher et al., 1997). Συνεπώς, η μελέτη της υφής ενός ειδώλου μπορεί να προσδώσει ποιοτικά δεδομένα που συνδέονται άμεσα με το ανάγλυφο. Στην τεχνική αυτή, αρχικά παράγεται ένα αντίγραφο του δέρματος και στη συνέχεια σαρώνεται η επιφάνειά του με τη βοήθεια ηλεκτρονικού μικροσκοπίου (A.M. Thielemann et al., 1990; R. Murphy et al., 1991). Το μήκος και το πλάτος κάθε ρυτίδας προσδιορίζεται μετρώντας τις αποστάσεις στο ομοίωμα.

4.1.5 ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΝΕΣΤΙΑΚΩΝ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΩΝ

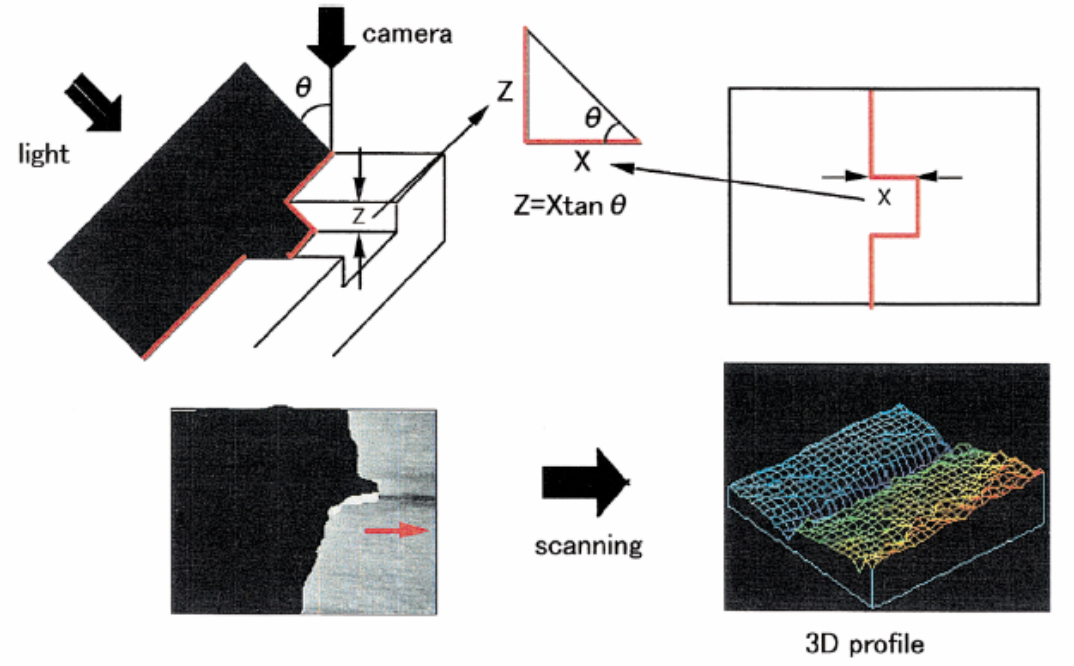
Με τη μέθοδο αυτή αξιολογείται η μορφή της επιφάνειας του δέρματος, παράγοντας ένα ομοίωμα του δέρματος το οποίο σαρώνεται με τη βοήθεια συνεστιακών μικροσκοπίων (J. Kim et al., 1991). Χαρακτηριστικές πληροφορίες μπορούν να αξιολογηθούν ρυθμίζοντας την εστίαση του φακού προς την κατεύθυνση του βάθους. Αυτή η μέθοδος είναι αρκετά περίπλοκη στην εφαρμογής της και η ποσότητα των πληροφοριών που παρέχει δεν είναι ικανοποιητική. Έχει αναφερθεί ότι οι πληροφορίες για το βάθος των ρυτίδων μπορούν επίσης να εξασφαλιστούν

ακολουθώντας την ίδια πορεία με τη χρήση οπτικού μικροσκοπίου (E. Takasu et al., 1996).

4.1.6 ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

I. Ανάλυση διακοπτόμενου φωτός

Εάν μια ακτίνα φωτός προσπέσει σε ένα αντικείμενο προς μέτρηση, η εικόνα που θα προβληθεί θα είναι ανάλογη με το σχήμα του αντικειμένου. Συνεπώς, σύμφωνα με τις αρχές της τριγωνομετρίας, εάν η πηγή φωτός φωτογραφηθεί από μια άλλη οπτική γωνία, το βάθος μπορεί να μετρηθεί σε μια δυσδιάστατη απεικόνιση (Εικ.8). Εάν η πηγή φωτός πραγματοποιεί σάρωση μέσω κίνησης ή περιστροφής, μπορεί να ληφθεί τρισδιάστατη εικόνα ολόκληρου του αντικειμένου. Σύμφωνα με την αρχή της μεθόδου, χρησιμοποιώντας ομοίωμα μπορεί να μετρηθεί ο όγκος, η περιοχή της επιφάνειας, το βάθος, το μήκος, το πλάτος και ο αριθμός των ρυτίδων (E. Takasu et al., 1996, K. Tsukahara et al., 1999). Τα αποτελέσματα που προκύπτουν έρχονται σε πλήρη συμφωνία με αυτά που λαμβάνονται μέσω παρατήρησης με γυμνό μάτι.

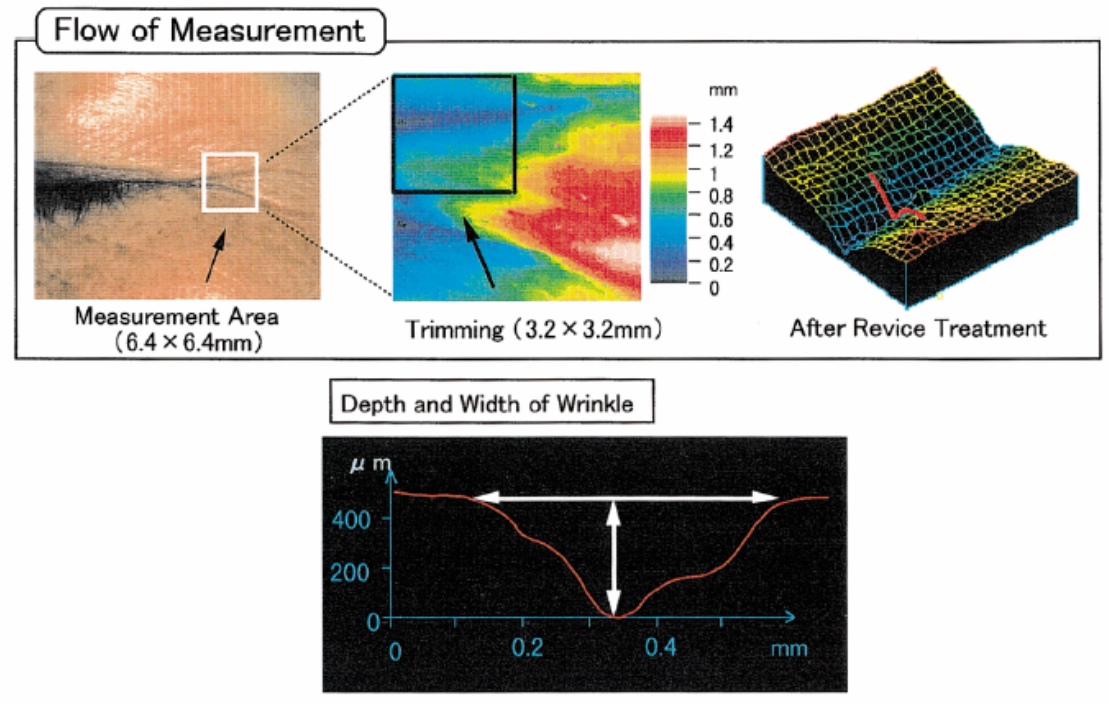


Πηγή: S.Akazaki and G. Imokawa, 2000

Εικόνα 8: Αρχή της ανάλυσης διακοπτόμενου φωτός που δείχνει την οπτική διαρρύθμιση για την μέτρηση του σχήματος των ρυτίδων.

Πρόσφατα, έγινε για πρώτη φορά, μια προσπάθεια να χρησιμοποιηθεί η μέθοδος αυτή in vivo με σκοπό να αξιολογηθεί απευθείας η επιφάνεια του δέρματος χωρίς τη χρήση ομοιωμάτων. Ένα παράδειγμα μιας τέτοιας μέτρησης που πραγματοποιήθηκε στις ρυτίδες του ματιού φαίνεται στην Εικόνα 9. Παρότι η μέθοδος αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για μετρήσεις in vivo, καταγράφονται στη συνέχεια ορισμένα προβλήματα σε ότι αφορά την αναπαραγωγή των αποτελεσμάτων της άμεσης αξιολόγησης της επιφάνειας του δέρματος:

- Η αιμορραγία που προκαλεί το φως στο δέρμα μπορεί να οφείλεται σε εσωτερική διασπορά του φωτός καθώς εισέρχεται στην επιφάνεια του δέρματος.
- Η αναλογία S/N μπορεί να αυξάνεται λόγω κίνησης του υποκειμένου ή από κραδασμούς.
- Οι αλλαγές στο χρώμα, όπως οι δυσχρωμίες του δέρματος, ιδιαίτερες μεταβολές στο χρώμα του δέρματος ή η ύπαρξη χνουδιού, μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της ανάλυσης.



Πηγή: S.Akazaki and G. Imokawa, 2000

Εικόνα 9: Τρισδιάστατη μέτρηση σχήματος, πλάτους και βάθους ρυτίδων με ανάλυση διακοπτόμενου φωτός. Στην ανάλυση αυτή χρησιμοποιήθηκε μία 46χρονη γυναίκα.

Έχει αναφερθεί ότι τα εργαστήρια των Syuichi Akazaki και Genji Imokawa έχουν τροποποιήσει κατάλληλα τα οπτικά συστήματα ώστε να αποφεύγονται τέτοια προβλήματα.

Επίσης, η χρήση ομοιωμάτων στις μεθόδους που αναφέρθηκαν ήδη, είναι δυνατό να εμφανίσουν τεχνικές δυσκολίες:

1. Υπάρχει πιθανότητα η επιφάνεια του δέρματος να παραμορφωθεί, εξαιτίας πίεσης κατά τη διάρκεια δειγματισμού.
2. Αναφέρεται επίσης, μια ασθενής διείσδυση των αντιδραστηρίων αντιγραφής σε τμήματα των ρυτίδων με μεγάλο βάθος.
3. Η κάμψη των δειγμάτων αντιγραφής τείνει να δημιουργεί δυσμορφίες.

Δεδομένων των τεχνικών προβλημάτων που αναφέρθηκαν, κρίνεται απαραίτητο να γίνει σύγκριση της έμμεσης μέτρησης μέσω των ομοιωμάτων (in vitro) και της άμεσης μέτρησης (in vivo).

II. Δικτυωτή προβολή ανάλυσης

Είναι μια μέθοδος που αναπτύχθηκε από την τρισδιάστατη ανάλυση των σχημάτων με τη μέθοδο του Moire's (R. Komatsubara and T. Yoshizawa , 1989). Το φως προσπίπτει με συγκεκριμένο τρόπο στην προς μέτρηση περιοχή της επιφάνειας του δέρματος, και στη συνέχεια η τρισδιάστατη μορφή αξιολογείται, για μια σύντομη χρονική περίοδο, από την παραμόρφωση του ειδώλου. Σε αυτή τη μέθοδο χρησιμοποιούνται συχνά υποδείγματα με ραβδώσεις, και έχει αναφερθεί ότι όταν σαρώνεται και αξιολογείται απευθείας η επιφάνεια της επιδερμίδας, η ανάλυση μπορεί να βελτιωθεί παραλλάσσοντας τη φάση των ραβδώσεων (Y. Kawaguchi et al., 1994). Ένα πρόβλημα που παρουσιάζει η μέθοδος αυτή είναι ότι η αναπαραγωγή των αποτελεσμάτων επηρεάζεται από κοινά αντίγραφα και τη θαμπάδα των ραβδώσεων σε μέρη με μεγάλη τραχύτητα.

4.1.7 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί αρκετές μέθοδοι για την αξιολόγηση της μικροκατασκευής της επιφάνειας του δέρματος. Η ανάλυση των μεθόδων αυτών έχει βελτιωθεί αξιοσημείωτα και μας δίνουν τη δυνατότητα να εντοπίζουμε ακόμη και πολύ μικρές διαφορές στην μορφή της επιφάνειας. Ήδη έχει δημοσιευθεί στην Ευρώπη, ένας οδηγός αξιολόγησης της τοπογραφίας του δέρματος (J.L. Leveque,1999). Εφόσον το ανθρώπινο μάτι απεικονίζει την επιφάνεια του δέρματος ως μια δισδιάστατη κατασκευή, είναι πολύ πιθανό οι αναλύσεις με δισδιάστατες μεθόδους να παρέχουν αποτελέσματα παρόμοια με αυτά που βλέπει το ανθρώπινο μάτι. Από την άλλη μεριά, οι τρισδιάστατες μέθοδοι, θεωρούνται ιδανικές μέθοδοι για τον υπολογισμό των απόλυτων διαστάσεων των ρυτίδων. Δεδομένου ότι οι μέθοδοι αυτές, ποικίλουν ως προς το χρόνο που απαιτούν και τη δυσκολία εφαρμογής τους, είναι σημαντική η επιλογή της καταλληλότερης μεθόδου. Εν κατακλείδι, λοιπόν οι μέθοδοι άμεσης αξιολόγησης της επιφάνειας του δέρματος θεωρούνται ως μέθοδοι πρώτης επιλογής.

4.2 ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

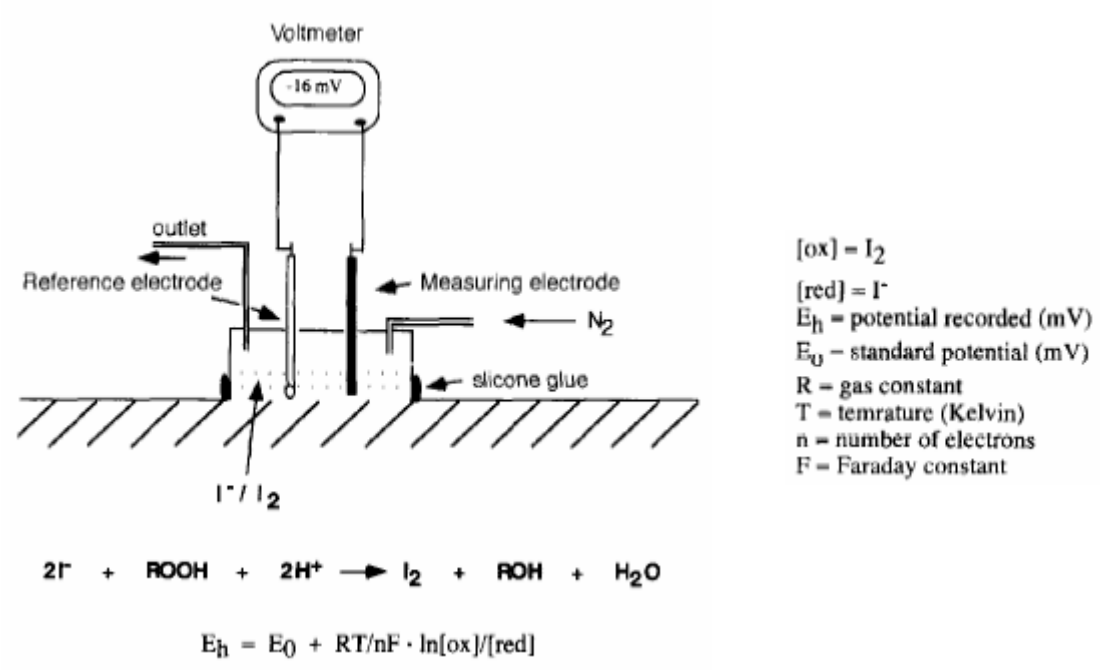
Το δέρμα αποτελεί το εξωτερικό περίβλημα του ανθρώπινου σώματος και την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού. Λόγω της άμεσης επαφής του με το εξωτερικό περιβάλλον, δέχεται καθημερινά πολυάριθμες επιθέσεις από εξωγενείς τοξικούς μεταβολίτες, οι οποίοι διεγείρουν συνεχώς την παραγωγή ελευθέρων ριζών και προκαλούν εξάντληση ή απευθείας καταστροφή του αντιοξειδωτικού αμυντικού συστήματος του δερματικού ιστού.

Στη συνέχεια αναφέρονται οι σημαντικότερες μέθοδοι που έχουν αναπτυχθεί για την αξιολόγηση του οξειδωτικού στρες. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό αυτό, είτε βασίζονται στην αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής άμυνας, είτε στην αξιολόγηση της οξειδωτικής καταστροφής του δέρματος.

4.2.1 Μη επεμβατική μέθοδος μέτρησης της οξειδωτικής κατάστασης του δέρματος

Εφόσον η επιφάνεια του δέρματος υπόκειται σε συνεχή έκκριση οξειδωτικών ουσιών, διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η οξειδωτική κατάσταση της επιφάνειας του δέρματος αντανακλά το βαθμό έκθεσής της στο οξειδωτικό στρες και το οποίο επηρεάζεται από τη γήρανση ή παθολογικά γεγονότα. Συνεπώς, η παράμετρος που υποδεικνύει την οξειδωτική κατάσταση του δέρματος θα πρέπει να είναι ένας δείκτης της κατάστασης του δέρματος, ο οποίος θα εκφράζει επιβλαβείς βιοχημικές πορείες και γήρανση. Ο R. Kohen επέλεξε να χρησιμοποιήσει τα επίπεδα των οργανικών υπεροξειδίων (υδροϋπεροξείδια των λιπιδίων και πρωτεϊνικά υπεροξείδια) ως δείκτες του οξειδωτικού στρες του δέρματος.

Για να προσδιορίσει, μη επεμβατικά, την παρουσία των οργανικών υπεροξειδίων στην επιφάνεια του δέρματος (στο επίπεδο της κεράτινης στοιβάδας), τροποποίησε τη μέθοδο ιονικού ιωδίου/ιωδίου (Kohen et al., 1997; Kohen R et al.; Ezra et al., 1996). Η μέθοδος αυτή έχει χρησιμοποιηθεί διεξοδικά, στα λίπη και τα έλαια, στον καθορισμό του αποκαλούμενου υπεροξειδικού αριθμού (Ezra et al., 1996). Κατά την αντίδραση αυτή το ιόν ιωδίου (I^-) αντιδρά με οργανικά υπεροξείδια για να αποδώσει ιώδιο (Εικ.10).



Πηγή: Kohen R., 1999

Εικόνα 10: Αξιολόγηση της οξειδωτικής κατάστασης του δέρματος με τη χρήση μη παρεμβατικής μεθόδου.

Στη συνέχεια, για τον προσδιορισμό των επιπέδων I_2 που παρήχθησαν, πραγματοποιείται μια ηλεκτροχημική διαδικασία. Ο R. Kohen και οι συνεργάτες του, σχεδιάσαν ένα δοχείο το οποίο να μπορεί να τοποθετηθεί στην επιφάνεια του δέρματος (ράχη αρουραίου, κοιλιά αρουραίου, ή ανθρώπινος καρπός) (Εικ.10). Στους ανθρώπους, το δοχείο προσκολλάται στο δέρμα χρησιμοποιώντας ένα κολλώδες φιλμ (Parafilm®), ενώ στη συνέχεια εισάγεται στο δοχείο ένα διάλυμα I^-/I_2 (0,18 M KI και 0,04 M I_2). Η μέτρηση πραγματοποιείται με ένα υαλοειδές ηλεκτρόδιο άνθρακα και ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς Ag/AgCl, που εισάγονται στο δοχείο, τα οποία προσδιορίζουν την αλλαγή ηλεκτρικής τάσης που προκαλείται από τις διαφοροποιήσεις στην συγκέντρωση του ηλεκτροχημικού ζεύγους. Το αρχικό αποτέλεσμα καταγράφεται και ακολουθεί επώαση για 30 λεπτά, κατά τη διάρκεια της οποίας πραγματοποιείται η αντίδραση, μεταξύ του ιονικού ιωδίου και των οργανικών υπεροξειδίων της επιφάνειας του δέρματος (Kohen et al., 1997; Kohen R et al.; Ezra et al., 1996). Η αύξηση της καταγραφόμενης ηλεκτρικής τάσης, μεταξύ των δύο μετρήσεων, είναι ανάλογη με την αύξηση στα επίπεδα ιωδίου που παρήχθησαν από την αντίδραση, μεταξύ ιονικού ιωδίου και οργανικού υπεροξειδίου στην επιφάνεια του δέρματος (λιπιδικών υδροξυπεροξειδίων). Η αύξηση της διαφοράς δυναμικού, οφείλεται στις αλλαγές συγκέντρωσης του ηλεκτροχημικού ζεύγους I^-/I_2, όπως φαίνεται και από την εξίσωση του Nernst (Εικ.10) (Shapiro HM., 1972). Σε περίπτωση που οι μετρήσεις αυτές δεν πραγματοποιούνται, κάτω από κατάλληλες θερμοδυναμικές συνθήκες, οι διαφορές της ηλεκτροχημικής τάσης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο για σκοπούς σύγκρισης.

Έχει βρεθεί ότι, 30 λεπτά επώασης του διαλύματος στην επιφάνεια του δέρματος, είναι ικανοποιητικός χρόνος για την πραγματοποίηση της αντίδρασης. Η αύξηση της ηλεκτρικής τάσης συσχετίζεται με τα επίπεδα των οργανικών υπεροξειδίων της επιδερμίδας, με άλλα λόγια, με την οξειδωτική κατάσταση του δέρματος. Παρότι η αντίδραση αυτή δεν είναι ειδική και πραγματοποιείται για ένα ευρύ φάσμα υπεροξειδίων, δεν καλύπτει όλα τα παράγωγα οργανικά υπεροξείδια, και δεν αποκλείει το γεγονός ότι, μπορεί να υπάρχουν παρόντα και άλλα οργανικά υπεροξείδια στην επιφάνεια του δέρματος, τα οποία δεν λαμβάνουν μέρος στην συγκεκριμένη αντίδραση.

4.2.2 Μη επεμβατικός προσδιορισμός των αντιοξειδωτικών μικρού μοριακού βάρους στο δέρμα

Το αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα του δέρματος συνιστάται από ένα πολύπλοκο δίκτυο αντιοξειδωτικών ουσιών. Το ευρύ φάσμα των αντιοξειδωτικών περιλαμβάνει πολυάριθμα ένζυμα που δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες, ένζυμα επιδιόρθωσης, αλλά και πολυάριθμα λιπόφιλα και υδρόφιλα LMWA τα οποία αναχαιτίζουν τα ROS και εμποδίζουν την καταστροφή θεμελιωδών κυτταρικών μορίων της επιδερμίδας.

Έχει βρεθεί ότι το δέρμα απελευθερώνει LMWA τα οποία δρουν απευθείας με τα ROS (εκκαθαριστές) από τα εξωτερικά στρώματα (κεράτινη στοιβάδα) σε ένα εξωτερικό διάλυμα (Kohen et al., 1997). Ο R. Kohen σχεδίασε ένα δοχείο (διαμέτρου 1 εκ.) το οποίο τοποθετείται στην επιφάνεια της επιδερμίδας (με τρόπο παρόμοιο με αυτό που περιγράφεται στην Εικόνα 3, και σχεδιάστηκε με σκοπό τον προσδιορισμό των οργανικών υπεροξειδίων της επιφάνειας του δέρματος (Kohen et al., 1997). Στο δοχείο εισάγεται ένα διάλυμα (phosphate-buffered saline pH 7.2) για μια περίοδο 30 λεπτών. Μετά τη επώαση, το διάλυμα αναλύεται με τη μέθοδο της κυκλικής βολταμετρίας ώστε να αξιολογηθεί το συνολικό προφίλ (τύπος και συγκέντρωση) των LMWA που εκκρίθηκαν από την ανώτερη στοιβάδα του δέρματος. Προκειμένου να παρεμποδιστεί η οξείδωση των εκκρινόμενων αναγωγικών ισοδύναμων, απομακρύνεται το οξυγόνο από το ρυθμιστικό διάλυμα, πριν από την τοποθέτηση του στην επιφάνεια της επιδερμίδας. Η απομάκρυνση του οξυγόνου επιτυγχάνεται αναδίδοντας φυσαλίδες καθαρού αζώτου 99,999%, για 20 λεπτά στο αποθεματικό ρυθμιστικό διάλυμα, καθώς και εκπλένοντας το διάλυμα έκκρισης στο δοχείο, κατά τη διάρκεια της μέτρησης.

Η μέθοδος της κυκλικής βολταμετρίας εντοπίζει δύο ομάδες LMWA που εκκρίνονται από το δέρμα με κορυφές τα 430±50 και 940±40 mV. Κάθε ομάδα μπορεί να αποτελείται από πολλά LMWA τα οποία καταλαμβάνουν κοντινές ή παρόμοιες κορυφές. Αξίζει να σημειωθεί ότι, ενώ κατά τον επεμβατικό προσδιορισμό εντοπίζονται τρεις διαφορετικές ομάδες LMWA, το δέρμα εκκρίνει μόνο δύο ομάδες αυτές, ενώ στερείται της τρίτης ομάδας (με κορυφή 1,040 mV). Αυτό που θα πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι ότι η έκκριση λαμβάνει χώρα πιθανότατα μόνο από την κεράτινη στοιβάδα, ενώ κατά τον επεμβατικό προσδιορισμό εξετάζονται και τα βαθύτερα στρώματα. Ο λόγος για τον οποίο το δέρμα εκκρίνει LMWA είναι

αδιευκρίνιστος. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η έκκριση των LMWA, αναπτύχθηκε από τον οργανισμό κατά την εξελικτική πορεία, όταν ακόμα το βιολογικό περίβλημα ήταν το νερό. Πιθανολογείται ότι η έκκριση αυτή, σε μια ελαφρώς υγρή ατμόσφαιρα, διαδραματίζει ένα φυσιολογικό ρόλο στην προστασία του δέρματος από οξειδωτικές επιθέσεις. Ένα ζήτημα το οποίο θα πρέπει να διερευνηθεί είναι η ικανότητα των οξειδωτικών να προκαλούν καταστροφή στο δέρμα, σε ξηρό περιβάλλον. Πιστεύεται ότι η αντίδραση, μεταξύ των οξειδωτικών και των συστατικών του δέρματος, μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο υπό την παρουσία υπολειμμάτων νερού. Σε ένα τέτοιο περιβάλλον το δέρμα μπορεί να απελευθερώσει LMWA, εξασφαλίζοντας κατ΄ επέκταση προστασία.

Παρατηρώντας την συγκέντρωση των LMWA φαίνεται ότι, τα δύο κύματα που προκύπτουν κατά την ανάλυση με κυκλική βολταμετρία, παρουσιάζουν σημαντικές αλλαγές ανάλογα με την ηλικία του εξεταζόμενου. Στον Πίνακα 2 φαίνεται ότι το δέρμα από την ράχη ηλικιωμένων αρουραίων εκκρίνει χαμηλότερα επίπεδα LMWA σε σύγκριση με το δέρμα νεαρών αρουραίων (Kohen et al., 1997). Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν το βασικό επιχείρημα της θεωρίας των ελευθέρων ριζών που υποστηρίζει ότι, με την πάροδο του χρόνου παρουσιάζεται αξιοσημείωτη μείωση των επιπέδων των αντιοξειδωτικών στους ιστούς, που οδηγεί σε σημαντική αύξηση και συσσώρευση των οξειδωμένων προϊόντων (Harman D., 1994; Sohal RS, Allen RG., 1990; Bekman KB, Ames BN., 1998). Παρόλα αυτά, δεν έχει διευκρινιστεί εάν η μείωση της έκκρισης, οφείλεται όντως σε υποβιβασμό τους ή σε φυσιολογικές αλλαγές της δομής και των μηχανισμών έκκρισης του δέρματος σε προχωρημένη ηλικία.

Πίνακας 2: Τα ανοδικά ρεύματα δύο ανοδικών κυμάτων που ανιχνεύθηκε στο δοχείο που τοποθετήθηκε στο δέρμα της πλάτης νεαρών και ηλικιωμένων ποντικών.

Age (months)	*Anodic current (μA) of the first anodic wave at peak potential of 430 ± 50 mV*	*Anodic current (μA) of the first anodic wave at peak potential of 940 ± 40 mV*
2	0.9 ± 0.04	5.5 ± 0.01
15	0.74 ± 0.08	4.2 ± 0.02

Πηγή: Kohen R., 1999

Το δοχείο τοποθετήθηκε στο δέρμα της πλάτης ξυρισμένων ποντικιών για 30 λεπτά. Το εξαγόμενο διάλυμα (PBS, pH 7.2) αξιολογήθηκε από το κυκλικό βολτάμετρο όπως περιγράφηκε στο κείμενο. Η κορυφή του δυναμικού των ανοδικών κυμάτων υπολογίστηκε από τον άξονα x και τα ανοδικά ρεύματα (συνολική συγκέντρωση εκλυόμενου LMWA) υπολογίστηκαν από τον άξονα y.

4.2.3 Raman Spectroscopy: in vivo μέθοδος μέτρησης των καροτενοϊδών του δέρματος

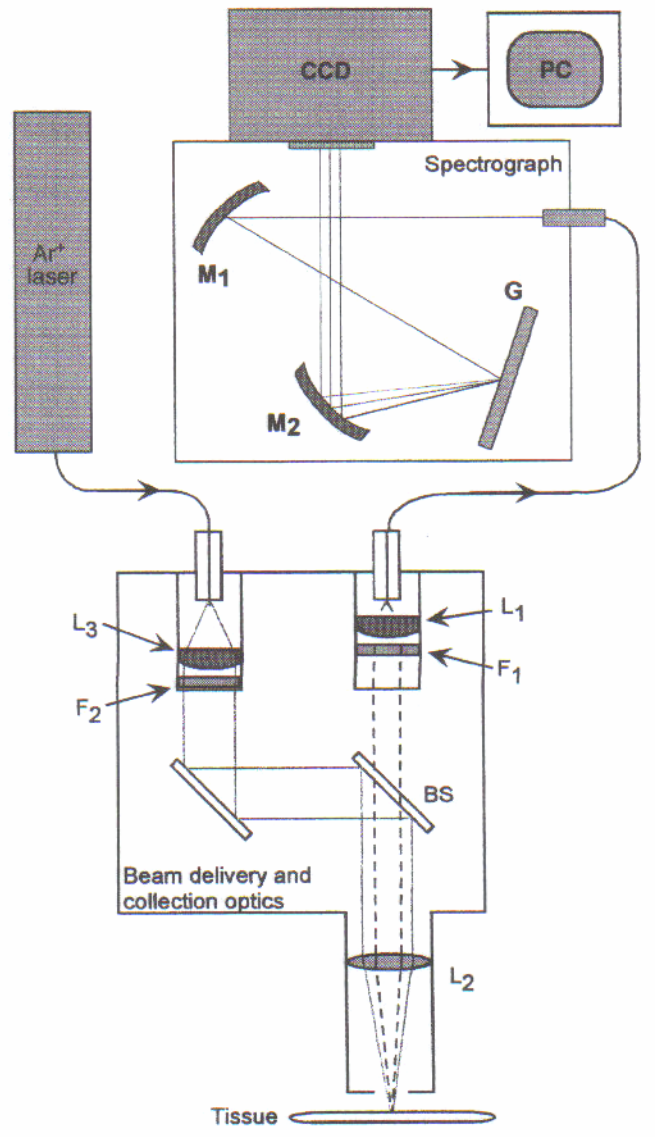
Τα καροτενοειδή είναι μόρια τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο μέσα στο σώμα (Gerster H., 1993). Μελέτες υποδεικνύουν, ότι υπάρχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης καροτενοειδών και του κινδύνου ανάπτυξης διαφόρων μορφών καρκίνου του δέρματος (Chen LC et al., 1993), του μαστικού αδένα (Nagasava et al., 1995), των πνευμόνων (Murakoshi et al., 1992), του ήπατος (Narisava et al., 1996) και του παχέως εντέρου, καθώς επίσης και καρδιαγγειακών και εκφυλιστικών ασθενειών (T. W. M. Boileau et al., 1999).

Τα μόρια αυτά πιστεύεται ότι παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στο αμυντικό αντιοξειδωτικό σύστημα του δέρματος (Packer, 1992, 1993; Cadenas and Packer, 2002). Βρίσκονται στην επιδερμίδα και την κεράτινη στιβάδα και πιστεύεται ότι παρέχουν στο δέρμα αντιοξειδωτικά και φωτοπροστατευτικά οφέλη (Alaluf et al., 2002; Stahl et al., 2001). Ο ρόλος των καροτενοειδών στην πρόληψη έναντι του καρκίνου θεωρείται δευτερεύον σε σχέση με την ικανότητά τους να προστατεύουν έναντι της UV ακτινοβολίας, να καταστέλλουν τις ελεύθερες ρίζες και να δρουν ως αντιοξειδωτικά. Οι ιδιότητές τους αυτές οφείλονται στο γεγονός ότι δρουν ως δεσμευτές των ελευθέρων ριζών, του μονήρους οξυγόνου, και άλλων επιβλαβών αντιδρώντων ειδών οξυγόνου, που διεγείρονται από την έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως είναι η ηλιακή ακτινοβολία.

Τα πιο σημαντικά, για την ανθρώπινη υγεία, καροτενοειδή είναι το β-καροτένιο, το α-καροτένιο, το λυκοπένιο, η λουτεΐνη και η ζεαξανθίνη. Το α- και β- καροτένιο, είναι προβιταμίνες της βιταμίνης Α και δρουν ως αντιοξειδωτικά (Mortensen A et al., 2001). Η λουτεΐνη και η ζεαξανθίνη είναι σημαντικές για την υγεία των ματιών (Landrum et al., 1997), ενώ το λυκοπένιο είναι το πιο ισχυρό καροτενοειδές ως προς την αναχαίτιση των ελευθέρων ριζών (Conn et al., 1991, Rao A.V. and Agarwal S., 2000). Στο ανθρώπινο δέρμα, τα μεγαλύτερα σε συγκέντρωση καροτενοειδή αντιοξειδωτικά είναι το λυκοπένιο, το α-καροτένιο, το β-καροτένιο, και το φυτοένιο, με το λυκοπένιο και τα καροτένια να υπολογίζονται ότι αποτελούν το 60-70% της συνολικής περιεκτικότητας των καροτενοειδών (T. R. Hata et al., 2000**).**

Η φασματοσκοπία Raman είναι μια ισχυρή φασματοσκοπική ανάλυση με Laser που ανιχνεύει τα χαρακτηριστικά ενεργειακά επίπεδα ταλάντευσης/περιστροφής των

μορίων. Όταν το φως εκπέμπει σε ένα σύνολο μορίων, το μεγαλύτερο τμήμα της δέσμης υποστεί ελαστική διάχυση. Αυτό το ελαστικά διαχεόμενο φως, που έχει την ίδια συχνότητα με το προσπίπτον φως, ονομάζεται διάχυση Rayleigh. Ένα μικρό τμήμα του φωτός, ωστόσο, θα υποστεί ανελαστική διάχυση. Το ανελαστικά διαχεόμενο φως, καλείται ακτινοβολία διάχυσης Raman, και εκπέμπει σε διαφορετική συχνότητα από το προσπίπτον φως, η οποία αντιστοιχεί ακριβώς στην ενεργειακή μεταβολή της ταλάντευσης/περιστροφής των μορίων. Η διάχυση Raman είναι μια διαδικασία κατά την οποία προκύπτει ενεργειακή ανταλλαγή μεταξύ του προσπίπτον φωτός και των μορίων διάχυσης. Το φάσμα του Raman παρέχει ένα φασματικό δακτυλικό αποτύπωμα των μορίων, και η ένταση της κορυφής Raman είναι ευθέως ανάλογη με τη συγκέντρωση των μορίων (Εικ.11).



Πηγή: Hata et al., 2000

Εικόνα 11: Στην εικόνα φαίνεται διαγραμματικά η αρχή της μεθόδου της φασματο-φωτομετρίας Rama. Το εκπε-μπόμενο φως από ένα laser αργού κατευθύνεται από μία οπτική ίνα, διέρχεται από τις υπομονάδες της συσκευής L3, F2, BS και L2 πάνω στον ιστό. Το μήκος κύματος των διαχεόμενων σημάτων ανι-χνεύεται από τον ανιχνευτή CCD και απεικονίζεται στην οθόνη του υπολογιστή.

Τα καροτενοειδή είναι λιπόφιλα μόρια, τα οποία είναι τοποθετημένα κατά τέτοιο τρόπο μέσα στο δέρμα ώστε να δρούν ως διασπαστές της ανθρακικής αλυσίδας προλαμβάνοντας την υπεροξείδωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, της επιδερμίδας, από ελεύθερες ρίζες (Krinsky HI, Deneke SM, 1982). Αποτελούνται από χαρακτηριστικά μεγάλες αλυσίδες με συζυγείς διπλούς δεσμούς, που παράγουν ισχυρά και μοναδικά σήματα Raman. Τα διατροφικά καροτενοειδή α- και β-καροτένιο, λυκοπένιο, λουτεΐνη και ζεαξανθίνη μπορούν να παράγουν ισχυρά φασματοσκοπικά σήματα Raman στα 511nm όταν διεγείρονται με δέσμη φωτός από Laser που εκπέμπει στα 473 nm (Carsten R., 2002). Εξαιτίας αυτής τους της ιδιότητας, η ανάλυση Raman, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον μη επεμβατικό προσδιορισμό των καροτενοειδών τόσο στο φυσιολογικό δέρμα όσο και σε δέρμα με κακοήθεις αλλοιώσεις (Hata et al. 2000). Ανασκοπήσεις της εφαρμογής της ανάλυσης Raman για τη μέτρηση των καροτενοειδών του δέρματος έχουν δημοσιευθεί από την Hata et. al.(2000) και Ermakov et. al. (2001).

4.2.4 Electron Paramagnetic Resonance (παραμαγνητική αντήχηση των ηλεκτρονίων)

Η μέθοδος αυτή αποτελεί την καλύτερη μέθοδο επιλογής για την απευθείας μέτρηση των ελευθέρων ριζών και το δέρμα είναι ουσιαστικά το μόνο όργανο, το οποίο μπορεί να διερευνηθεί με ικανοποιητική ευαισθησία, με αυτή τη μέθοδο (Lange BA, Buettner GR., 2001; Mizushima et al., 2000).

Μπορεί να εντοπίσει και να ταυτοποιήσει τα ανιόντα υπεροξειδίου, υδροξυλίου και άλλα είδη ριζών, που όλα έχουν πολύ μικρό χρόνο ζωής. Ο χρονικός περιορισμός ευνόησε την εφεύρεση μεθόδων που βασίζονται στην αρχή της ταχύτατα κινούμενης παγίδευσης. Οι ελεύθερες ρίζες ανιχνεύονται από μια χημική αντίδραση, κατά την οποία η ρίζα κατευθύνεται σε ένα μόριο το οποίο δρα ως δεσμευτής, και κατά αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται η μέτρησή τους. Πιο συχνά, ως υλικό ταχύτατης παγίδευσης σε βιολογικά συστήματα, χρησιμοποιείται το 5,5- Διμεθυλ-1-πυρολινο-*N*-οξείδιο (DMPO), αλλά δεν έχει ακόμη χρησιμοποιηθεί στην κλινική δερματολογία (Fuchs et al., 2001; Togashi et al., 2000).

4.3 ΑΝΟΣΟΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Οι ελεύθερες ρίζες έχουν μια πολύ εφήμερη παραμονή in vivo και για αυτό το λόγω η απευθείας μέτρησή τους δεν είναι εύκολη. Παρόλα αυτά ενεργοποιούν μια σειρά από σήματα που ελέγχουν τη μεταγραφή βιολογικά σημαντικών πρωτεϊνών. Επιπρόσθετα, ως αποτέλεσμα της δράσης τους, πολυάριθμα βιομόρια υφίστανται αμετάκλητες μετατροπές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοχημικοί δείκτες του οξειδωτικού στρες.

Ερεθίσματα ικανά να προκαλέσουν την παραγωγή ελευθέρων ριζών και την επακόλουθη διακύμανση των επιπέδων των ROS, όχι μόνο προκαλούν καταστροφή των μακρομορίων, αλλά μπορεί επίσης να αναμιχθούν σε βιοχημικές πορείες που οδηγούν σε σήματα μετατροπής του γενετικού κώδικά. Συνεπώς, ακόμη και μέτριες διακυμάνσεις των επιπέδων των ROS μπορεί να προκαλέσουν περίπλοκες αποκρίσεις που, μέσω γονιδιακού συντονισμού, καταλήγουν στην παραγωγή πρωτεϊνών που μπορούν να τροποποιήσουν σημαντικά την βιολογία των μορίων.

- Μεταξύ των πλέον πιο σημαντικών μεσολαβητών, της κυτταρικής ανταπόκρισης στο οξειδωτικό στρες, είναι οι πρωτεϊνικές κινάσες ενεργοποίησης της μίτωσης (MAPKinases), μια οικογένεια ενζύμων που ελέγχει και συντονίζει ένα μεγάλο αριθμό εξω- και ενδοκυτταρικών σημάτων (Peus D, Pittelkow MR, 2001).
- Ο πυρηνικός παράγοντας κΒ (NF-Kb) είναι ένα πολύπρωτεϊνικό σύμπλοκο που ελέγχει την αντιγραφή ενός μεγάλου αριθμού γονιδίων σημαντικών για τη ρύθμιση ποικίλων κυτταρικών δραστηριοτήτων. Η ενεργοποίηση του NF-Kb μπορεί επίσης να αποτελεί απόκριση σε στρες που προκαλείται από μεγάλη γκάμα ερεθισμάτων, όπως είναι φαρμακευτικοί παράγοντες, το όζον και η ηλιακή ακτινοβολία (Schreck et al., 1992).
- Ένας ακόμη παράγοντας αντιγραφής του οποίου η ρύθμιση μπορεί να επηρεαστεί από την οξειδοαναγωγική κατάσταση του κυττάρου είναι το σύμπλοκο AP-1, το οποίο αποτελείται από δύο υπομονάδες: c-fos και c-jun (Angel P, Karin M., 1991). Υπό την επίδραση UVB ακτινοβολίας, η έκφρασή τους αυξάνεται (Garmyn et al., 1997), κωδικοποιώντας πρωτεΐνες ικανές να

προστατεύσουν το κύτταρο από την οξειδωτική καταστροφή (Fisher et al., 1997).

Τα περισσότερα από τα μόρια που εμπλέκονται στους μηχανισμούς που σηματοδοτούν την αντιγραφή μπορούν να προσδιοριστούν χρησιμοποιώντας ανοσοχημικές μεθόδους. Ωστόσο, καμία από αυτές τις μεθόδους δεν επιτρέπει συγκεκριμένη ταυτοποίηση των βιοχημικών γεγονότων που λαμβάνουν χώρα από τα στρεσσογόνα ερεθίσματα και καμία από αυτές δεν έχει σημαντική κλινική σπουδαιότητα (Poynter et al., 1999).

4.4 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΠΟΣΟΣΤΟΥ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ

Ένα από τα πιο σημαντικά φαινόμενα που μεσολαβούν στη σηματοδότηση της μετατροπής του γενετικού κώδικα και ενεργοποιούνται από το οξειδωτικό στρες, είναι η απόπτωση, η οποία ορίζεται ως η φυσιολογικά προγραμματισμένη διαδικασία κυτταρικού θανάτου, που είναι κρίσιμης σημασίας για την ανάπτυξη και ομοιόσταση πολλών ιστών. Η απόπτωση διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στον περιορισμό των κυττάρων που έχουν υποστεί βλάβη και πιστεύεται ότι αποτελεί το βασικό μηχανισμό κυτταρικής διαφοροποίησης σε σταθερά ανανεωμένους ιστούς όπως είναι το δέρμα. Το οξειδωτικό στρες είναι ένας παράγοντας ικανός να πυροδοτήσει την ενεργοποίηση της απόπτωσης, σε πολλές παθολογικές και θεραπευτικές συνθήκες, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια θεραπείας με UV ακτινοβολία, μόνη ή σε συνδυασμό με φωτοευαισθητοποιητές (Godar DE., 1999). Η αξιολόγηση του ποσοστού των αποπτωτικών κυττάρων μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέγεθος αναφοράς για να εκτιμηθεί το οξειδωτικό στρες σε συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες (Pompella et al., 1996).

4.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΦΩΤΟΓΗΡΑΝΣΗΣ

Οι υπεριώδεις ακτινοβολίες UVA και UVB, αποτελούν θεμελιώδη συστατικά του ηλιακού φωτός, που διεγείρουν την πρόκληση οξειδωτικού στρες στα κύτταρα του δέρματος μέσω αλληλεπίδρασης με ενδοκυττάρια φωτοευαίσθητα και χρωμοφόρα συστατικά, προκαλώντας προσωρινές ή μόνιμες γενετικές καταστροφές.

Επιπλέον, ενεργοποιούν κυτταροπλασματικά σινιάλα που διεγείρουν βιοχημικές πορείες μετάλλαξης γονιδίων που σχετίζονται με την ανάπτυξη, την διαφοροποίηση, την γήρανση της αντιγραφής και τον εκφυλισμό των συνδετικών ιστών. Λόγω της σοβαρότητας της φωτογήρανσης, στη συνέχεια αναφέρονται οι κυριότερες μέθοδοι αξιολόγησής της.

4.5.1 Κλινική και φωτογραφική βαθμολόγηση

Έχουν προταθεί πολλά κλινικά συστήματα ταξινόμησης για την οπτική αξιολόγηση της σοβαρότητας της φωτογήρανσης. Για να οριστεί ένα κλινικό σκορ, θα πρέπει αρχικά, να προσδιοριστούν χαρακτηριστικού τύπου μακροσκοπικές αλλοιώσεις. Η συνολική εμφάνιση της φωτογήρανσης αποτελείται από ένα συνδυασμό ποικίλων μεταβολών. Η ενδογενής γήρανση αναγνωρίζεται από χαρακτηριστικά σημάδια, όπως είναι λεπτές και τραχιές ρυτίδες, αιμαγγειώματα καλοήθεις αναπτύξεις και σμηγματορροικές υπερκερατώσεις. Πορφύρα, τραχύτητα, ωχρότητα, υπερ και υπομελαχρώσεις, και τελεαγγειεκτασίες υποδεικνύουν επίσης φωτογήρανση (Gilchrest BA. 1989; Lober CW, Fenske NA., 1990). Γενικά, λεπτές ρυτίδες, τραχειές γραμμές και υπερμελαχρώσεις θεωρούνται οι πιο σημαντικές αλλαγές της φωτογήρανσης. Για το λόγω αυτό ο Weiss et al. πρότεινε ότι σε ένα κλινικό σύστημα βαθμολόγησης θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται τουλάχιστον αυτές οι τρεις παράμετροι (Weiss et al., 1990). Τα κλινικά συστήματα βαθμολόγησης, από τεχνικής άποψης είναι που εύχρηστα, και για το λόγω αυτό έχουν ιδιαίτερη αξία στην πράξη. Ωστόσο, είναι δύσκολο να αξιολογηθεί και να ερμηνευθεί αντικειμενικά η κλινική σπουδαιότητα ακόμη και χαρακτηριστικών αλλοιώσεων. Κριτήρια όπως η συμφωνία των παρατηρητών και η επαναληψιμότητα επηρεάζουν την ποιότητα των συστημάτων βαθμολόγησης και θα πρέπει να ληφθούν υπόψη (Cohen J., 1960; Landis JR, Koch GG., 1977).

Γενικά, έχουν συνταχθεί και αναφερθεί περιγραφικές κλίμακες βαθμολόγησης, οπτικές αναλογικές κλίμακες καθώς και φωτογραφικές κλίμακες βαθμολόγησης.

- Οι περιγραφικές κλίμακες βαθμολόγησης έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς στην κλινική εκτίμηση και αξιολόγηση της φωτογήρανσης (Πίνακες 3,4). Κάθε βαθμός καθορίζεται από μια περιγραφική φράση που χαρακτηρίζει την κλινική κατάσταση (Griffiths et al., 1992; Weiss et al., 1990; Daniell 1971). Παρότι, τα

αμετάβλητα διαστήματα της βαθμολογικής κλίμακας προσφέρουν ένα καθαρό σχήμα αξιολόγησης, τα διαστήματα αυτά δεν είναι ισοδύναμα και η ερμηνεία πιθανότατα να παρερμηνευθεί.

- Στις κλίμακες οπτικών αναλόγων ένα καθορισμένο σε cm διάστημα στην κλίμακα έχει προταθεί έτσι ώστε η εκτίμηση της κλινικής κατάστασης να είναι υποκειμενική. Το σύστημα αυτό έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζει εκπληκτική αναπαραγωγισιμότητα και πολύ μεγαλύτερη ευαισθησία από το περιγραφικό σύστημα βαθμολόγησης (Marks R, Edwards C., 1992). Οι Lever et al.(1990) βαθμολόγησαν τα σημάδια της φωτογήρανσης σε οπτικά αναλογικές κλίμακες από το 0 έως το 10 με ξεχωριστό σκορ για κάθε πλευρά του προσώπου και για κάθε χέρι (Πίνακας 5).
- Αναλόγως προς προγενέστερες αξιολογήσεις ακμής (Cook et al., 1979), τυποποιημένες φωτογραφίες έχουν χρησιμοποιηθεί στη βαθμολόγηση της φωτογήρανσης (Griffiths et al., 1992; Larnier et al., 1994). Ο Larnier et al. ανέπτυξε ένα φωτογραφικό σύστημα έξι μονάδων με σκοπό να αξιολογήσει τη σοβαρότητα της φωτογήρανσης. Κάθε ένας από τους έξι βαθμούς επεξηγείτε από τρεις τυποποιημένες φωτογραφίες αντιπροσωπευτικές της φωτογήρανσης. Κάθε σειρά δίνει μια συνολική απεικόνιση του βαθμού της σοβαρότητας και συνίσταται από τη σύνθεση ποικίλων ανεξάρτητων στοιχείων (π.χ. ρυτίδες, δυσχρωμίες). Σύμφωνα με τις μελέτες, η φωτογραφική βαθμολόγηση θεωρείται ανώτερη από την περιγραφική κλίμακα, δεδομένου ότι η συμφωνία των παρατηρητών αποδεικνύεται σημαντικότερη στην φωτογραφική κλίμακα από ότι στην περιγραφική αξιολόγηση, ενώ η επαναληψιμότητα είναι παρόμοια (Griffiths et al., 1992). Ωστόσο, οι τεχνικές απαιτήσεις της μεθόδου είναι υψηλές, ως προς την καταλληλότητα των συνθηκών φωτισμού, της θέσης που πρέπει να λάβουν οι ασθενείς και της τυποποίησης της ποιότητας των φωτογραφιών. Επίσης, είναι απαραίτητος ειδικός εξοπλισμός (Griffiths et al., 1992).

Πίνακας 3: Ρυτιδική κλίμακα του Johnson (περιγραφική κλίμακα) (R. W. Johnson Pharmaceutical Research Institute, Raritan, N[7]). Αξιολογείται κάθε μεταβλητή και η κατηγορία της φωτογήρανσης επιλέγεται σύμφωνα με την συνολική σοβαρότητα (0= καμία, 1-3= ήπια, 4-6= μέτρια, 7-9= σοβαρή)

	Ένδειξη	**Περιγραφή**
1	Λεπτές γραμμές	Αριθμός και βάθος επιφανειακών ρυτίδων. Οι λεπτές ρυτίδες τυπικά εμφανίζονται στις περικογχικές και περιστοματικές περιοχές.
2	Βαθιές ρυτίδες	Αριθμός και βάθος βαθιών ρυτίδων. Οι βαθιές ρυτίδες εμφανίζονται σε μέτωπο, μεσόφρυο, πηγούνι, ρινοχειλική και περικογχική περιοχή και έχουν την τάση να εντοπίζονται σε μικρότερη απόσταση από τα μάτια και το στόμα σε σχέση με τις λεπτές ρυτίδες.
3	Κηλίδες υπερμελάγχρωσης	Ανοιχτόχρωμες, υπερχρωματικές κηλίδες και φακίδες προκαλούμενες από τον ήλιο (μέλασμα) που βασίζονται σε ποιοτικά και ποσοτικά κριτήρια, όπως η περιοχή/ η πυκνότητα των χρωμοφόρων, η ένταση του χρώματος και η ομοιομορφία της κατανομής, ενώ άλλες μελαγχρωματικές αλλοιώσεις δεν συμπεριλαμβάνονται.
4	Ωχρότητα	Απόχρωση από ροζέ έως ωχρό.

Πίνακας 4: Κλίμακα φωτογήρανσης του Weiss (περιγραφική κλίμακα) (Weiss et al., 1990)

Βαθμός	**Εκδήλωση φωτογήρανσης**
1	Ήπια φωτογήρανση με λεπτές ρυτίδες στο δέρμα του προσώπου
2	Μέτρια φωτογήρανση με λεπτές και βαθιές ρυτίδες και υπερμελάγχρωση του δέρματος του προσώπου
3	Σοβαρή φωτογήρανση με λεπτές και βαθιές ρυτίδες, ωχρότητα και υπερμελάγχρωση του δέρματος του προσώπου

Πίνακας 5: Στην οπτική αναλογική κλίμακα του Lever αξιολογείται κάθε πλευρά του προσώπου και κάθε χέρι (Lever et al., 1990)

Κλίμακα	**Εκδήλωση φωτογήρανσης**
1-10	Λεπτές ρυτίδες γύρω από τα μάτια
1-10	Ρυτίδες γύρω από το στόμα και στα μάγουλα
1-10	Ρυτίδες στην ραχιαία επιφάνεια των χεριών
1-10	Δυσχρωμία

Στην τυποποίηση των συστημάτων βαθμολόγησης της φωτογήρανσης του δέρματος πρέπει να συνυπολογίζονται και οι διαφοροποιήσεις του δέρματος ανάλογα με τη φυλή που ανήκει ο εξεταζόμενος, εφόσον τα οπτικά σημάδια γήρανσης διαφοροποιούνται ανάλογα με τις συνθήκες του περιβάλλοντος. Παραδείγματος χάρη, οι ρυτίδες και η τραχύτητα είναι συνήθη χαρακτηριστικά της φωτογήρανσης του Καυκάσιου δέρματος, φαίνεται ότι εμφανίζονται πιο σπάνια στο Ασιατικό δέρμα.

Παρά τον όγκο των δημοσιευμάτων, κανένα από τα βαθμολογικά και κλιμακωτά συστήματα αξιολόγησης της φωτογήρανσης δεν είναι τυποποιημένη (Kappes U, Elsner P., 2003; Griffiths CE, 1992). Ο στόχος, για την εύρεση ενός οπτικά αποδεκτού και εύχρηστου στην καθημερινή πρακτική βαθμολογικού συστήματος, παραμένει (Fritschi et al., 1995; Flotte et al., 1989; Weiss et al., 1990). Παρότι τα κλινικά βαθμολογικά συστήματα δεν υπερνικούν απόλυτα το πρόβλημα της υποκειμενικότητας (Larnier et al., 1994), οι σειρές των φωτογραφιών που προσδιορίζουν συγκεκριμένο βαθμό φωτογήρανσης, μέσω αξιολόγησης ποικίλων χαρακτηριστικών, όπως επίσης και ο συνδυασμός των φωτογραφιών και της περιγραφικής κλίμακας αποτελούν επιλογή που προσδίδει μεγαλύτερη ακρίβεια στην αξιολόγηση της επιδερμικής καταστροφής (Daniell HW., 1971).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^{ο}

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ

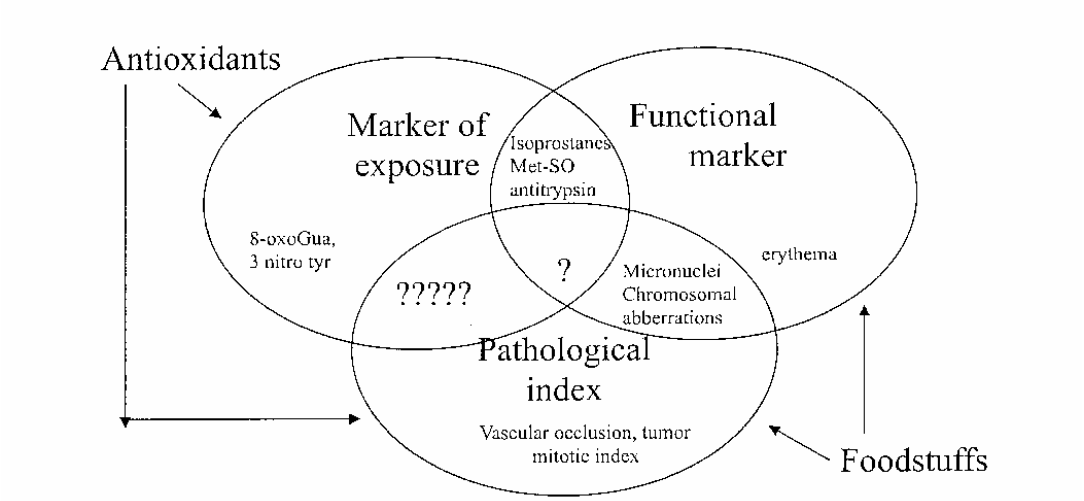
5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ: ΟΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Ο όρος «βιοχημικοί δείκτες» χρησιμοποιείται από τους βιολόγους, που ερευνούν τις ελεύθερες ρίζες, με σκοπό να περιγράψουν μια μοριακή αλλαγή σε ένα βιολογικό μόριο που προκύπτει από την επίθεση ριζών οξυγόνου, αζώτου ή αλογόνου (Offord et al. 2000). Ο όρος απευθύνεται εξίσου σε παράγωγα που προκύπτουν από λιπίδια, DNA, πρωτεΐνες και από φθίση των αντιοξειδωτικών, όπου η χημική φύση της αντίδρασης μπορεί να είναι απόσπαση πρωτονίου, μεταφορά ηλεκτρονίου ή απευθείας προσθήκη. Ο ρυθμός αντίδρασης των μορίων αυτών με υδροξυλικές ρίζες υποδεικνύει ότι η αντίδραση αυτή διέπεται από διάχυση, και συνεπώς από εγγύτητα προς το σημείο παραγωγής (Anbar and Neta 1967). Ωστόσο, οι υπεροξειδικές ρίζες είναι πιο σταθερές με αντίστοιχο χρόνο ημίσιας ζωής μερικών δευτερολέπτων, και ως εκ τούτου επιτρέπουν την διάχυση σε μια απομακρυσμένη περιοχή (Gee et al. 1985). Πληροφορίες που αφορούν τη φύση της μετουσιωμένης ρίζας, όπως επίσης και τον εντοπισμό του οξειδωτικού στρες, μπορούν να ληφθούν από την ανάλυση συγκεκριμένων βιοχημικών δεικτών που απομονώνονται από ιστούς/όργανα/υγρά (Griffiths et al. 1988). Οι βιοχημικοί δείκτες έχουν επομένως χρησιμοποιηθεί για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα πολλών αντιοξειδωτικών in vitro, ex vivo, και in vivo με μικτά αποτελέσματα (Branca et al. 2001, Crews et al. 2001a,b, Wild et al. 2001).

Τα μικτά αποτελέσματα πιθανότατα αντανακλούν τις δικές μας προσδοκίες σχετικά με τις πληροφορίες τις οποίες μπορούν να παρέχουν οι οξειδωμένοι βιοχημικοί δείκτες. Οι βιοχημικοί δείκτες μπορούν να παρέχουν πληροφορίες σε τρία προοδευτικά επίπεδα στην έκβαση μιας ασθένειας: (i) ως μετρήσιμα τελικά σημεία της καταστροφής που έχουν υποστεί πρωτεΐνες/αμινοξέα, οξειδωμένα λίπη, οξειδωμένες βάσεις του DNA, (ii) ως λειτουργικοί δείκτες, για παράδειγμα, της αιματικής ροής, ή του συνόλου των αιμοπεταλίων, και (iii) ως τελικά σημεία που

σχετίζονται με συγκεκριμένες ασθένειες (π.χ. θολότητα του κρυσταλλοειδή χιτώνα του ματιού).

Αν και τα συμπτώματα μίας ασθένειας είναι καταληκτικά σημεία από μόνα τους, δεν είναι κατάλληλα, σε πολλές περιπτώσεις, για την πρώιμη ανίχνευση και, συνεπώς, για την πρόληψη μιας ασθένειας. Θα ήταν προτιμότερη μια σειρά βιοχημικών δεικτών των οποίων η εγκυρότητα να αξιολογείται διαδοχικά. Τελικά θα προσδιοριζόταν η συσχέτιση μεταξύ ενός βιοχημικού δείκτη και μιας ασθένειας. Η Εικ.1 επεξηγεί την έννοια των βιοχημικών δεικτών σε διάφορα επίπεδα έκθεσης, λειτουργικής επίδρασης και παθολογικών καταληκτικών σημείων, καθώς και δίνει παραδείγματα που πληρούν τα κριτήρια αυτά σε διαφορετικούς βαθμούς. Μολονότι δεν υπάρχει γνωστός βιοχημικός δείκτης ο οποίος να συμπληρώνει το κενό μεταξύ της έκθεσης και της εμφάνισης μιας ασθένειας, οι αυξανόμενες γνώσεις μας σχετικά με τις λειτουργικές συνέπειες της οξείδωσης των μορίων φέρνει την πιθανότητα αυτή ακόμη πιο κοντά (Εικ.1).



Πηγή: H.R. Griffiths et al. / Molecular Aspects of Medicine 23 (2002) 101-128

Εικόνα 1: Η βασική αρχή των βιοχημικών δεικτών: βιοχημικοί δείκτες ως πιθανοί στόχοι για διατροφικά αντιοξειδωτικά και συμπληρώματα. Met-SO → σουλφοδείξιο της μεθειονίνης, 8-oxoGua → 8-οξογουανίνη, 3 nitrotyr → 3 νιτροτυροσίνη

Οι γενικής χρήσης βιοχημικοί δείκτες «πρώτου επιπέδου» μπορεί σε τελευταία ανάλυση να αποδειχθούν ότι σχετίζονται απευθείας με λειτουργικές αλλαγές και με βασικές ασθένειες. Προς το παρόν, μπορούν να προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες για τη φύση της βλάβης των ριζών και τη δράση των αντιοξειδωτικών in vivo και

ιδιαίτερα σχετικά με τη φύση των προ-οξειδωτικών συνεπειών, την διαμερισματοποίηση και τη βιοδιαθεσιμότητα.

Ένας έγκυρος βιοχημικός δείκτης πρέπει να είναι:

- Ένα βασικό προϊόν της οξειδωτικής τροποποίησης το οποίο μπορεί να εμπλέκεται απευθείας στην ανάπτυξη της ασθένειας
- Ένα σταθερό προϊόν, το οποίο να μην είναι επιρρεπές σε παρεκκλίσεις αποτελεσμάτων επαγωγής και απώλειας κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης
- Αντιπροσωπευτικό της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής της οξειδωτικής καταστροφής και της αποκατάστασης (π.χ. να μετριέται σε σταθερή κατάσταση, αλλά να είναι επίσης πιθανά εφαρμόσιμος και για μετρήσεις σε περιπτώσεις συσσωρευμένης οξειδωτικής καταστροφής)
- Να προσδιορίζεται από μια δοκιμασία η οποία να είναι συγκεκριμένη, ευαίσθητη, να μπορεί να αναπαραχθεί και να είναι εύρωστη
- Ελεύθερος από παράγοντες που συγχέονται και προέρχονται από τη διατροφή
- Προσιτός σε έναν ιστό-στόχο ή σε ένα έγκυρο αναπληρωτή/τοποτηρητή ιστό όπως είναι τα λευκά αιμοσφαίρια
- Μετρήσιμος μεταξύ των ορίων που μπορούν να ανιχνευθούν από μια αναλυτική αξιόπιστη αναλυτική μέθοδο.

Ένα θέμα κλειδί που αντιμετωπίζεται στην ανάλυση οποιουδήποτε οξειδωμένου προϊόντος είναι η εγκυρότητα της μεθόδου. Τα κριτήρια που θα πρέπει να πληρούνται για μια έγκυρη ανάλυση είναι τα εξής: (i) ταυτότητα, (ii) γραμμικότητα, (iii) ακρίβεια, (iv) εκλεκτικότητα, (v) να μπορεί να αναπαραχθεί, και (vi) να έχει ένα αποδεκτό όριο ανίχνευσης (LODH.R. Griffiths et al. 2002). Επιπρόσθετα, θα πρέπει να έχουν καθοριστεί για κάθε μέθοδο φυσιολογικά όρια, που να εκφράζουν/απεικονίζουν το φύλο και την ηλικία της ομάδας που εξετάζεται. Κατά αυτό τον τρόπο θα μπορούν να καθοριστούν σε σχέση με τη φυσιολογική κλίμακα φυσιολογικές αλλαγές, όπως είναι η οξείδωση που λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της άσκησης.

Στη συνέχεια θα παρουσιαστεί η υπάρχουσα κατάσταση των βιοχημικών δεικτών στο γενικό πλαίσιο των επιθυμητών ιδιοτήτων που αναφέρθηκαν ήδη. Θα αναφερθούν κάποια γενικά χαρακτηριστικά και η εγκυρότητα των σημαντικότερων βιοχημικών δεικτών. Εν κατακλείδι, θα αναφερθεί η χρήση τους ως τελικά σημεία

ανάλυσης σε περιπτώσεις μελετών που έχουν διεξαχθεί με τη χρήση συμπληρωμάτων.

5.2 ΟΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

5.2.1 ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Για την ανάλυση των πρωτεϊνών και των οξειδωμένων προϊόντων τους, υπάρχουν πολλές πηγές που μπορούν να εξεταστούν – ούρα, πλάσμα, κύτταρα, πυρήνες, μιτοχόνδρια, και κυτόπλασμα. Μελετώντας την κυτταρική οξείδωση, θα πρέπει να εξετάσουμε τη σχέση μεταξύ του στόχου-ιστού (του ασθενή) και των κυττάρων τοποτηρητών, όπως είναι τα λεμφοκύτταρα. Για τα μιτοχόνδρια και τις πυρηνικές πρωτεΐνες, η πυκνότητα των κυττάρων που απαιτείται για να επιτευχθεί ικανοποιητική ευαισθησία ρυθμίζεται με το μέγεθος της σπουδαιότητας. Μέσα στο πλάσμα, πολλές πρωτεΐνες είναι παρούσες σε μεγάλες συγκεντρώσεις, το ερώτημα όμως είναι ποιες πρωτεΐνες θα πρέπει να επιλεγούν και εάν θα έχουν όλες οι πρωτεΐνες την ίδια ανταπόκριση.

Η παρουσία οξειδωμένων μεταβολιτών στα ούρα είναι ενδεικτική της αποτελεσματικότητας του μηχανισμού επιδιόρθωσης/εκφυλισμού μιας τροποποιημένης πρωτεΐνης. Ωστόσο, ο βαθμός εκφυλισμού επηρεάζεται από το βαθμό της οξείδωσης, αφού στο χώρο εντοπισμού των εκφυλιστικών ενζύμων συσσωρεύονται και υψηλά οξειδωμένες πρωτεΐνες. Για παράδειγμα, ο κρυσταλλοειδής φακός απομακρύνεται χωροταξικά από πρωτεοσωμικούς μηχανισμούς και για αυτό το λόγο συσσωρεύονται οξειδωμένες πρωτεΐνες.

Είναι επίσης σημαντικό να εξεταστεί με πιο τρόπο μια συγκεκριμένη τροποποίηση μπορεί να επηρεάσει τόσο τη δομή όσο και τη λειτουργία, καθώς και το αν μια οξείδωση η οποία δεν επηρεάζει την λειτουργία θα πρέπει να θεωρηθεί σημαντική. Αν και έχουμε τη δυνατότητα να εξετάσουμε γενικούς δείκτες της πρωτεϊνικής οξείδωσης, όπως είναι τα πρωτεϊνικά καρβονύλια, που μπορεί να προκύψουν από πολλά διαφορετικά αμινοξέα, όταν θέλουμε να λάβουμε πιο λεπτομερή ανάλυση της πρωτεϊνικής οξείδωσης, και συγκεκριμένα, να μελετήσουμε την επιδεκτικότητα ξεχωριστών αμινοξέων στην οξείδωση in vivo, είναι απαραίτητο να επιχειρούμε απομόνωση των πρωτεϊνών και της υδρόλυσής τους πριν την

ανάλυση. Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των χειρισμών στους οποίους εκθέτουμε τις οξειδωμένες πρωτεΐνες, τόσο μεγαλύτερη είναι και η πιθανότητα να υποβληθούν σε επιπλέον οξείδωση. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα προφύλαξης ώστε να ελαχιστοποιήσουμε την in vitro οξείδωση, κάτι το οποίο θα αναφερθεί στη συνέχεια. Θα πρέπει να επιχειρούνται βήματα τα οποία να ελαχιστοποιούν την οξείδωση μέσω παραδείγματος χάρη της προσθήκης μαννιτόλης. Η παρουσία λιπιδίων στα δείγματα του πλάσματος μπορεί να συνεισφέρουν σε σημαντικές δευτερογενείς τροποποιήσεις και η απομάκρυνση των λιπιδίων θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε πρώιμα στάδια της προετοιμασίας των δειγμάτων. Ο Πίνακας 1 αναφέρει περιληπτικά τις διαδικασίες που απαιτούνται για την προετοιμασία των δειγμάτων, συμπεριλαμβάνοντας τη χρήση ενζυμικής και όξινης υδρόλυσης.

Πίνακας 1

Hydrolysis of proteins for amino acid analysis

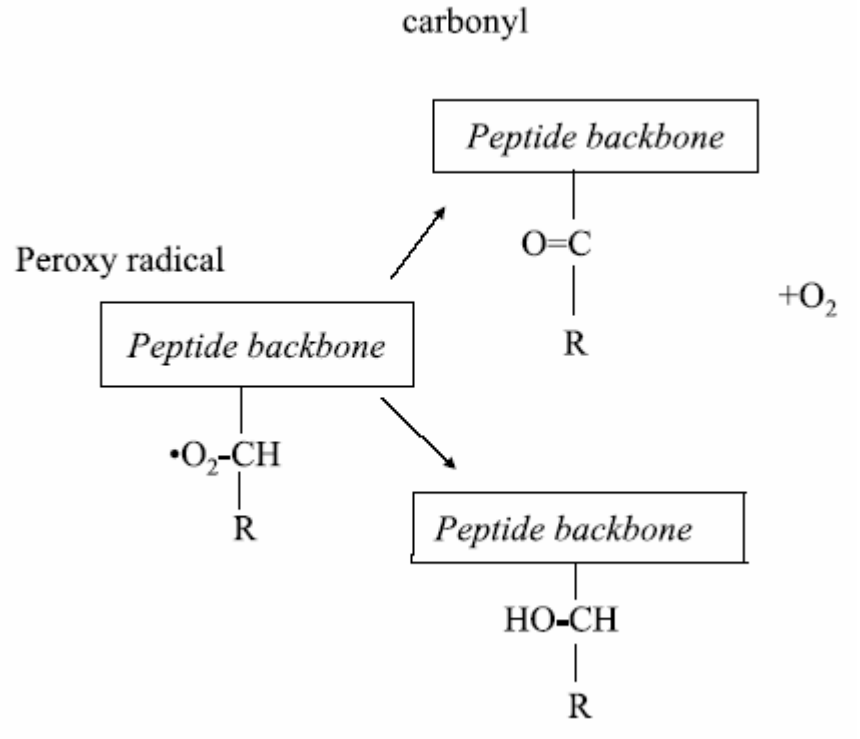
Hydrolysis procedure	Analyte
Reduction with sodium borohydride (1 mg/ml), acid precipitated and freeze dried prior to gas-phase hydrolysis; 5% mercaptoacetic acid, 1% w/v phenol in 6 mol/l HCl	Leucine and valine hydroxide (Fu and Dean, 1997)
Pronase E, 24 h	Tryptophan metabolites (Griffiths *et al.*, 1992)
Pronase E or alkaline hydrolysis, 24 h	Nitrotyrosine (Whiteman and Halliwell, 1999)

Πηγή: H.R. Griffiths et al. / Molecular Aspects of Medicine 23 (2002) 101-128

5.2.2 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΩΝ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΩΝ

Α. Βιοχημεία

Τα καρβονύλια είναι πανταχού παρόντα προϊόντα της οξείδωσης που απορρέουν από τις αλυσίδες των αμινοξέων όπως επίσης των υδατανθράκων και των λιπιδίων (Berlett and Stadtman 1997). Μολονότι η προσθήκη γλυκόζης είναι μια απλή αντίδραση συμπύκνωσης μεταξύ του υδατανθρακικού τμήματος μίας αλδεΰδης και της αμινομάδας μιας πρωτεΐνης, η βάση Schiff που προκύπτει μπορεί να υποστεί περαιτέρω οξείδωση, που επιλεκτικά αναφέρεται ως αντίδραση γλυκοξείδωσης.



Πηγή: H.R. Griffiths et al. / Molecular Aspects of Medicine 23 (2002) 101-128

Εικόνα 2: Σχηματισμός καρβονυλίου

Τόσο τα οξο-οξέα όσο και οι αλδεΰδες διαμορφώνονται μετά από οξειδωτική επίθεση, έχοντας και το ένα και το άλλο τον ίδιο αριθμό ατόμων άνθρακα ή ένα λιγότερο από το αρχικό αμινοξύ (Stadtman and Berlett 1991). Τα καρβονύλια μπορούν να παραχθούν ως ανταπόκριση σε ένα ευρύ φάσμα οξειδωτικών ερεθισμάτων συμπεριλαμβανομένων των αλκοξέων και των υπερόξειδων ριζών όπως φαίνεται στην Εικ.2.

5.2.3 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΘΕΙΪΚΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

Α. Βιοχημεία

Η εξέταση των αμινοξέων που παραμένουν αμιγή μετά από οξείδωση in vitro δείχνει, ότι για πολλές πρωτεΐνες το τμήμα κυστεΐνης/κυστίνης παρουσιάζει ιδιαίτερη ευαισθησία (Πίνακας 2). Η ελεύθερη θειϊκή ομάδα της κυστεΐνης εύκολα υφίσταται οξείδωση προς σχηματισμό δισουλφιδίου, το οποίο μπορεί να «επισκευαστεί» παρουσία ενός δωρητή θείου όπως είναι η γλουταθειόνη. Περαιτέρω οξείδωση οδηγεί μη αντιστρεπτά σε κυστεϊκό οξύ (Creed 1984). Η οξείδωση του ελεύθερου αμινοξέος

κυστεΐνη είναι περίπλοκη υπό την παρατήρηση ότι το προϊόν μπορεί να είναι ένα σύνθετο μικτό δισουλφίδιο.

Πίνακας 2

Susceptibility of individual amino acids within IgG to oxidation radiolytically generated radical species

Amino acid	Cysteine	Methionine	Histidine	Tryptophan	Tyrosine
$OH^{\cdot}$	78	100	100	93	100
$O_2^{-\cdot}$	76	100	100	100	100
$ROO^{\cdot}$	97	98	100	78	100

Results are expressed as a percentage of their original concentration.

Πηγή: H.R. Griffiths et al. / Molecular Aspects of Medicine 23 (2002) 101-128

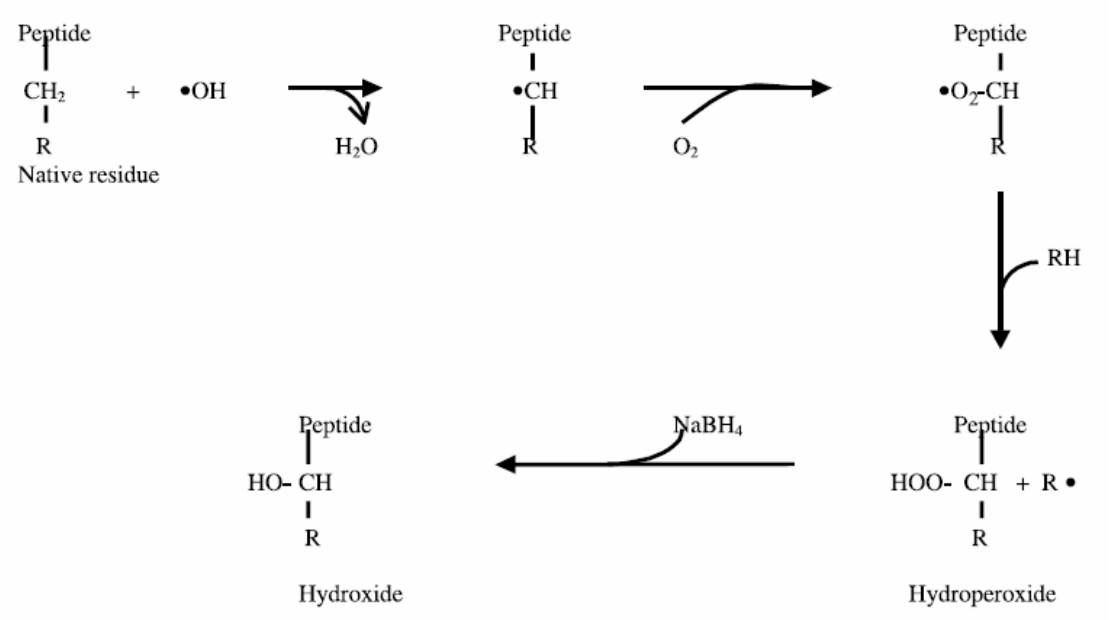
Όντως, στα βιολογικά συστήματα, τα επίπεδα ενός τέτοιου προϊόντος είναι επίσης έμμεσα υπό την επίδραση παρακινητικών ενζύμων του κύκλου της γλουταθειόνης και συνεπώς σχετίζονται εγγενώς με αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων, τις συνθήκες και τον πρωταρχικό έλεγχο. Ένα άλλο αμινοξύ που περιέχει θείο, η μεθειονίνη, επίσης θεωρείται έντονα ευάλωτη σε οξειδωτική καταστροφή, με τελικά προϊόντα στα οποία συμπεριλαμβάνονται το σουλφοξείδιο και η σουλφόνη. Το υποχλωριώδες οξύ, το νιτρικό οξύ και το μονήρες οξυγόνο είναι όλα ικανά να προκαλέσουν αυτή την αλλαγή. Αποτελεί επίσης συστατικό ενός ενζυμικού επιδιορθωτικού μηχανισμού μέσω της σουλφοξειδικής ρεδουκτάσης της μεθειονίνης (PMSR), η δραστηριότητα της οποίας εξασθενεί με την ηλικία (Petropoulos et al. 2001). Πρόσφατα, η Biewenga περίγραψε ότι η διυδρολιπάση μπορεί να λειτουργήσει ως συμπαράγοντας στο σύστημα PMSR για την επιδιόρθωση της α-1-αντιθρυψίνης (Biewenga et al. 1998). Το ένζυμο αυτό επαναφέρει τα οξειδωμένα κατάλοιπα στην εγγενή τους μορφή στην πρωτεϊνική αλυσίδα, χωρίς να αφήνει κάποιο προϊόν το οποίο να μπορεί να ανιχνευθεί και συνεπώς η οξείδωση της μεθειονίνης μπορεί να προσφέρει παραπλανητικές πληροφορίες για το βαθμό της οξείδωσης όταν αναλύεται μόνη της.

5.2.4 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΛΕΙΦΑΤΙΚΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

Α. Βιοχημεία

Ένα από τα μακροβιότερα αντιδρώντα είδη που παράγονται από επίθεση οξυγωνούχων ριζών σε πρωτεΐνες είναι τα υδρουπεροξείδια. Με το χρόνο, αυτά τα οξειδωμένα είδη αποσυντίθενται σχηματίζοντας σταθερά, μεγάλης διάρκειας ζωής υδροξείδια, από τα οποία μπορούν και τα δύο να μετρηθούν με HPLC (Εικ.3).

Οι τύποι των αμινοξέων που είναι πιο ευπρόσβλητοι στο σχηματισμό υδροξυπεροξειδίων είναι η βαλίνη, αλλά επίσης επιρρεπείς σε αυτή την τροποποίηση είναι η λευκίνη και η λυσίνη. Ωστόσο, μεταξύ των πρωτεϊνών, τα υδρόφοβα μέλη προστατεύονται από τη μεγαλύτερη ποσότητα των υδατικών ριζών και οι πιο ευαίσθητοι δείκτες είναι τα υδρουπεροξείδια της λυσίνης. Τα υδροϋπεροξείδια διασπώνται ταχύτατα υπό την παρουσία μεταλλικών ιόντων (Fu et al. 1995a, Robinson et al. 1998) και συμμετέχουν επίσης στο διάσπαση των υδροξειδίων από την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης. Τα υδρουπεροξείδια μπορούν αποτελεσματικά να αναχθούν σε υδροξείδια μετά την εκχύλισή τους, που δεν είναι ιδιαίτερα επιρρεπή σε επιπλέον οξειδωτική τροποποίηση.



Πηγή: H.R. Griffiths et al. / Molecular Aspects of Medicine 23 (2002) 101-128

Εικόνα 3: Σχηματισμός υδροϋπεροξειδίου και υδροξειδίου

Ο σχηματισμός των υδροξειδίων, με την προσθήκη ενός ˙ΟΗ υπό την παρουσία οξυγόνου, κατά μήκος της πλευρικής αλυσίδας των αμινοξέων είναι σχετικά συγκεκριμένος στις πλευρικές αλυσίδες των αλειφατικών αμινοξέων. Εκτεταμένος χαρακτηρισμός των τριών ισομερών μορφών των υδροξειδίων της βαλίνης και της λευκίνης έχει αποδωθεί από τον Fu et al. (1995b), Fu και Dean (1997), Morin et al. (1998).

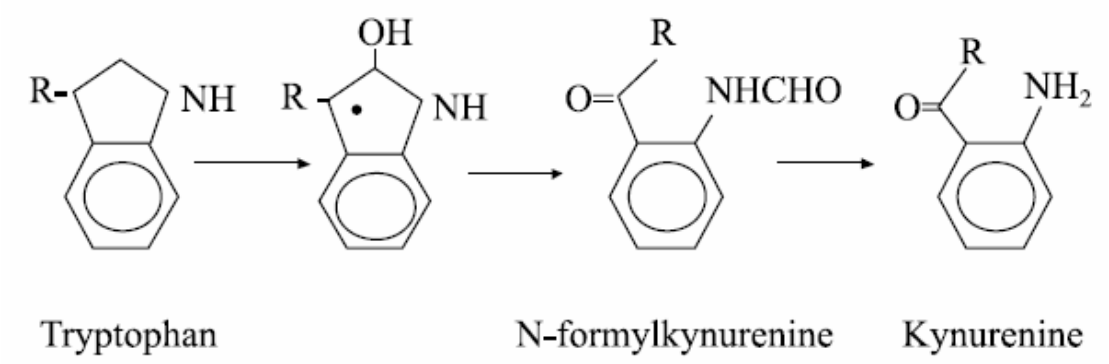
Η λυσίνη μπορεί επίσης να υποστεί περιορισμένη επίθεση στο άτομο C6 προς σχηματισμό της αντίστοιχης αλδεϋδης, της ημι-αλδεΰδης. Η άλφα ημι-αλδεΰδη μπορεί επίσης να σχηματιστεί ενζυμικά και αυτό μπορεί να ανατρέψει τον προσδιορισμό αυτού του προϊόντος. Παρόλα αυτά, Γερμανοί ερευνητές υιοθέτησαν αυτό το βιοχημικό δείκτη (Young et al. 2000).

Η ιστιδίνη συχνά συμμετέχει στις λειτουργίες των μεταλλικών ιόντων και συνεπώς αποτελεί στόχο οξείδωσης που καταλύεται από μεταλλικά ιόντα (Stadtman 1993). Μέχρι σήμερα, πολύ λίγα πράγματα είναι γνωστά για την χημεία της οξείδωσης της ιστιδίνης από το ευρύ φάσμα των βιολογικά σχετικών ελευθέρων ριζών και συνεπώς είναι πολύ νωρίς για να καθορίσουμε εάν τα οξειδωμένα προϊόντα 2 και/ή 8-οξοιστιδίνη αποτελούν χρήσιμους βιοχημικούς δείκτες.

5.2.5 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗΣ

Α. Βιοχημεία

Μετά την απώλεια της κυστεΐνης, τα αρωματικά αμινοξέα είναι τα αμέσως επόμενα πιο ευπαθή συστατικά, πράγμα που οφείλεται στην ικανότητά τους να προσελκύουν ενδιάμεσες ρίζες στον δακτύλιο του σκελετού τους. Οι πιο συχνές αλλαγές είναι οι αντιδράσεις προσθήκης στο δακτύλιο και εισαγωγής οξυγόνου, που στην περίπτωση της τρυπτοφάνης προκαλεί διαίρεση του δακτυλίου προς σχηματισμό Ν-φορμυλο-κυνουρενίνης (Εικ.4). Επίσης, πολλές από τις αλλαγές αυτές σχετίζονται με νέα παράγωγα που αυτοφθορίζουν, σε ένα μεγαλύτερο μήκος κύματος, γεγονός που επιβεβαιώνει αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα της ανάλυσης.



Πηγή: H.R. Griffiths et al. / Molecular Aspects of Medicine 23 (2002) 101-128

Εικόνα 4: Οξείδωση της τρυπτοφάνης

Η ενέργεια του φωτός, που εκπέμπεται από UV ακτινοβολία, μπορεί να απορροφηθεί απευθείας από την τρυπτοφάνη παράγοντας ένα διεγερμένο ενδιάμεσο. Η τρυπτοφαινυλική ρίζα μπορεί να εξουδετερωθεί μέσω μεταφοράς σε διαλυτό οξυγόνο (προς παραγωγή $O_2^{\bullet -}$), από αντιοξειδωτικά ή μέσω μεταφοράς φορτίου, δηλαδή με μετακίνηση ενός μονήρους ηλεκτρονίου από ένα πεπτίδιο ή το σκελετό μιας πρωτεΐνης σε ένα ευπρόσβλητο αμινοξύ με χαμηλότερη δυναμική ισορροπία.

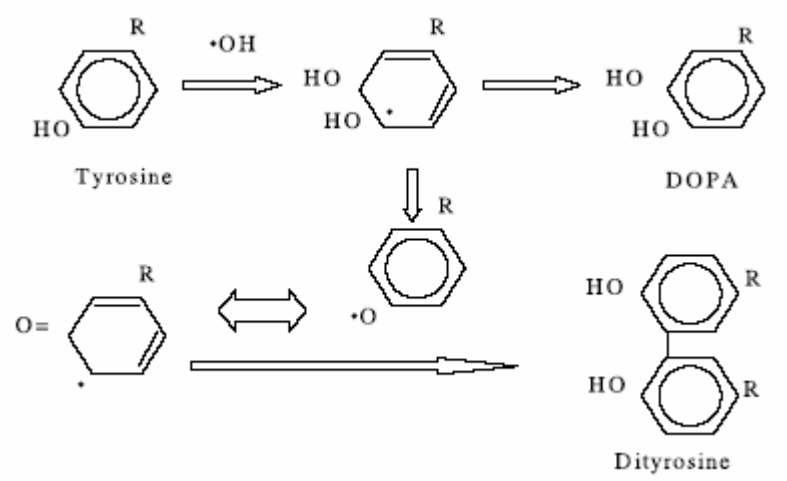
Συνεπώς, σε μια δεδομένη πρωτεΐνη, ο στόχος της επίθεσης μπορεί να μην είναι η βασική περιοχή της βλάβης. Υπό την απουσία μεταφοράς φορτίου ή επιδιόρθωσης, η τρυπτοφάνη υφίσταται διάνοιξη του δακτυλίου, μετά από επίθεση από $^{\bullet}OH$, προς σχηματισμό κυρίως N-φορμυλο-κυνουρενίνης και κυνουρενίνης (Griffiths et al. 1992). Επίσης, οι κυνουρενίνες συνθέτονται ενζυμικά και επομένως οι ενώσεις αυτές δεν ανακυκλώνονται κατά τη διάρκεια της πρωτεϊνικής σύνθεσης, γεγονός που τις καθιστά βασικούς δείκτες των πρωτεϊνών. Τέλος, αποβάλλονται στα ούρα και για το λόγο αυτό δεν είναι δυνατή η χρήση των δεικτών αυτών σε ανάλυση ούρων.

5.2.6 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΞΕΙΔΩΜΕΝΗΣ ΤΥΡΟΣΙΝΗΣ

Α. Βιοχημεία

Ο διμερισμός της τυροσίνης πιστεύεται ότι, συμβάλει στη συσσωμάτωση των πρωτεϊνών που συχνά παρατηρείται κατά την οξείδωση. Ωστόσο, εφόσον το οξυγόνο και τα αντιοξειδωτικά, επιδιορθώνουν ταχύτατα τις ενδιάμεσες ρίζες φαινοξυλίου, το

μοναδικό ενδεχόμενο είναι να αποτελούν σημαντικό προϊόν των μεταλλοπρωτεϊνών, όπου το ενδιάμεσο σταθεροποιείται μέσω αλλαγής της οξειδοαναγωγικής κατάστασης του συνδεόμενου μεταβατικού μετάλλου (Wilks and Ortiz de Montellano 1992). Η L-DOPA σχηματίζεται από την ηλεκτρόφιλη προσθήκη, μιας υδροξυλικής ρίζας στον ακόρεστο δακτύλιο της τυροσίνης, όπου η παρουσία της μέσα στον πρωτεϊνικό σκελετό είναι ενδεικτική μιας μετα-συνθετικής οξείδωσης (Εικ.5).



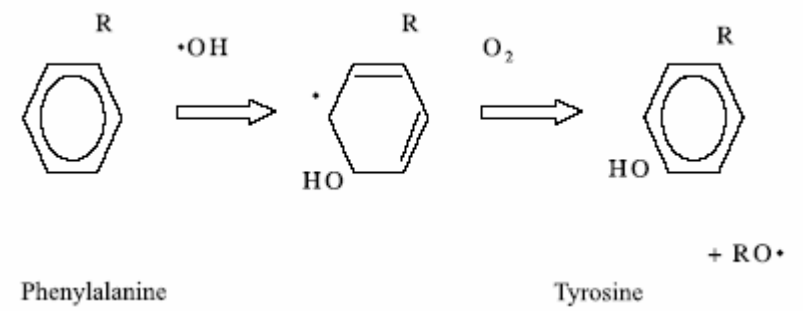
Πηγή: H.R. Griffiths et al. / Molecular Aspects of Medicine 23 (2002) 101-128

Εικόνα 5: Οξείδωση της τυροσίνης

Η υδροξυλίωση της φαινυλαλανίνης αποτελεί μια τυπική αντίδραση των ριζών υδροξυλίου, στην οποία η προκύπτουσα τυροσίνη είναι υδροξυλιωμένη στην θέση ortho- ή meta-, και διαφοροποιείται κατά αυτό τον τρόπο από την εγγενή τυροσίνη (Εικ.6). Η διαφωνία σε ότι αφορά τη φυσιολογική σχέση της βιτυροσίνης προκλήθηκε από ένα σύνολο αντικρουόμενων βιβλιογραφικών αναφορών που δημοσιεύθηκαν στο παρελθόν (Daneshavar et al. 1997, Kato et al. 1998).

Το πυρηνόφιλο μη ιονικό οξειδωτικό, υποχλωριώδες οξύ (HOCL), είναι ιδιαίτερα ενεργό με την τυροσίνη, συμπεριλαμβανομένης της χαρακτηριστικής χλωροτυροσίνης. Επιπρόσθετα, η βρωμοτυροσίνη μπορεί επίσης να παραχθεί υπό την επίδραση εωσινόφιλης υπεροξειδάσης. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι τόσο η χλώρο- όσο και η βρωμο- τυροσίνη μπορούν να υποστούν ένα δεύτερο βήμα παραγωγής αλογόνου, που εμπλέκεται στην μέτρησή τους. Ένα επιπλέον παράγωγο, προσθήκης στον δακτύλιο της τυροσίνης, η νιτροτυροσίνη, σχηματίζεται μετά από επίθεση από

νιτροσυλιωμένα είδη συμπεριλαμβανομένου του νιτρικού οξέος, υπεροξειδίων του αζώτου και αντιδράσεων μεταξύ υποχλωρικών και αζωτούχων ειδών (Crow 1999).



Πηγή: H.R. Griffiths et al. / Molecular Aspects of Medicine 23 (2002) 101-128

Εικόνα 6: Οξείδωση της φαινυλαλανίνης.

Η φαινυλαλανίνη αντιδρά με ρίζες υδροξυλίου για να σχηματίσει τρία υδροξυλιωμένα προϊόντα, para-, meta- και ortho-τυροσίνης. Τα δύο τελευταία δεν αποτελούν τελικά προϊόντα καμίας ενζυμικής διαδικασίας.

5.2.7 ΕΓΚΥΡΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΤΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

Υπάρχει πραγματική ανάγκη για την τυποποίηση των πολλών πρωτοκόλλων που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της οξείδωσης των πρωτεϊνών σε διάφορα εργαστήρια σε όλο τον κόσμο. Στην περίπτωση των καρβονυλίων, αυτό μπορεί να εξασφαλιστεί μέσω της προετοιμασίας ενός ποιοτικά ασφαλούς υλικού, το οποίο να περιέχει καθορισμένο αριθμό παράγωγων καρβονυλίου, έτσι ώστε να έχουν ένα τέτοιο μέγεθος που να συμπεριφέρεται ως μια μικρή πρωτεΐνη. Τέτοιου είδους υλικό μπορεί να παραχθεί μέσω διαδικασιών εκχύλισης πρωτεϊνών και μπορεί να χρησιμοποιηθούν για να ελαχιστοποιήσουν την οξείδωση in vitro. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να εξεταστούν διαφορετικές μέθοδοι υδρόλυσης των πρωτεϊνών ώστε να αξιολογηθεί η ικανότητα, η αποδοτικότητα και η ενδεχόμενη εμπλεκόμενη επαγωγή των οξειδωμένων υπολειμμάτων. Υπάρχει επίσης η ανάγκη για κατάλληλα εξωγενή σταθερά υλικά, που δεν υπόκεινται σε οξειδωτική μεταβολή.

5.2.8 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΑΠΟ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

Η προσθήκη συμπληρώματος φλαβονοειδών στη διατροφή ποντικών για 18 ημέρες, προκάλεσε μείωση στο περιεχόμενο πρωτεϊνικών καρβονυλίων (Funabiki et al. 1999). Το συμπλήρωμα α-τοκοφερόλης ή ο συνδυασμός α-τοκοφερόλης (40 mg/ημέρα) και ασκορβικού οξέος (24 mg/ημέρα) για 15 ημέρες, παρείχε προστασία έναντι του σχηματισμού πρωτεϊνικών καρβονυλίων, σε ποντίκια με έλλειψη σιδήρου, κατά τη διάρκεια αναπλήρωσης του σιδήρου (Srigiridhar and Nair 2000). Οι περιορισμένες αυτές μελέτες επιδεικνύουν μια προστατευτική επίδραση της διαιτητικής παρέμβασης έναντι της οξείδωσης των πρωτεϊνών του πλάσματος.

Παρατηρήθηκε, ότι η μακροχρόνια λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης C διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο έναντι της πρωτεϊνικής οξείδωσης στους ανθρώπους (Carty et al. 2000). Σε άτομα με χαμηλό επίπεδο αντιοξειδωτικής κατάστασης, η χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης C μείωσε σημαντικά το βαθμό οξείδωσης των πρωτεϊνών μετά από 10 εβδομάδες, αλλά όχι και μετά από 5 εβδομάδες. Επίσης, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του ασκορβικού οξέος και του περιεχομένου σε IgG καρβονύλιο ($r = - 0.145$, $p = 0.019$). Μερική ανάλυση δειγμάτων από μία μελέτη μακροχρόνιας λήψης συμπληρωμάτων (Porkkala-Sarataho et al. 2000) επιβεβαίωσε, ότι άτομα που λάμβαναν βιταμίνη C και E επέδειξαν μια μείωση της τάξης του 30% στα επίπεδα των πρωτεϊνικών καρβονυλίων μετά από ένα χρόνο. Για ακόμη μια φορά, παρατηρήθηκε μια σημαντική αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της βιταμίνης C και του επιπέδου των πρωτεϊνικών καρβονυλίων ($r = - 0.575$, $p< 0.001$).

Οι Wander and Du (2000) εξέτασαν την αντιοξειδωτική επίδραση της βιταμίνης E σε συνδυασμό με εικοσαπενταενοϊκό και δεκαεξαενοϊκό οξύ. Τα έλαια των ψαριών δεν είχαν καμία επίδραση στο περιεχόμενο των πρωτεϊνικών καρβονυλίων, ούτε η παρουσία των 400 mg α-τοκοφερόλης στη δίαιτα, ρύθμισε το περιεχόμενο των πρωτεϊνικών καρβονυλίων στο πλάσμα. Οι μελέτες αυτές συνοψίζονται στον Πίνακα 3 (βλ. Παράρτημα).

In vitro μελέτες της οξείδωσης της HDL επιβεβαίωσαν τον πρώιμο σχηματισμό σουλφοξειδίων της μεθειονίνης, που επαυξάνονται από την α-τοκοφερόλη (Garner et al. 1998). Η αλλοίωση αυτή είναι ευάλωτη στον ενεργό μηχανισμό επιδιόρθωσης από

την ρεδουκτάση της σουλφοξειδικής μεθειονίνης, όπου η μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου αυτού σχετίζεται με την γήρανση (Petropoulos et al. 2001).

Η ανάλυση των θειολών έχει επιχειρηθεί σε μελέτες που κάνουν χρήση αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων σε ανθρώπους (Carty et al. 2000). Ωστόσο, όπως είναι αναμενόμενο, δεν έχουν ληφθεί σταθερές ή ισχυρές παρατηρήσεις εξαιτίας των περιορισμών της μεθόδου. Στο πλάσμα, οι μετρήσεις συγχέονται από το υψηλό περιεχόμενο θειολών της αλβουμίνης και την σχετιζόμενη λειτουργία του με τη μεταφορά των μικρών μορίων, συμπεριλαμβανομένων φαρμάκων όπως είναι η D-πενικιλαμίνη. Επίσης, η κυτταρική ανάλυση των θειολών συγχέεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ της γλουταθειόνης και των συσχετιζόμενων ενζύμων. Τέλος, για τη διερεύνηση της επίδρασης των διαιτητικών αντιοξειδωτικών/συμπληρωμάτων δεν έχει χρησιμοποιηθεί ιστοχημική ανάλυση.

Η παραγωγή της 2-οξοιστιδίνης που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της in vitro οξείδωσης της LDL, μπορεί να αναχαιτιστεί από τη βιταμίνη C (Retsky et al. 1999). Ο σχηματισμός αζωτούχων ριζών λυσίνης, που προκαλείται από το HOCL, αναστέλλεται από την παρουσία ασκορβικού οξέος, γλουταθειόνης και Trolox® in vitro.

Σε μια πρόσφατη μελέτη στην Watanabe που περιελάμβανε υπερλιπιδαιμικά κουνέλια, χρησιμοποιήθηκε ένα αντίσωμα έναντι της μαλονδιαλδεΰδης της λυσίνης. Κατά τη διάρκεια της μελέτης εξετάστηκε η λήψη ραδιοσημειωμένων αντισωμάτων σε ζώα που τρέφονταν με δίαιτα που περιείχε συμπληρώματα βιταμίνης C και E, για 6 μήνες. Τα ποντίκια που τρέφονταν με φυσιολογική δίαιτα, εμφάνισαν αλλοιώσεις πλούσιες σε τροποποιημένη λυσίνη, ενώ αυτά που τρέφονταν με δίαιτα που περιείχε συμπληρώματα βιταμίνης C και E, έδειξαν λιγότερες οξειδωτικές αλλοιώσεις (Tsimikas et al. 2000).

Ένα εκχύλισμα από σπόρους σταφυλιού, πλούσιο σε κατεχίνες και φαινόλες, χρησιμοποιήθηκε ως συμπλήρωμα για μία εβδομάδα σε 15 άτομα. Καμία επίδραση δεν παρουσιάστηκε σε ότι αφορά την οξείδωση των πρωτεϊνών (Young et al. 2000). Σε μια δεύτερη έρευνα, χορηγήθηκαν χυμοί φρούτων σε πέντε άτομα για μία εβδομάδα, σε τρεις δόσεις. Στη μελέτη αυτή, η 2-άμινο-αδιπική αλδεΰδη του πλάσματος παρουσίασε αύξηση ανάλογη με το χρόνο και τη δόση, επιβεβαιώνοντας την προ-οξειδωτική επίδραση του συμπληρώματος (Young et al. 1999). Μια τρίτη μελέτη εξέτασε την επίδραση του εκχυλίσματος του μαϊντανού, που είναι πλούσιο σε φλαβόνες, σε 14 άτομα για μία εβδομάδα. Για άλλη μια φορά, δεν παρατηρήθηκαν

αξιοσημείωτες αλλαγές στα υπολείμματα των πρωτεϊνικών 2-άμινο-αδιπικών αλδεΰδών του πλάσματος (Nielsen et al. 1999). Η μάλλον μη πειστική φύση των ερευνών αυτών, μπορεί απλά να αποτελεί μια αντανάκλαση της έλλειψης στατιστικής δύναμης, σε συνδυασμό με τη μικρή διάρκεια χρήσης των συμπληρωμάτων.

Μια πιλοτική μελέτη σε 10 άτομα, που λάμβαναν συμπληρώματα ασκορβικού οξέος για 10 εβδομάδες, έδειξε σημαντική προστασία έναντι του σχηματισμού N-φόρμυλο κυνουρενίνης (Griffiths et al. 2002).

Τέλος, δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες οι οποίες να περιγράφουν τις επιδράσεις των διαιτητικών αντιοξειδωτικών στα προϊόντα οξείδωσης της τυροσίνης.

5.2.9 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από το σύνολο των αποδεικτικών στοιχείων φαίνεται, ότι το «δακτυλικό αποτύπωμα» των οξειδωμένων ειδών που παρουσιάζονται in vivo, επιτυγχάνεται με την υιοθέτηση ενός ευρέως φάσματος πρωτεϊνικών βιοχημικών δεικτών.

Βασιζόμενη στα κριτήρια που σημειώθηκαν στην εισαγωγή αυτής της αναφοράς και στην παρατήρηση ότι το επίπεδο των βιοχημικών δεικτών αυξάνεται σε ασθένειες, οι πιθανότεροι υποψήφιοι ως βιοχημικοί δείκτες είναι τα απομονωμένα πρωτεϊνικά καρβονύλια (δεδομένου ότι αυτά μπορεί να προκύψουν από δευτερεύουσες διαδικασίες), η βιτυροσίνη, η L-DOPA και η ortho-τυροσίνη.

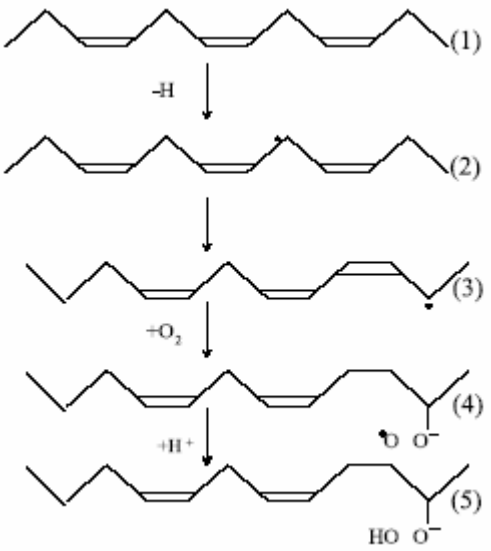
Μπορεί επίσης να εξεταστεί η τάση πρόσληψης της LDL στο πλάσμα από τα μονοπύρηνα και ενδοθηλιακά κύτταρα, κατά την οποία η τροποποιημένη LDL συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς. Η τροποποίηση σε ένα συγκεκριμένο κλάσμα της λυσίνης, είναι επαρκής για τη δραματική αύξηση της απορρόφησης της LDL (Griffiths et al. 1999a, b). Αυτή η έγκυρη μέθοδος θα μπορεί να εφαρμοστεί για την αξιολόγηση των λειτουργικών συνεπειών των αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων σε μελέτες διαιτητικής παρέμβασης σε ανθρώπους.

5.3 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

5.3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

Οι πιο πλούσιες in vivo περιοχές σε λιπίδια είναι οι λιποπρωτεΐνες, καθώς και οι κυτταρικές μεμβράνες. Αυξημένες συγκεντρώσεις τελικών προϊόντων λιπιδικής υπεροξείδωσης ανιχνεύονται στις περισσότερες, εάν όχι σε όλες, τις ανθρώπινες ασθένειες. Ωστόσο, διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην παθολογία μόνο μερικών από αυτών. Για παράδειγμα, η υπεροξείδωση εμφανίζεται να είναι σημαντική στην αθηροσκλήρωση και στην επιδείνωση της αρχικής βλάβης των ιστών, που προκαλείται από ισχαιμική ή τραυματική καταστροφή του εγκεφάλου. Ο εντοπισμός της υπεροξείδωσης των λιπιδίων καθυστερεί κατά την διαδικασία εξέλιξης της βλάβης. Πολλές αναλυτικές μέθοδοι είναι διαθέσιμες για τη μέτρηση της οξείδωσης των λιπιδίων, αλλά καμία δοκιμασία από μόνη της δεν αποτελεί ακριβή μέτρηση της συνολικής διαδικασίας.

Τα τριγλυκερίδια της LDL και τα φωσφολιπίδια των μεμβρανών είναι εξαιρετικά επιρρεπή σε επιθέσεις ελεύθερων ριζών. Το πρώτο βήμα στην πορεία της υπεροξείδωσης των λιπιδίων (LPO) στις βιολογικές μεμβράνες, είναι η απόσπαση ενός ατόμου υδρογόνου, από μια μεθυλική ομάδα που βρίσκεται δίπλα σε ένα διπλό δεσμό (Εικ.7).



Πηγή: H.R. Griffiths et al. / Molecular Aspects of Medicine 23 (2002) 101-128

Εικόνα 7: Η πορεία υπεροξείδωσης των λιπιδίων

Από τη διαδικασία αυτή παράγεται μία ρίζα με κεντρικό άτομο άνθρακα (2). Η ρίζα του άνθρακα σταθεροποιείται από μια αναδιάρθρωση του διπλού δεσμού προς σχηματισμό συζυγούς διενίου (3). Εφόσον το οξυγόνο είναι παρόν σε υψηλές συγκεντρώσεις στις κυτταρικές μεμβράνες, μπορεί εύκολα να αντιδράσει με τη ρίζα του κεντρικού άνθρακα, σχηματίζοντας υπεροξειδική ρίζα (4). Η υπεροξειδική ρίζα αντιδρά στη συνέχεια με ένα άλλο λιπαρό οξύ, που βρίσκεται συνδεδεμένο με φωσφολιπίδιο/ τριγλυκερίδιο, συγκροτώντας μια υδρουπερόξυ ομάδα (5) και μια νέα ρίζα με κεντρικό άνθρακα (2). Το λιπιδικό υδρουπεροξείδιο θα αντιδράσει περαιτέρω για να δημιουργήσει κυκλικά υπεροξείδια, κυκλικά ενδουπεροξείδια και τελικά αλδεΰδες συμπεριλαμβανομένων και των μαλονδιαλδεΰδών.

Κατά τη διάρκεια της πορείας υπεροξείδωσης, διαμέσου αντιδρώντων ενδιάμεσων, παράγονται πολλά τελικά προϊόντα όπως είναι οι αλδεΰδες (MDA και 4-HNE), το πεντάνιο, το αιθάνιο, τα 2,3-trans-συζυγή διένια, οι ισοπροστάνες και τα χοληστερολοξείδια.

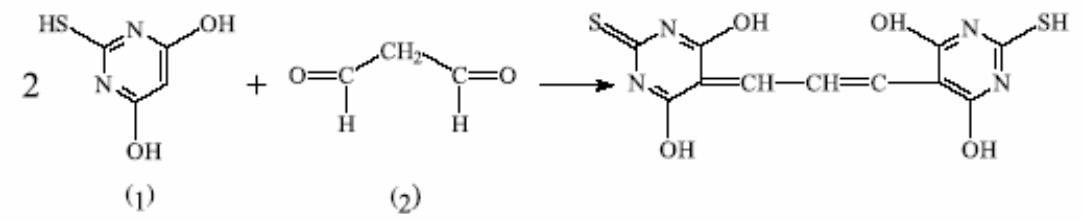
Οι βιολογικές δράσεις των MDA και άλλων αλδεΰδών, όπως είναι η 4-HNE, περιλαμβάνουν σχηματισμό πολυμερών με το DNA και τις πρωτεΐνες, γεγονός που τροποποιεί τη δραστηριότητα των μορίων αυτών. Τα MDA και 4-HNE επιδεικνύουν τοξικότητα στους ιστούς. Τα MDA, για παράδειγμα, αντιδρούν με αμινικές και θειϊκές ομάδες. Οι αλδεΰδες διαχέονται περισσότερο από τις ελεύθερες ρίζες, που σημαίνει ότι η καταστροφή που προκαλούν εξαπλώνεται σε πιο απομακρυσμένες περιοχές. Οι αλδεΰδες απομακρύνονται πολύ γρήγορα από τα κύτταρα, δεδομένου ότι πολλά ένζυμα ελέγχουν το μεταβολισμό τους.

5.3.2 ΜΑΛΟΝΔΙΑΛΔΕΫΔΕΣ

Α. Μέθοδοι μέτρησης

Μία από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μεθόδους στην έρευνα των ελευθέρων ριζών είναι ο προσδιορισμός των παραγώγων του θειοβαρβιτουρικού οξέος (TBA) και των MDA, στο πλάσμα και/ή στην ουρία. Το MDA είναι ένα από τα προϊόντα διάσπασης των ελευθέρων ριζών κατά τη υπεροξείδωση των λιπιδίων. Το τεστ για TBA-αντιδρώντες ουσίες (TRABS) κατασκευάστηκε με σκοπό να προσδιορίσει το βαθμό υπεροξείδωσης των λιπαρών οξέων στα τρόφιμα, ως μέθοδος

μέτρησης της τάγγισης (Yu and Sinnhuber, 1957). Στις περισσότερες πορείες υπεροξείδωσης, σχηματίζονται μικρά ποσά μαλοναλδεϋδών. Στο τεστ ΤΒΑ, το MDA θερμαίνεται με ΤΒΑ κάτω από όξινες συνθήκες. Οι μαλονδιαλδεΰδες τότε αντιδρούν με το ΤΒΑ, σχηματίζοντας ένα παράγωγο που απορροφά στα 532 nm (Εικ.8). Μία βελτιωμένη μέθοδος αξιοποιεί το φθορισμό του παράγωγου των MDA-TBA, που έχει μήκος κύματος διέγερσης στα 531nm και εκπομπής στα 553nm.



Πηγή: H.R. Griffiths et al. / Molecular Aspects of Medicine 23 (2002) 101-128

Εικόνα 8: Αντίδραση των ΤΒΑ και MDA που οδηγεί στο ΤΒΑ-MDA παράγωγο

Δυστυχώς, το ΤΒΑ αντιδρά εξίσου με διάφορες άλλες ουσίες. Η μέτρηση του φθορισμού, των παράγωγων των μαλονδιαλδεϋδών, παρέχει κάποια βελτίωση σε ότι αφορά την ειδικότητα της μεθόδου. Μία δημοφιλής μέθοδος που χρησιμοποιείται, διαχωρίζει τα προϊόντα των μαλονδιαλδεϋδών και των παρεμβαλλόμενων προϊόντων, χρησιμοποιώντας HPLC. Η ακριβής ένταση του χρώματος που παράγεται κατά τη διάρκεια της αντίδρασης του ΤΒΑ εξαρτάται από τον τύπο και την ισχύ του οξέος που εμπλέκεται στην αντίδραση.

5.3.3 ΣΥΖΥΓΗ ΔΙΕΝΙΑ

Α. Μέθοδοι μέτρησης

Τα συζυγή διένια αποτελούν ενδιάμεσα προϊόντα της διάσπασης των λιπαρών οξέων. Εφόσον τα συζυγή διένια φυσιολογικά δεν παρουσιάζονται στα ζώντα κύτταρα, θεωρείται ότι είναι ειδικά προϊόντα των αντιδράσεων των ελευθέρων ριζών. Η δομή τους καθώς και ο μηχανισμός σχηματισμού τους περιγράφονται στην Εικ.7.

Τα συζυγή διένια μπορούν να μετρηθούν φασματοφωτομετρικά στο φάσμα των UV ακτινοβολιών, στα 230-235nm.

5.3.4 ΦΑΣΗ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗΣ ΤΗΣ LDL

Α. Μέθοδοι μέτρησης

Ένας βασικός τρόπος μέτρησης της οξειδωτικής ικανότητας της LDL του πλάσματος, είναι η μέθοδος της φάσης καθυστέρησης, που παρέχει μία εκτίμηση της κατάστασης της αντιοξειδωτικής προστασίας των λιπιδίων στο πλάσμα. Η επαγωγή των συζυγών διενίων, που ακολουθείται από επώαση με χαλκό ή τη ρίζα εισαγωγής ΑΑΡΗ, καταγράφεται με σκοπό να υπολογισθεί η «χρονική καθυστέρηση» πριν την αντιπροσωπευτική/εκθετική αύξηση των σχηματιζόμενων συζυγών διενίων. Η μέθοδος ακολουθείται όπως και για τα συζυγή διένια χρησιμοποιώντας απομονωμένη LDL, που είναι προτιμότερη στην περίπτωση αυτή, από το ολικό πλάσμα.

5.3.5 ΥΔΡΟΚΑΡΒΟΝΙΚΑ ΑΕΡΙΑ

Α. Βιοχημεία

Κατά τη διάρκεια της οξείδωσης των λιπιδίων, σχηματίζονται υδροκαρβονικά οξέα, όπως είναι το πεντάνιο και το αιθάνιο (Riely et al. 1974). Οι συγκεντρώσεις που διαμορφώνονται είναι μάλλον χαμηλές και εξαρτώνται από την παρουσία μεταβατικών μετάλλων που αποσυνθέτουν τα υπεροξείδια. Μια άλλη μεταβολική πορεία κατά την οποία δημιουργούνται αλκάνια, είναι η αντίδραση μίας ρίζας με κεντρικό άτομο άνθρακα με ένα μόριο οξυγόνου, που οδηγεί στο σχηματισμό μιας αλκόξυ ρίζας. Η αλκόξυ ρίζα μπορεί να υποστεί μια β-διχοτόμηση που οδηγεί σε μια ρίζα αλκυλίου και μια αλδεΰδη. Σε πολλές μελέτες, αναλύονται η δημιουργία αλκανίων της σειράς C2-C5, μολονότι το αιθάνιο και το πεντάνιο χρησιμοποιούνται πιο συχνά. Εφόσον το πεντάνιο μπορεί να μεταβολισθεί in vivo (Wade and van Rij 1985), το αιθάνιο αποτελεί καλύτερο δείκτη για την οξείδωση των λιπιδίων.

5.3.6 ΛΙΠΟΦΟΥΣΚΙΝΗ

Α. Βιοχημεία

Ο όρος λιποφουσκίνη αναφέρεται σε αυτοφθορίζοντα λυσοσωμικά αποθηκευτικά σώματα που συσσωρεύονται στα κύτταρα κατά τη διάρκεια της γήρανσης. Η μοριακή σύσταση και ο μηχανισμός σχηματισμού αυτών των κυτταρικών έγκλειστων δεν είναι γνωστά με ιδιαίτερες λεπτομέρειες. Είναι αποδεδειγμένο, ότι ανεπάρκεια σε μικρομοριακά αντιοξειδωτικά, έχει ως αποτέλεσμα μαζική συσσώρευση αυτοφθορίζοντων λυσοσωμικών αποθηκευτικών σωμάτων σε πολλούς κυτταρικούς τύπους, ποικίλων οργανισμών. Η παρατήρηση αυτή υπέδειξε ότι η οξειδωτική καταστροφή των ιστών εμπλέκεται στο σχηματισμό της λιποφουσκίνης. Ωστόσο, υπάρχουν αποδείξεις ότι η σύσταση των σωμάτων αποθήκευσης, που συσσωρεύονται ως αποτέλεσμα έλλειψης αντιοξειδωτικών, διαφέρει σημαντικά από αυτή της λιποφουσκίνης.

5.3.7 ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΙΑ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

Α. Βιοχημεία

Τα υπεροξείδια των λιπιδίων σχηματίζονται όταν οι αντιδράσεις των ελευθέρων ριζών λαμβάνουν χώρα στις κυτταρικές μεμβράνες ή στην LDL. Τα MDA, που μετρώνται μετά την υδρόλυση των υπεροξειδικών λιπιδίων, καθορίζονται ως ένας έμμεσος τρόπος ποσοτικής μέτρησης. Ωστόσο υπάρχουν αρκετά μειονεκτήματα.

Οι 7-οξυγονωμένες στερόλες είναι οι σπουδαιότερες οξυστερόλες που σχετίζονται με την οξείδωση των λιπιδίων στις βιολογικές μεμβράνες και τις λιποπρωτείνες. Τα δύο υδρουπεροξείδια αποτελούν τα βασικότερα ασταθή προϊόντα και ανάγονται ταχύτατα στα αντίστοιχα υδρόξυ παράγωγα ή αφυδατώνονται προς οξο-παράγωγα. Υπάρχουν ισχυρά επιδημιολογικά στοιχεία που συνδέουν την πρόγνωση της αθηροσκλήρωσης με αυτά τα οξειδωμένα προϊόντα της χοληστερόλης (COPS).

Τα διεγερμένα ουδετερόφιλα παράγουν HOCL, μέσω αντίδρασης των υπεροξειδίων του υδρογόνου με ιόντα χλωρίου που καταλύεται από την μυελοϋπεροξειδάση. Όταν εκτίθεται η χοληστερόλη στο HOCL, αυξάνει τη

συγκέντρωση πολλών προϊόντων (Van den Berg et al. 1993) και ιδιαίτερα του επιμέρους 5,6-εποξειδίου, με επιπλέον σχηματισμό παραγώγων υδροξέως.

Η υπεροξειδάση των εωσινόφιλων και η μυελοϋπεροξειδάση καταλύουν την οξείδωση του βρωμιούχου άλατος από υδρογονούχα υπεροξείδια προς παραγωγή υποβρωμιούχου οξέος (HOBr). Ο Carr et al. (1998) έδειξε ότι η αντίδραση του HOBr με το ελαϊκό, λινολεϊκό και αραχιδονικό οξύ οδηγεί σε σχηματισμό υδροβρωμιδίων.

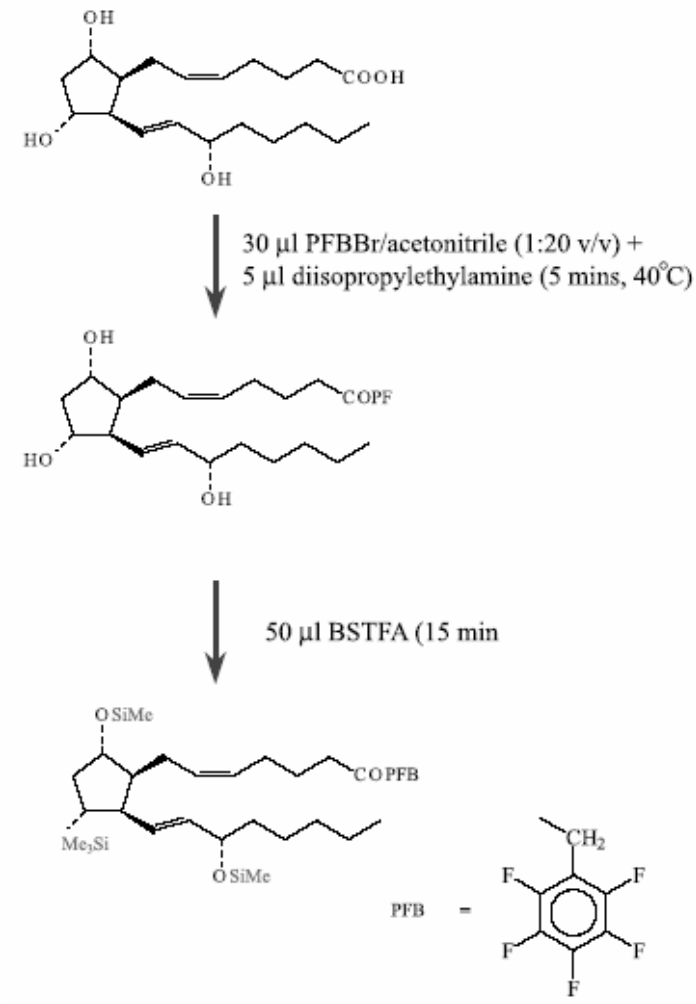
Επίσης ανιχνεύονται και αλλά οξειδωτικά προϊόντα, που δεν περιέχουν βρώμιο, όπως είναι τα διυδροξυ-παράγωγα (Carr et al. 1998). Τα υδροβρωμίδια και τα υδροχλωρίδια μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες της οξείδωσης των λιπιδίων προερχόμενων από ουδετερόφιλα και εωσινόφιλα.

5.3.8 ΙΣΟΠΡΟΣΤΑΝΕΣ

Α. Βιοχημεία

Οι ισοπροστάνες αποτελούν προϊόντα οξείδωσης του αραχιδονικού οξέος από ελεύθερες ρίζες. Δύο ξεχωριστές πορείες υπεροξείδωσης μπορούν να οδηγήσουν στο σχηματισμό ισοπροστανών: μια πορεία ενδοϋπεροξειδίων και ένας μηχανισμός διοξυαιθανίου/ενδοϋπεροξειδίου. Το προϊόν των ελευθέρων ριζών που χρησιμοποιείται ως δείκτης του οξειδωτικού στρες είναι η 8-iso-IPF2a. Δίαιτες πλούσιες σε φρούτα και λαχανικά μπορούν να ελαττώσουν την έκκριση της ουρικής 8-iso-IPF2a (Thompson et al. 1999).

Οι ισοπροστάνες στο πλάσμα έχουν μικρό χρόνο ημίσιας ζωής, περίπου 18 λεπτά και απεκκρίνονται ταχύτατα, που σημαίνει ότι πρέπει να παράγονται συνεχώς προκειμένου να διατηρηθεί μια κατάσταση σταθερής συγκέντρωση. Φαίνεται ότι αποτελούν ένα καλό δείκτη του οξειδωτικού στρες και έχουν ισχυρή βιολογική δραστηριότητα στο αγγειακό σύστημα, όπου πιστεύεται ότι αλληλεπιδρούν με μια τάξη υποδοχέων των προσταγλανδινών και ασκούν διακριτικές επιδράσεις στα αιμοπετάλια και το ενδοθήλιο (Minuz et al. 1998).



Πηγή: H.R. Griffiths et al. / Molecular Aspects of Medicine 23 (2002) 101-128

Εικόνα 9: Παραγωγή του 8-iso-PGF2a

5.3.9 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΑΠΟ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

Η μέτρηση των συζυγών διενίων δεν έχει εφαρμοσθεί σε μελέτες με χρήση συμπληρωμάτων, για πολλούς λόγους, και δεν αποτελεί κατάλληλο υλικό αναφοράς. Έχει δημοσιευθεί μια απλή μέθοδος για την απομόνωση της LDL από το πλάσμα ώστε να επιτραπεί ο προσδιορισμός των συζυγών διενίων (Ahotupa and Asankari 1999).

Καμία δημοσίευση δεν αναφέρεται στην αξιολόγηση της επίδρασης, που έχει η λήψη αντιοξειδωτικών, στα επίπεδα λιποφουσκίνης των ιστών. Ωστόσο, σε μια

έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε τυχαίο δείγμα, 123 υγιή άτομα δέχθηκαν μία δίαιτα ελέγχου – χαμηλή σε φρούτα, λαχανικά και γαλακτοκομικά προϊόντα - που περιείχε συνολικά 37% λίπος. Η εκπνοή αλκανίων παρουσιάστηκε εξαιρετικά μειωμένη από τις δίαιτες που ήταν πλούσιες σε φρούτα και λαχανικά (ρ=0,04 συγκριτικά με του ελέγχου) και τη συνδυασμένη δίαιτα (ρ=0.005 συγκριτικά με του ελέγχου) (Miller III et al. 1998).

Η δημοτικότητα της δοκιμασίας TRABS εξηγείται από τη χρήση της στις μελέτες αντιοξειδωτικής παρέμβασης, τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα. Κατά τη διάρκεια μιας μελέτης με συμπλήρωμα ιχθυελαίου, σε 46 γυναίκες στην φάση της εμμηνόπαυσης, η προσθήκη α-τοκοφερόλης (400mg/ημέρα) για 15 ημέρες ήταν ικανή να ανακόψει την αύξηση των TRABS που συναντάται, όταν γίνεται αποκλειστική χρήση συμπληρωμάτων του ιχθυελαίου (Wander and Du 2000). Η επίδραση των συμπληρωμάτων β-τοκοφερόλης στα TRABS, σε 24 ασθενείς με κυστική ίνωση, κατά τη διάρκεια δώδεκα εβδομάδων χορήγησης συμπληρώματων, σε μια δόση των 1mg/kg (max 50mg/ημέρα), έδειξε εξαιρετική μείωση στα επίπεδα του πλάσματος (rust et al. 1998). Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι τα φλαβονοειδή προκάλεσαν μείωση των TRABS του πλάσματος σε πέντε συμμετέχοντες που λάμβαναν αυξημένες δόσεις αυτών (σε μορφή χυμού) για χρονικό διάστημα τριών εβδομάδων (Young et al. 1999). Τα δεδομένα αυτά συνοψίζονται στους Πίνακες 4-7 (βλ. Παράρτημα).

Πολλές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τον χρόνο καθυστέρησης της οξείδωσης της LDL για την αξιολόγηση των επιδράσεων κατά τη λήψη αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων (Πίνακας 7, βλ. Παράρτημα). Ακόμη μελετήθηκαν οι επιδράσεις της λήψης διαιτητικών συμπληρωμάτων για βραχύ χρονικό διάστημα (4 εβδομάδων) με χυμό ντομάτας (500 ml/ημέρα), βιταμίνη C (500 mg/ημέρα) και βιταμίνης E (800 U/ημέρα) σε 57 καλά ρυθμισμένους διαβητικούς τύπου II (Upritchard et al. 2000). Το συμπλήρωμα με χυμό ντομάτας, αύξησε το λυκοπένιο του πλάσματος στο τριπλάσιο και προκάλεσε μια αύξηση 42% στο χρόνο καθυστέρησης. Σε μια ανεξάρτητη έρευνα που περιέλαβε 42 διαβητικούς τύπου I και χρησιμοποίησε μόνο συμπλήρωμα βιταμίνης E (400 IU/ημέρα) δεν προέκυψαν αποδείξεις για αύξηση του χρόνου καθυστέρησης στην ομάδα των ασθενών. Ωστόσο, τα άτομα ελέγχου όντως επέδειξαν μια αύξηση στην αντίσταση έναντι της οξείδωσης της LDL (Astley et al. 1999). Σε μια άλλη έρευνα, στην οποία μελετήθηκαν οι επιδράσεις του μη-αλκοολούχου εκχυλίσματος κόκκινου κρασιού ή της κερκετίνης, σε 21 υγιείς άνδρες, για χρονικό

διάστημα δύο εβδομάδων, ο χρόνος καθυστέρησης της εκ χαλκού προκαλούμενης οξείδωσης της LDL ex vivo αυξήθηκε σημαντικά και για τις δύο ομάδες (Chopra et al. 2000). Ο Portkala χρησιμοποίησε επίσης με επιτυχία τη δοκιμή αυτή για να επιδείξει τις θετικές επιδράσεις των συμπληρωμάτων τοκοφερόλης στη μελέτη ASAP (Porkkala-Sarataho et al. 2000).

Τα υδροϋπεροξείδια της χοληστερόλης εξετάστηκαν στη μελέτη ASAP, κατά την οποία δόθηκαν, βιταμίνες C (500 mg/ημέρα) και E (182 mg/ημέρα), ως συμπληρώματα, είτε μεμονωμένες είτε σε συνδυασμό, για χρονική διάρκεια από ένα έως και πάνω από τρία έτη (Porkala-Sarataho et al. 2000). Παρότι η βιταμίνη C από μόνη της δεν είχε κάποια ιδιαίτερη επίδραση, τόσο η βιταμίνη E όσο και ο συνδυασμός των βιταμινών C και E προκάλεσαν μια εξαιρετική μείωση στην 7-βηταϋδροξυχοληστερόλη του ορού (Πίνακας 4, βλ. Παράρτημα).

Η apoE -/- του knockout ποντικού αποτελεί ένα καλό μοντέλο στο οποίο μπορεί να μελετηθεί ο ρόλος των αντιοξειδωτικών στη διατήρηση της υγείας. Ο Letters et al. 1999 ανέφερε ότι η προοδευτική αθηροσκλήρωση της apoE στα ποντίκια σχετίζεται με την υπεροξείδωση των λιπιδίων της αορτής, όπως αξιολογείται από τις συγκεντρώσεις των υδρουπεροξειδίων και των υδροξειδίων των εστέρων της χοληστερόλης, που μετρώνται με HPLC.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκε ότι ο σχηματισμός των ισοπροστανών εξαρτάται από την τάση του οξυγόνου· υψηλή τάση του οξυγόνου οδηγεί σε λιγότερες ισοπροστάνες (Anon 2000). Προτάθηκε ότι για να προβλεφθεί η επίδραση της τάσης του οξυγόνου θα πρέπει να μετρώνται τόσο οι ισοπροστάνες όσο και οι ισοφουράνες.

Αρκετές ομάδες εξέτασαν, την επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης E στους ανθρώπους, στα επίπεδα των μεταβολιτών των ισοπροστανών της ουρίας. Οι μελέτες ποικίλουν ως προς το χρόνο διάρκειας της λήψης συμπληρωμάτων, τη δόση, τον αριθμό των εξεταζομένων και τον πληθυσμό. Σε μια μελέτη παρατηρήθηκαν τέσσερις φορές πιο υψηλά επίπεδα μεταβολιτών ουρικής ισοπροστάνης σε φυσιολογικά άτομα (Marangon et al. 1999) συγκριτικά με μία άλλη (Meagher et al. 2001). Επίσης μετρήθηκε μία μείωση 27% στην έκκριση μεταβολιτών μετά από λήψη δόσης 596 mg βιταμίνης E ανά ημέρα για 48 ημέρες. Καμία μείωση δεν παρουσιάστηκε με δόση της τάξης των 200-2000mg βιταμίνης E ανά ημέρα (Meagher et al. 2001).

Στους καπνιστές δεν παρουσιάστηκε καμία προστασία, με δόσεις για 5 έως 21 ημέρες, παρότι οι βαριά καπνιστές εκκρίνουν υψηλότερα επίπεδα ουρικών

μεταβολιτών ισοπροστάνης (Pratico et al. 1999, Reilly et al. 1996). Σε αντιπαράθεση, τέσσερις μελέτες εξέτασαν τη χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης Ε σε ασθενείς. Παρατηρήθηκε εξαιρετική μείωση σε άτομα με υπερχοληστερολαιμία, διαβήτη και προθρομβωτικές καταστάσεις, αλλά κανένα όφελος δεν προέκυψε σε ασθενείς με κυστική ίνωση (Ciabattoni et al. 2000).

Ο Πίνακας 5 (βλ. Παράρτημα) περιγράφει μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με συμπληρώματα χρησιμοποιώντας την F2a ισοπροστάνη ως τελικό σημείο in vivo.

5.3.10 Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΣΤΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

Τα λιπίδια των τροφίμων μπορούν να υποστούν υπεροξείδωση δημιουργώντας δραστικά τοξικά μίγματα με επακόλουθη καταστροφή των γύρω ιστών. Η χοληστερόλη μπορεί να αυτοξειδωθεί υπό την παρουσία οξυγόνου, ειδικά σε αφυδατωμένα τρόφιμα που αποθηκεύονται σε αέρα, και έχουν ήδη ανιχνευθεί τουλάχιστον 30 προϊόντα οξείδωσης.

Οι τοξικές επιδράσεις των προϊόντων της λιπιδικής υπεροξείδωσης λαμβάνουν χώρα μόνο εάν απορροφηθούν και ενσωματωθούν στους σωματικούς ιστούς. Μια έρευνα με επισημασμένες ουσίες σε ζώα έδειξε, ότι ελάχιστα έως κανένα λιπιδικό υπεροξείδιο δεν απορροφάται ανέπαφο και συνεπώς δεν πραγματοποιείται καμία ενσωμάτωση στους ιστούς (Gurr 1999). Άλλες μελέτες σε ζώα, ωστόσο, έδειξαν μια αύξηση στο σχετικό βάρος του ήπατος, αυξημένα MDA, συγκεντρώσεις υπεροξειδίων και καρβονυλίων στους ιστούς και μια μείωση στην περιεκτικότητα σε α-τοκοφερόλη και λινολεϊκό οξύ (Gurr 1999). Εφόσον η μελέτη ταυτοποίησης έδειξε ότι απορροφάται αμελητέα ποσότητα λιπιδικών υπεροξειδίων, η ερώτηση παραμένει: ποιος είναι ο μηχανισμός αυτής της τοξικότητας; Πιστεύεται ότι μπορεί να είναι προϊόντα διάσπασης, όπως είναι τα υδροϋπερόξυ αλκάλια, που απορροφώνται με μικρότερο μοριακό βάρος και είναι ακόμη πιο επιζήμια από τα υδροϋπεροξείδια των λιπιδίων. Περισσότερες έρευνες απαιτούνται για να συμπεράνουμε εάν τα ανέπαφα υπεροξείδια των λιπιδίων, τα υδροϋπεροξείδια και τα υδρόξυ αλκάλια απορροφώνται στους ανθρώπους. Προκαταρτικά αποτελέσματα δείχνουν ότι μάλλον ισχύει αυτή η υπόθεση.

5.4 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΟΥ DNA

5.4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επίθεση των ελευθέρων ριζών στο DNA παράγει ένα φάσμα αλλοιώσεων, στο οποίο περιλαμβάνει σπάσιμο της έλικας και τροποποίηση των βάσεων. Η επίθεση στο DNA από υδροξυλικές ρίζες (•OH) οδηγεί σε ένα μεγάλο αριθμό αλλαγών στις βάσεις που προέρχονται από την πυριμιδίνη και την πουρίνη. Κάποιες από αυτές τις τροποποιημένες βάσεις του DNA έχουν σημαντική δυναμική ώστε να προκαλέσουν βλάβες στην ακεραιότητα του γονιδιώματος (Dizdaroglu 1991, Floyd 1990).

Η 8-οξο-2-δεοξυγουανοσίνη (8-oxo-dGuo) είναι μια από τις πιο σημαντικές αλλοιώσεις. Η παρουσία υπολειμμάτων της 8-oxo-dGuo στο DNA μπορεί να οδηγήσει σε εγκάρσια μετατόπιση του GC στο TA, εκτός και εάν επιδιορθωθεί πριν την αντιγραφή του DNA (Cheng et al. 1992). Η παρουσία της 8-oxo-dGuo μπορεί, συνεπώς, να οδηγήσει σε μεταλλάξεις. Επιπλέον, πολλές παρατηρήσεις επιβεβαιώνουν μια απευθείας συσχέτιση μεταξύ του σχηματισμού της 8-oxo-dGuo και της καρκινογένεσης in vivo (Feig et al. 1994, Floyd et al. 1986). Οι ρίζες οξυγόνου επιφέρουν μεταλλάξεις στα υψηλής σημασίας κωδικόνια των ανθρώπινων γονιδίων p53 και Ha-Ras (Hussain et al. 1994, LePage et al. 1995). Σε απόλυτη συμφωνία με αυτά τα ευρήματα, ανιχνεύονται συχνά εγκάρσιες μετατοπίσεις του GC στο TA στο γονίδιο p53 και στο πρωτοογκογονίδιο ras, στην περίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα και βασικά στον καρκίνο του ήπατος (Cheng et al. 1992, Hussain et al. 1994, LePage et al. 1995). Ωστόσο, αυτή η αλλαγή δεν αποτελεί μοναδικό δείκτη της οξειδωτικής καταστροφής, εφόσον και άλλοι επιβλαβείς παράγοντες για το DNA επιφέρουν τις ίδιες αλλαγές στις βάσεις. Η δυνητική κλίση των μεταλλαξιογόνων και καρκινογόνων ιδιοτήτων οποιασδήποτε τροποποιημένης βάσης του DNA αντανακλάται στις ικανότητες αποκωδικοποίησής της. Έχει επιβεβαιωθεί ότι πολλές άλλες βάσεις έχουν δυνατότητες αποκωδικοποίησης. Η παρουσία της 2-υδροξυ-αδενίνης (2-OH-Ade) στο DNA μπορεί να προκαλέσει μια εγκάρσια μετακίνηση του A προς το C και του A προς το T, και μια μεταφορά του A προς το G (Kamiya and Kasai 1995). Η 2-υδροξυ-τριφωσφορική-δεοξυαδενοσίνη (2-OH-dATP) αποτελεί υπόστρωμα για την DNA πολυμεράση και μπορεί να ενσωματωθεί εσφαλμένα με την

DNA πολυμεράση (Kamiya and Kasai, 1995). Η 8-υδροξυ-αδενίνη (8-oxo-Ade) έχει επίσης ιδιότητες κωδικοποίησης και διεγείρει τις μεταλλάξεις στα κύτταρα των θηλαστικών (Kamiya et al. 1995). Η 5-υδροξυ-κυτοσίνη (5-OH-Cyt) έχει φανεί, ότι αποτελεί μια δυνητική προ-μεταλλαξιογόνα αλλοίωση, οδηγώντας σε μεταφορά του ζεύγους GC προς το AT και μια εγκάρσια μετακίνηση του ζεύγους GC προς το CG. Η 5-OH-Cyt εμφανίζεται ως το πιο μεταλλαξιογόνο από οποιοδήποτε άλλο προϊόν οξειδωτικής καταστροφής του DNA (Feig et al. 1994). Είναι επίσης πιθανό ότι και άλλα παράγωγα της γουανίνης εκτός από την 8-oxo-Gua έχουν ιδιότητες κωδικοποίησης (Ono et al. 1995). Από την άλλη μεριά, οι βιολογικές συνέπειες άλλων τροποποιημένων βάσεων, όπως είναι η 4,6-διαμινο-5-φορμαμιδο-πυριμιδίνη (FapyAde), η 5,6-διυδροξυ-ουρακίλη (5,6-diOH-Ura) και η 5-υδροξυ-5-μεθυλυδαντοΐνη (5-OH-5-MeHyd), δεν έχουν ακόμη διερευνηθεί. Είναι ευνόητο ότι αυτές οι αλλοιώσεις μπορεί επίσης να είναι προ-μεταλλαξιογόνες.

Έχουν ανακαλυφθεί διάφορες δοκιμασίες για τη μέτρηση του βαθμού οξείδωσης των βάσεων του DNA, ανιχνεύοντας οξειδωμένες βάσεις/νουκλεοσίδια στα ούρα και ανιχνεύοντας άλλου τύπου οξειδωτικές βλάβες, καθώς επίσης και τις συνέπειες αυτών των οξειδωτικών καταστροφών.

5.4.2 ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΤΟΥ ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΟΥ DNA

Τα γονίδια του μιτοχονδριακού DNA (MtDNA) έχουν ένα ρυθμό μετάλλαξης 10 έως 17 φορές μεγαλύτερο από αυτόν των πυρηνικών γονιδίων, γεγονός που το καθιστούν εξαιρετικής σημασίας στη γήρανση. Τα χαρακτηριστικά των προϊόντων καταστροφής των βάσεων του DNA μεταξύ των δύο οργανιδίων επιδεικνύουν μεγάλες διαφοροποιήσεις με τις 5-oxo-Hyd, 5-oxo-MeHyd και 5-oxo-MeURA να βρίσκονται σε πολύ μεγαλύτερη αναλογία σε σχέση με την 8-oxo-Gua στο μιτοχονδριακό DNA (Zastawny et al. 1998). Ιδιαίτερη σχέση με τη γήρανση μπορεί να έχει η ελαττωματική επιδιόρθωση του μιτοχονδριακού DNA, αλλά είναι απίθανο να έχει κάποια επίδραση στην παραγωγή μεταλλάξεων που σχετίζονται με τον καρκίνο, προτείνοντας ότι η ανάλυση του διαμερισματοποιημένου DNA είναι προτιμότερη από την ανάλυση του ολικού DNA και μπορεί να προσφέρει περισσότερες πληροφορίες για το οξειδωτικό στρες στις ασθένειες.

5.4.3 ΤΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΩΣ ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΕΣ ΙΣΤΟΙ

Τα λεμφοκύτταρα χρησιμοποιούνται συχνά ως κύτταρα αναπλήρωσης και θεωρείται ότι παρέχουν πληροφορίες για το οξειδωτικό στρες άλλων ιστών, όταν μετράται ορισμένο επίπεδο της 8-oxo-Guo (Collins et al. 1998a, Lenton et al. 1999). Ωστόσο, με τις γνώσεις που διαθέτουμε έως σήμερα, δεν υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που να υποστηρίζουν την ύπαρξη μιας τέτοιας σχέσης. Οι παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για το σχηματισμό της 8-oxo-Guo και το οξειδωτικό στρες, μπορεί να διαφέρουν σε διαφορετικούς ιστούς. Για παράδειγμα, παράγοντες όπως η δραστηριότητα βασικών αντιοξειδωτικών ενζύμων (π.χ. SOD, καταλάση και υπεροξειδάση της γλουταθειόνης), που μπορούν να επηρεάσουν το οξειδωτικό στρες, ποικίλουν σε διαφορετικά οργανίδια (Halliwell and Gutteridge 1989). Οι διαφορές στο μεταβολικό ρυθμό μπορεί να επηρεάσουν την παραγωγή χημικά ενεργού οξυγόνου (ROS) και αζωτούχων ειδών (RNS) (Loft et al. 1994), και οι διαφοροποιήσεις αυτές μπορεί επίσης να εξαρτώνται από τον ιστό.

5.4.4 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ DNA ΜΕ ΤΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ COMET

Α. Αρχή μεθόδου

Η δοκιμασία comet, είναι μια τεχνική που μπορεί να εφαρμοσθεί για τη μέτρηση της οξειδωτικής καταστροφής του DNA σε μεμονωμένα κύτταρα. Χρησιμοποιείται ευρύτατα, και βελτιώθηκε τα τελευταία δέκα χρόνια, από αυτούς που εκτιμούν την απλότητα και την ταχύτητά της (McKelvey-Martin et al. 1993). Μπορεί να εφαρμοσθεί σε οποιοδήποτε πληθυσμό κυττάρων, αφού έχει εξασφαλισθεί η απομόνωσή τους από τους ιστούς χωρίς να υποστούν διάσπαση (Lovell et al. 1999). Αν και είναι πολύ συνηθισμένη η απομόνωση κυττάρων από πολλούς ιστούς ζώων, η διαθεσιμότητα ανθρωπίνων ιστών είναι περιορισμένη, και προς το παρόν οι έρευνες που γίνονται σε ανθρώπινους πληθυσμούς τείνουν να χρησιμοποιούν τα λεμφοκύτταρα ως αναπληρωτές ιστούς (Tice et al. 2000).

Η δοκιμασία comet αποτελεί κατά βάση μια ευαίσθητη μέθοδο για την ανίχνευση ρήξεων στη συνέχεια του δίκλωνου DNA. Μπορεί επίσης να

χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση οξειδωμένων βάσεων, με την προσθήκη ενός βήματος κατά το οποίο το DNA επωάζεται με βακτηριακές ενδονουκλεάσες επιδιόρθωσης , που αναγνωρίζουν και απομακρύνουν κατεστραμένες βάσεις και δημιουργούν εγκοπές στις τελικές, μη βασικές (AP) περιοχές, του DNA. Η ενδονουκλεάση III ανιχνεύει οξειδωμένες πυριμιδίνες, ενώ η φορμαμιδοπυριμιδινική DNA γλυκοζυλάση (FPG) αναγνωρίζει τροποποιημένες πουρίνες συμπεριλαμβανομένης και της 8-oxo-Gua (Collins 2000).

5.4.5 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΟΞΕΙΔΩΜΕΝΩΝ ΒΑΣΕΩΝ ΤΟΥ DNA ΜΕ HPLC

Α. Αρχή μεθόδου

Η HPLC χρησιμοποιείται ευρύτατα για τον προσδιορισμό της 8-oxo-dGuo σε βιολογικά δείγματα του DNA, όπως είναι οι ιστοί ζώων ή τα λευκά αιμοσφαίρια. Η μικρής έκτασης οξείδωση των βάσεων απαιτεί τη χρήση ηλεκτροχημικής ανίχνευσης (ECD), η οποία είναι πιο ευαίσθητη και χρησιμοποιείται πιο συχνά.

5.4.6 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΟΞΕΙΔΩΜΕΝΩΝ ΒΑΣΕΩΝ ΤΟΥ DNA ΜΕ GC-MS

Α. Βιοχημεία της 8-οξογουανίνης, της αδενίνης και των fapy παράγωγων

Με σκοπό να κατανοήσουμε τις βιολογικές συνέπειες της καταστροφής του DNA υπάρχει η ανάγκη να γνωρίζουμε τον ακριβή τύπο τροποποίησης των βάσεων που ανιχνεύονται, στο ολικό DNA, που έχει υποστεί βλάβη. Οι δύο μέθοδοι που παρέχουν αυτήν την δυνατότητα είναι οι GC/MS και LC-MS-MS, οι οποίες έχουν εισαχθεί για να αναλύουν πολλές αλλοιώσεις της οξειδωτικής καταστροφής του DNA. Οι ενζυμικές μέθοδοι όπως είναι η ανάλυση comet, παρότι είναι πολύ ευαίσθητες, ανιχνεύουν την οξειδωτική καταστροφή του DNA αναγνωρίζοντας την από το συγκεκριμένο ένζυμο, που γενικά αντιπροσωπεύει περισσότερες από μια αλλοιώσεις.

5.4.7 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΟΞΕΙΔΩΜΕΝΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΤΗΣ ΓΟΥΑΝΙΝΗΣ ΣΤΑ ΟΥΡΑ

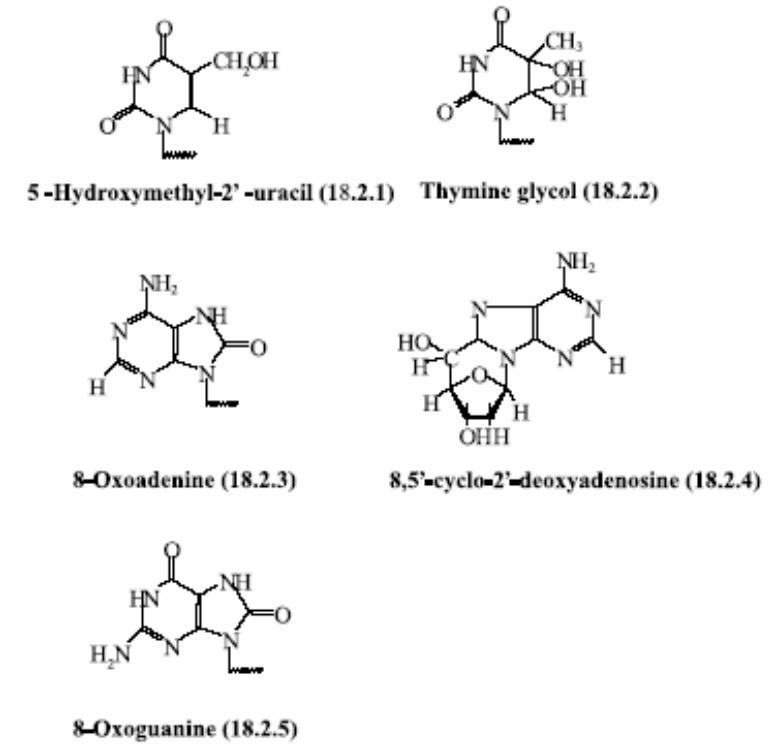
Α. Αρχή μεθόδου

Μια εναλλακτική προσέγγιση στην αξιολόγηση της οξειδωτικής καταστροφής του DNA είναι η μέτρηση των επιβλαβών προϊόντων που εκκρίνονται στα ούρα. Πιστεύεται γενικά ότι τα προϊόντα επιδιόρθωσης του οξειδωμένου DNA εκκρίνονται στα ούρα χωρίς να υποστούν επιπλέον μεταβολισμό (Loft and Poulsen 1999, Shigenaga et al. 1989, Suzuki et al. 1995) και ότι η 8-oxo-dGuo στην ουρία αντιπροσωπεύει το βασικότερο προϊόν της in vivo επιδιόρθωσης. Αυτή η ένωση, ως νουκλεοσίδιο, μπορεί να υποδεικνύει εμπλοκή στην πορεία επιδιόρθωσης μέσω αποκοπής των νουκλεοτιδίων (NER) (Cooke et al. 2000, Loft and Poulsen 1998). Στην πραγματικότητα η 8-oxo-dGuo που εμφανίζεται στα ούρα μπορεί να αντιπροσωπεύει την οξείδωση προϊόντων διάσπασης από το DNA νεκρών κυττάρων, όπως πρότεινε ο Lindahl (2001), και οι αναλύσεις της 8-oxo-dGuo στα ούρα θεωρούνται πιο σωστά ως δοκιμασίες του οξειδωτικού στρες παρά ως επιδιόρθωση του DNA.

5.4.8 ΑΝΟΣΟΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Α. Αρχή μεθόδου

Η αρχή ότι το DNA μπορεί να γίνει ανοσογόνο εάν συνδεθεί με ένα μόριο μεταφοράς, όπως η μεθυλιωμένη αλβουμίνη του ορού, αποτέλεσε το πρώτο βήμα για την ανάπτυξη των αντισωμάτων ως ερευνητικών εργαλείων για το DNA. Σε επόμενο επίπεδο αποδείχθηκε ότι τα ολιγοδεοξυνουκλεοτίδια μπορούσαν επίσης να δράσουν ως ατελή αντιγόνα για την παραγωγή αντισωμάτων του DNA. Πολλά αντισώματα έχουν παραχθεί μέχρι σήμερα, και κάποια από αυτά διατίθενται και στο εμπόριο. Κάποιες από τις σπουδαιότερες αλλοιώσεις που ανιχνεύονται από αυτά τα αντισώματα φαίνονται στην Εικ.11.



Πηγή: H.R. Griffiths et al. / Molecular Aspects of Medicine 23 (2002) 101-128

Εικόνα 11: Απεικόνιση της δομής κύριων οξειδωτικών αλλοιώσεων του DNA

5.4.9 ΕΓΚΥΡΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ ΤΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΟΥ DNA

Α. Η Oxo-dGuo του DNA των λεμφοκυττάρων

Για πολλά χρόνια υπήρχαν αποδείξεις που υποστήριζαν ότι προκύπτουν πολύ σοβαρά προβλήματα στην προσπάθεια μέτρησης της οξείδωσης του DNA στους βιολογικούς ιστούς. Η εκτίμηση του επιπέδου των βάσεων στα ανθρώπινα λευκά αιμοσφαίρια ποικίλλει ανάλογα με την τάξη του μεγέθους τους.

Αυτές οι ασυμφωνίες οδήγησαν το 1997 στη θέσπιση της Ευρωπαικής Επιτροπής Πρότυπων για την οξειδωτική καταστροφή του DNA (European Standards Committee for Oxidative DNA Damage -ESCODD). Ο σκοπός της ESCODD είναι να παρέχει στα συμμετέχοντα εργαστήρια συγκεκριμένα πρότυπα δείγματα για ανάλυση και, μέσω σύγκρισης των αποτελεσμάτων, να αναγνωρίσει τις

προβληματικές μέθοδους και να αναπτύξει βελτιωμένες μέθοδους όπου θα περιορίζονται οι παρεκλίσσεις των αποτελεσμάτων.

Εξαιτίας του περιορισμού των παρεκκλίσεων των αποτελεσμάτων, οι κορυφές για τη μέτρηση των 8-οξογουανίνη/8-oxo-dGuo γίνονται ακόμη μικρότερες, με αποτέλεσμα το πρόβλημα ανεπαρκούς ευαισθησίας να γίνεται πολύ πιο σημαντικό. Η χρήση μεγαλύτερου ποσού DNA δεν είναι πάντα μια επιλογή, εφόσον τα βιολογικά υλικά είναι συχνά περιορισμένα. Σε οποιαδήποτε περίπτωση, η υπερφόρτωση μιας στήλης με υδρολυμένο DNA μπορεί να οδηγήσει σε κορεσμό και επακόλουθα σε υπερεκτίμηση του λόγου 8-οξογουανίνη προς γουανίνη.

Β. Μετρήσεις στα ούρα

Συχνά, όταν μετράται ένας δείκτης ανάλυσης στα ούρα συνιστάται να υπολογίζεται μια 24ωρη έκκριση του προϊόντος. Αυτό απαιτεί από τον συμμετέχοντα να συγκεντρώσει τα ούρα με χρονική ακρίβεια, για μια περίοδο 24 ωρών και πρίν από την ανάλυση του ολικού δείγματος θα πρέπει το προιόν να ομογενοποιηθεί. Το αποτέλεσμα που θα παραχθεί είναι ο μέσος όρος έκκρισης του προϊόντος κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης 24ωρης περιόδου. Κάτω υπό φυσιολογικές συνθήκες και λόγω της διακύμανσης του βάρους των ατόμων, προκειμένου να έχουμε αληθής συγκρίσεις του ολικού ρυθμού έκκρισης, θα πρέπει να συνυπολογισθούν και συντελεστές διόρθωσης. Ωστόσο, η πιο απλή διαδικασία στην ανάλυση των ούρων είναι να παραπέμψουμε τον δείκτη ανάλυσης σε μια ουσία η οποία είναι παρούσα στα ούρα, δεν επαναρροφάται και σχετίζεται απευθείας με τη συγκέντρωση των ούρων. Στην ιδανική περίπτωση αυτό πραγματοποιείται με το πρώτο δείγμα ούρων, το οποίο είναι το πιο συμπυκνωμένο.

5.4.10 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΤΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΟΥ DNA ΑΠΟ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

Η ανάλυση commet έχει εφαρμοσθεί ευρύτατα σε μελέτες με λήψη συμπληρωμάτων (Πίνακες 10-12 και 14, βλ. Παράρτημα). Έχουν χρησιμοποιηθεί μεμονωμένα αντιοξειδωτικά, μίγματα αντιοξειδωτικών και τρόφιμα πλούσια σε αντιοξειδωτικά και παρατηρήθηκαν προστατευτικές επιδράσεις (έναντι ενδογενούς ή

προκαλούμενης από υδροξυ-υπεροξείδια καταστροφής) μετά από μια ή πολλαπλές δόσεις.

Πολλές ομάδες έχουν αναφέρει τις επιδράσεις των αντιοξειδωτικών, ή των διατροφών πλούσιων σε αντιοξειδωτικά στην έκκριση της 8-oxo-dGuo στα ούρα (Πίνακας 9, βλ. Παράρτημα). Οι περισσότερες έρευνες κατά τη χρήση της χρωματογραφικής μεθόδου δίνουν αρνητικά αποτελέσματα. Κατά τη διάρκεια ερευνών με συμπληρώματα έχει χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση της ουρικής 8-oxo-dGuo η μέθοδος ELISA (Πίνακες 9 και 13, βλ. Παράρτημα).

Η χρήση της GC-MS για τη διερεύνηση των επιδράσεων της δίαιτας σε οξειδωμένο DNA, παρέχει το πλεονέκτημα πολλαπλών αναλύσεων. Ωστόσο, οι δύο δημοσιευμένες έρευνες μέχρι σήμερα αναγνωρίζουν ένα σύνθετο φαινόμενο. Σε άτομα που έλαβαν βιταμίνη C (500mg/ημέρα) για 6 εβδομάδες (Podmore et al. 1998) αναφέρθηκε μείωση στα επίπεδα της 8-oxo-Gua με μια σχετική αύξηση στην 8-oxo-Ade. Ωστόσο, η τεχνική που χρησιμοποιήθηκε είναι επιρρεπής σε παρεκκλίσεις αποτελεσμάτων της οξείδωσης. Σε άτομα που ήταν ήδη πλήρη σε βιταμίνη C, με ταυτόχρονη συμπλήρωση σιδήρου, διαπιστώθηκαν οι προοξειδωτικές επιδράσεις του ασκορβικού οξέος, ενώ στα άτομα με χαμηλά επίπεδα σε βιταμίνη C παρατηρήθηκε, μια ολική μείωση στην οξείδωση του DNA (Rehman et al. 1998). Αυτά τα στοιχεία προτείνουν ότι είναι σημαντικό να λάβουμε υπόψιν μας, περισσότερες από μία αλλοιώσεις, όταν διαφορετικές βάσεις προστατεύονται σε διαφορετικό βαθμό από διαφορετικές τάξεις αντιοξειδωτικών (Πίνακες 8 και 12, βλ. Παράρτημα).

5.5 ΟΛΙΚΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ

5.5.1 ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ

Η ανάλυση ενός μόνο αντιοξειδωτικού, με απομόνωση των υπολοίπων, δίνει μια ατελή εικόνα, καθώς τα αντιοξειδωτικά παρέχουν ένα πολύπλοκο δίκτυο άμυνας έναντι των ελευθέρων ριζών. Το γεγονός αυτό προβάλει την αναγκαιότητα της ταυτόχρονης αξιολόγησης όλων των αντιοξειδωτικών που βρίσκονται παρόντα σε ένα δείγμα. Μια μείωση στα επίπεδα των αντιοξειδωτικών δύναται να χρησιμοποιηθεί ως βιοχημικός δείκτης του οξειδωτικού στρες. Για τη μέτρηση της αντιοξειδωτικής κατάστασης του σώματος έχει χρησιμοποιηθεί η Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα

(Total Antioxidant Capacity –TAC) των σωματικών υγρών (κυρίως από το πλάσμα του αίματος και τον ορό). Ωστόσο, υπάρχουν πολλά σημεία προβληματισμού σχετικά με τη χρήση αυτών των παραμέτρων.

5.5.2 ΟΡΟΛΟΓΙΑ

Η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα παρέχει το συνολικό ποσό των ριζών που μπορούν να αδρανοποιηθούν από ένα αντιοξειδωτικό ή βιολογικό δείγμα. Ωστόσο, εξαιτίας της φύσης της αδρανοποίησης έναντι των υδατικών ριζών, ίσως να είναι πιο αρμόζων να αναφερόμαστε σε αυτές τις αναλύσεις ως μετρήσεις της μερικής αντιοξειδωτικής ικανότητας. Οι μετρήσεις της μερικής αντιοξειδωτικής ικανότητας αναφέρονται συχνά ως «ολική» αντιοξειδωτική δραστηριότητα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ένα αντιοξειδωτικό, ορίζεται ως το συστατικό που σε σχετικά χαμηλή συγκέντρωση προλαμβάνει ή καθυστερεί την οξείδωση μιας άλλης ένωσης. Συνεπώς ο όρος αντιοξειδωτική δραστηριότητα συνοψίζει όλες αυτές τις πορείες που προλαμβάνουν ή καθυστερούν την οξείδωση ενός άλλου συστατικού, συμπεριλαμβανομένων των ριζών αδρανοποίησης, την πρόληψη σχηματισμού ριζών και την επαγωγή των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Επομένως, η αντιοξειδωτική δραστηριότητα δεν δηλώνει την αντιοξειδωτική ικανότητα.

Οι κύριοι προσδιοριστές της TAC στο πλάσμα του αίματος είναι οι πρωτεινικές θειόλες και το ουρικό άλας. Αυτό μπορεί να διαφέρει σε άλλα σωματικά υγρά. Για παράδειγμα, στο σπερματικό υγρό η αναλογία συγκέντρωσης του ασκορβικού προς το ουρικό άλας είναι περίπου ένα (Gavella et al. 1997) και η αντίστοιχη συμβολή του ασκορβικού οξέος είναι κατά πολύ μεγαλύτερη. Επιπλέον, έχουν αναγνωρισθεί άλλα συστατικά με μεγαλύτερη συνεισφορά από το ασκορβικό και το ουρικό οξύ στην TAC του σπερματικού υγρού (van Overveld et al. 2000).

5.5.3 ΕΓΚΥΡΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ ΤΩΝ ΑΜΕΣΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΤΩΝ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ

Επιτακτική ανάγκη αποτελεί η τυποποίηση των πολυάριθμων πρωτόκολλων που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση του TAC. Επίσης για το TAC είναι απαραίτητος ο

σχηματισμός κατάλληλων εξωγενών τυποποιημένων υλικών, που δεν υπόκεινται σε οξειδωτική αστάθεια. Παρά την πειραματική απλότητά της, η σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων της ανάλυσης TAC είναι περίπλοκη. Υπάρχει η ανάγκη για περαιτέρω εξέλιξη και τυποποίηση της μεθόδου. Ο Πίνακας 18 συνοψίζει το επίπεδο εγκυρότητας διαφόρων μεθόδων.

5.5.4 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ/ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΑΠΟ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

Η ιστοχημική ανάλυση των ROS δεν έχει εφαρμοσθεί σε μελέτες που ερευνούν τα οφέλη των αντιοξειδωτικών. Δεν υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία για τις άμεσες επιδράσεις της πρόσληψης αντιοξειδωτικών στα επίπεδα του υπεροξειδίου του υδρογόνου στα σωματικά υγρά. Ωστόσο, οι επιδράσεις συμπληρωμάτων βιταμίνης C (1 gr ανά ημέρα) σε διαβητικούς δημοσιεύθηκαν από τον Sinclair et al., ο οποίος επιβεβαίωσε ότι η αντιοξειδωτική ανισορροπία στις δίαιτες των διαβητικών τύπου ΙΙ σχετίζεται με μη φυσιολογικό ΑΑ μεταβολισμό (Sinclair et al. 1991). Η τροποποίηση της δίαιτας των γουρουνιών guinea για πέντε εβδομάδες, σε ποικίλα επίπεδα α-τοκοφερόλης, έδειξε ότι η GSH/GSSG και ο λόγος GSH/ολική GSH αυξήθηκε ως λειτουργία της βιταμίνης Ε (Rojas et al. 1996).

Πολλές μελέτες εξέτασαν τις επιδράσεις αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων στην ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (Πίνακας 16). Λίγες από αυτές έδειξαν σημαντικά επωφελής επιδράσεις των συμπληρωμάτων, πιθανότητα αντανακλώντας την έλλειψη ευαισθησίας στις αλλαγές ενός μόνο αντιοξειδωτικού μέσα στη δεξαμενή του πλάσματος.

5.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέχρι το σημείο αυτό, αναφέραμε ορισμένες δυνατότητες και αδυναμίες των διαφορετικών μεθοδολογιών που διατίθενται για τη μέτρηση των βιοχημικών δεικτών, και κάναμε μια ανασκόπηση της χρήσης αυτών των τεχνικών σε μελέτες με συμπληρώματα. Συγκεκριμένα, αναφέρθηκε μια ομάδα κριτηρίων που καθιερώθηκαν από τον Griffiths et al. (2002), τα οποία μας επιτρέπουν να αναγνωρίζουμε την

εγκυρότητα κάθε μεθόδου. Αυτά όπως ορίζονται με σειρά προτεραιότητας είναι: (i) ειδικότητα, (ii) σταθερότητα (στους -80ºC για τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες), (iii) αναπαραγωγικότητα (CV<10%), (iv) σύνδεση με ασθένειες, και (v) ευαισθησία/ ανταπόκριση (π.χ. σχέση δόσης μεταξύ οξειδωτικού και σχηματισμού, και αντιοξειδωτικού και προστασίας) (Πίνακας 17, βλ, Παράρτημα).

Ακολουθώντας αυτές τις κατευθυντήριες γραμμές προτείνεται ότι (Griffiths et al.2002):

- Η 8-oxoGua είναι κατάλληλη, αλλά απαιτείται περαιτέρω δουλειά σε άλλες αναλύσεις οξειδωμένων βάσεων, σε ενζυμικές θέσεις στην ανάλυση commet, και στη μέτρηση της 8-oxo-dGuo της ουρίας με χρωματογραφία ή ELISA,
- Για την ανάλυση της υπεροξείδωσης των λιπιδίων, κατάλληλος θεωρείται ο προσδιορισμός των υπεροξειδίων των λιπιδίων και των ισοπροστανών, σημειώνοντας ότι απαιτείται επιπλέον έρευνα για τους μεταβολίτες των ουρικών ισοπροστανών, και των υδροκαρβονικών αερίων,
- Γενικά, θεωρείται ακατάλληλη η μέτρηση των TBARS, MDA, των συζυγών διενίων και της λιποφουσκίνης,
- Η ανάλυση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας θεωρείται ακατάλληλη για τη διερεύνηση της επίδρασης των αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων, καθώς με τις μετρήσεις της οξειδωτικής ικανότητας της LDL ή της αντίστασης του DNA οδηγεί σε σπάσιμο της αλυσίδας,
- Πολλά υποσχόμενοι, οι βιοχημικοί δείκτες για τον προσδιορισμό των οξειδωμένων πρωτεϊνών, είναι τα νιτρικά αμινοξέα, τα οξειδωμένα προϊόντα της πρωτεϊνικής τυροσίνης, τα προϊόντα της πρωτεϊνικής τρυπτοφάνης και τα σουλφοξείδια της μεθειονίνης, αλλά προς το παρόν αυτοί οι βιοχημικοί δείκτες βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο αξιολόγησης, και τέλος
- Οι θειϊκοί και υδροϋπεροξειδικοί προσδιορισμοί. θεωρούνται ακατάλληλοι.

Εν κατακλείδι, για να σχεδιαστεί μία μελέτη διατροφικής παρέμβασης σε σχέση με το οξειδωτικό στρες, θα πρέπει να εξεταστούν τα εξής:

- Θα πρέπει να αξιολογηθεί, η επίδραση ενός μεμονωμένου αντιοξειδωτικού, σε ένα οξειδωτικό βιοχημικό δείκτη ή ο ρόλος ενός συνδυασμού αντιοξειδωτικών ή τροφίμων;

- Οι επιδράσεις των αντιοξειδωτικών θα πρέπει να αξιολογούνται με ένα δοσο-εξαρτώμενο τρόπο, με σκοπό να μπορεί να αναγνωρισθεί οποιοδήποτε ασφαλές ανώτατο όριο;
- Ποια περίοδος πρόσληψης συμπληρωμάτων θα πρέπει να διερευνηθεί, δεδομένου ότι οι προτεινόμενες επιδράσεις είναι μακροχρόνιες σε συσσώρευση;
- Οι ομάδες των ατόμων που εξετάζονται θα πρέπει επίσης να επιλέγονται προσεκτικά, καθώς μπορεί μόνο τα άτομα με χαμηλότερα αντιοξειδωτικά επίπεδα από το φυσιολογικό να είναι αυτά που θα δείξουν αξιοσημείωτα οφέλη.

Ένας κατάλληλος βιοχημικός δείκτης για υγιή άτομα μπορεί να μην είναι κατάλληλος για άτομα με συγκεκριμένη ασθένεια. Η καταλληλότητα ενός βιοχημικού δείκτη θα πρέπει να αξιολογείται ξεχωριστά σε υγιείς καταστάσεις και σε καταστάσεις ασθένειας, σε κάθε στάδιο της ασθένειας, και ιδανικά, ειδικά για κάθε ασθένεια. Οι «φυσιολογικές» βαθμολογίες για βιοχημικούς δείκτες σε αυτούς που φαίνονται υγιείς, και σε αυτούς με χρόνιες ασθένειες, μπορεί να είναι διαφορετικές σε κάθε στάδιο της ασθένειας. Θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη οι επιδράσεις της γήρανσης (π.χ. αύξηση των νιτρικών πρωτεϊνών με την ηλικία που δεν σχετίζεται με αύξηση για CVD). Σε υγιή άτομα, η αντιοξειδωτική παρέμβαση μπορεί να είναι ακατάλληλη εφόσον συγκαλύπτει/αποσιωπά μια οξειδωτική ανταπόκριση, που είναι θεμελιώδης για το φυσιολογικό μεταβολισμό (αντιοξειδωτικά, αντιδρών οξυγόνο και αζωτούχα είδη, γονιδιακή επαγωγή και μιτοχονδριακή λειτουργία).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΓΗΡΑΝΣΗ

6.1 ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ

Οι βιταμίνες είναι οργανικά συστατικά που είναι απαραίτητα στη δίαιτα επειδή δεν μπορούν να παρασκευασθούν από το σώμα. Οι βιταμίνες απαιτούνται σε πολύ μικρές ποσότητες, αλλά είναι θεμελιώδεις για τη ζωή.

6.1.1 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Α (ΡΕΤΙΝΟΛΗ)

Ι. Περιγραφή

Βρίσκεται μόνο σε ζωικές πηγές και ιδιαίτερα στο ηπατικό λίπος των ψαριών (όπως το μουρουνέλαιο), το συκώτι, το γάλα, το τυρί, το βούτυρο και τα αυγά.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η βιταμίνη Α είναι επίσης, ουσιώδης για την υγεία των οφθαλμών και την καλή όραση, ιδιαίτερα τη νυχτερινή όραση. Απαιτείται για την σωστή ανάπτυξη και διατήρηση των οστών και των αναπαραγωγικών οργάνων, και βοηθά στην ενδυνάμωση της αντίστασης έναντι αναπνευστικών μολύνσεων και στην ενίσχυση της ανοσίας.

Η βιταμίνη Α (ρετινόλη) αποτελεί μη ενζυματικής φύσης αντιοξειδωτικό το οποίο δεσμεύει τις υπεροξυλικές και θειικές επιβλαβής ρίζες, διαδραματίζοντας κάποιο ρόλο στην πρόληψη πολλών ασθενειών όπως ο καρκίνος (Blumberg JB., 1993, Krinsky NI., 1989). Προστατεύει τις κυτταρικές μεμβράνες (Ciaccio M et al.,1993) και την LDL (Livrea MA., et al., 1995, Helen A and Vijayammal PL., 1997), έναντι στο οξειδωτικό στρες. Στα βιολογικά συστήματα, η βιταμίνη Α αλληλεπιδρά με τη βιταμίνη Ε, με σκοπό την αποτελεσματική άμυνα έναντι της οξείδωσης (Tesoriere L., et al., 1996). Ακόμη μελέτες αποδεικνύουν ότι προλαμβάνει και θεραπεύει τη φωτογήρανση που διεγείρεται από την UV ακτινοβολία (Creidi P.,

et al., 1998).. Η UV ακτινοβολία επάγει τις μεταλλοπρωτεάσες του επιθηλιακού ιστού που ρυθμίζονται από την AP-1 υποβαθμίζοντας την ποιότητα του δέρματος. Το ρετινοικό οξύ φαίνεται ότι προλάμβάνει τις επιβλαβής αυτές επιδράσεις (Fisher GJ., et al., 1998).

Ακόμη, είναι απαραίτητη για τη σωστή ανάπτυξη και διατήρηση της υγείας του δέρματος καθώς παίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογία της κερατινοποίησης και στη φυσιολογική διαφοροποίηση και λειτουργία του επιθηλιακού ιστού. Τέλος, η βιταμίνη Α και τα παράγωγά της φαίνεται ότι είναι οι μόνη ομάδα χημειοπροληπτικών παραγόντων που έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική έναντι των καρκίνων του δέρματος (Moon TE., et al. 1997, Levine N., et al. 1997).

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Νυχτερινή τύφλωση ή απώλεια προσαρμογής στο σκοτάδι, ξηροφθαλμία, χαλάζιο, αυξημένη ευαισθησία σε μολύνσεις, φλεμβοκομβικές και βρογχικές μολύνσεις, ξηρότητα του δέρματος και των βλεννωδών μεμβρανών, απώλεια της γεύσης και της όσφρησης που οδηγεί σε απώλεια όρεξης, μειωμένη ενεργητικότητα, διαταραχές στα δόντια και ούλα, καθώς και μειωμένη ανάπτυξη.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

7000-10000 I.U. Το RDA για τους άνδρες είναι 3000 I.U (900mcg), και για τις γυναίκες 2300 I.U (700mcg). Το Ευρωπαϊκό RDA είναι 800mcg.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

2300 mcg (για μακροχρόνια λήψη), 7500 mcg (για βραχυπρόθεσμη λήψη). Άτομα με ηλικία πάνω από τα 65 έτη και αυτοί με ηπατικές ασθένειες συνιστάται να μην λαμβάνουν πάνω από 15000 IU βιταμίνης Α. Η τοξικότητα της βιταμίνης Α μπορεί να είναι πολύ σοβαρή και συνεπώς, είναι σημαντικό να διασφαλίζεται ότι δεν υπερβαίνονται οι προτεινόμενες δόσεις.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Γυναίκες οι οποίες προγραμματίζουν να μείνουν έγκυος ή αυτές που διανύουν τους τρεις πρώτους μήνες της εγκυμοσύνης τους δεν θα πρέπει να καταναλώνουν συκώτι, ή να λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμίνης Α που να περιέχουν περισσότερα από 800mcg, εκτός και αν βρίσκεται υπό ιατρική επίβλεψη, καθώς τέτοια μεγάλη ποσότητα βιταμίνης Α μπορεί να προκαλέσει ανωμαλίες κατά τη γέννηση. Ωστόσο, η

επαρκής πρόσληψη βιταμίνης Α είναι ουσιώδης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αποτελέσματα κλινικής μελέτης που δημοσιεύτηκαν το 1999 απεκάλυψαν ότι άτομα που λάμβαναν 25000IU βιταμίνης Α κάθε μέρα για περίπου 4 χρόνια βίωσαν μια αύξηση 11% των τριγλυκεριδίων, μια αύξηση 3% στην ολική χοληστερόλη και μια μείωση 1% της «καλής» χοληστερόλης HDL, υποδεικνύοντας ότι άτομα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ασθενειών της καρδιάς θα πρέπει να είναι προσεκτικοί σε ότι αφορά τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης Α. Επιπρόσθετα μία ακόμη μελέτη που δημοσιεύθηκε το 1998 πρότεινε ότι η ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης Α της τάξης των 5000 IU οδηγεί σε σημαντική μείωση της οστικής πυκνότητας των οστών σε μέταλλα.

Η μείωση της οστικής πυκνότητας ήταν τόσο σημαντική που διπλασίαζε περίπου το ρίσκο για ισχιακό κάταγμα. Βασιζόμενοι στα ευρήματα αυτά οι επιστήμονες προτείνουν ότι άτομα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη οστεοπόρωσης – συγκεκριμένα γυναίκες στην εμμηνόπαυση και μετά την εμμηνόπαυση- μπορεί να ωφεληθούν από τη λήψη συμπληρωμάτων β-καροτίνης αντί βιταμίνης Α. Η βιταμίνη Α δεν πρέπει να λαμβάνεται από άτομα τα οποία χρησιμοποιούν φάρμακα για την ακμή όπως είναι η ισοτρετινοίνη, η ρεσορκινόλη και τοπικά θειούχα σκευάσματα.

VII. Διαλυτότητα

Λιποδιαλυτή.

6.1.2 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β1 (ΘΕΙΑΜΙΝΗ)

I. Γενική περιγραφή

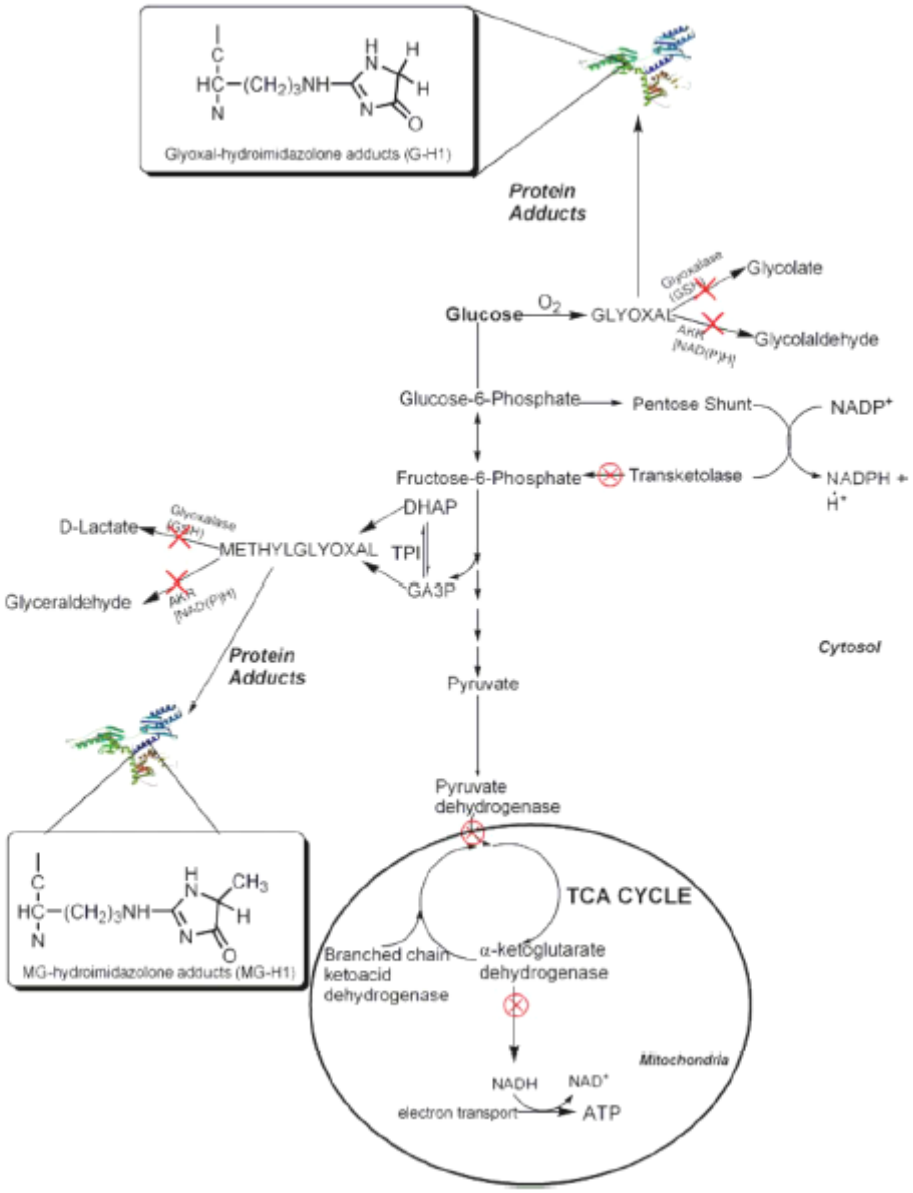
Βρίσκεται στα κίτρινα φρούτα, στα πράσινα και φυλλώδη λαχανικά, στα καρότα, στη γλυκοπατάτα, σε όργανα ζώων (ιδιαίτερα στο συκώτι), στο χοιρινό κρέας, στα ξηρά φασόλια, στον αρακά, στα φασόλια σόγιας, στο σπέρμα του σταριού, στην μαγιά της ζυθοποιίας ή της διατροφής, στον κρόκο του αυγού, στα πουλερικά, στα ψάρια και τα θαλασσινά, στην ξηρή μαγιά, στο καφέ ρύζι, στο μη αποφλοιωμένο ρύζι, στο πίτουρο, στα προϊόντα ολικής αλέσεως, στο πλιγούρι βρώμης, στα καρύδια, στα περισσότερα λαχανικά, στο γάλα, στην ξερή σταφίδα και τα ξηρά δαμάσκηνα.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η βιταμίνη Β1 μετατρέπει τους υδατάνθρακες σε ενέργεια, προάγει την ανάπτυξη, βοηθά την πέψη, και είναι ουσιώδης για το νευρικό ιστό, τους μύες και την καρδιά.

Η θειαμίνη στην τριφωσφορική της μορφή (TDP) αποτελεί ένα σημαντικό συνένζυμο για την τρανσκετολάση (TK), την πυροσταφυλική δευδρογενάση, την α-κετογλουταρική δευδρογενάση και το σύμπλοκο της α-κετογλουταρικής δευδρογενάσης με διακλαδισμένη αλυσίδα. Τα ένζυμα αυτά συμμετέχουν στην διατήρηση των επιπέδων της NADPH και στον μεταβολισμό των υδατανθράκων στο κύτταρο (Εικ.1) (Blair, P.V., et al., 1999, Shangari, N., et al., 2003)**.** Τα παράγωγα της αντίδρασης αυτής μεθυλ-γλυοξαλ (methylglyoxal) και γλυοξαλ (glyoxal) είναι ενδογενή τοξικά παράγωγα, καρκινογόνα (IARC-International Agency for Research on Cancer. 1991), διεγέρτες των όγκων και έχουν άμεσες μεταλλαξιογόνες ιδιότητες σε πολλά κύτταρα (Takahashi, M., 1989). Έχει δειχθεί ότι η συσσώρευση αυτών των τοξικών παραγώγων μπορεί να προληφθεί από τη θειαμίνη (Thornalley, P.J., et al., 2001).

Τα δύο αυτά παράγωγα αποτοξινώνονται ενδογενώς από το σύστημα δεοξυλασών υπό την παρουσία GSH, (Abordo, E.A., et al., 1999) και από την οικογένεια των ενζύμων οξειδορεδουκτάσες. Τα ένζυμα αυτά βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα και απαιτούν για να δράσουν ως συνένζυμα NADPH ή NADH (Vander Jagt, et al., 1992). Κάτω από συνθήκες οξειδωτικού στρες οι συγκεντρώσεις της GSH μειώνονται, γεγονός που επηρεάζει αρνητικά τον αποτοξινωτικό μηχανισμό των δεοξυλασών (Abordo, E.A., et al., 1999). Από την άλλη ο μεταβολισμός της θειαμίνης επηρεάζει αυτό το μηχανισμό μέσω της έμμεσης παρέμβασής του στη βιοχημική πορεία των ενζύμων της οξειδορεδουκτάσης. Έλλειψη συνεπώς θειαμίνης μπορεί να οδηγήσει σε ελλιπή επίπεδα NADPH, που οδηγούν σε μείωση των συγκεντρώσεων GSH (Said, H.M., et al., 2001). Συνεπώς, το οξειδωτικό στρες μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις θειαμίνης, αλλά επίσης όταν το οξειδωτικό στρες συνδυάζεται με ελλιπή επίπεδα θειαμίνης μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση ενδογενών κυτταροτοξικών (Shangari, N., et al., 2003), γονιδιοτοξικών και καρκινογενετικών παραγώντων (Bruce, W.R., et al., 2003).



Πηγή : N. Shangari et al. 2005

Εικόνα 1: Προτεινόμενος μηχανισμός για τη συνεργιστική δράση μεταξύ οξειδωτικού στρες και θειαμίνης. Έλλειψη θειαμίνης οδηγεί σε μειωμένη δραστηριότητα των εξαρτώμενων από αυτήν ενζύμων , και επακόλουθα μείωση των επιπέδων NADPH. Υπό συνθήκες οξειδωτικού στρες και έλειψης θειαμίνης ο μηχανισμός αποτοξίνωσης υποβαθμίζεται δεδομένων των χαμηλών επιπέδων GSH και NADPH.

Επίσης διαδραματίζει ένα ζωτικό ρόλο στη λειτουργικότητα ορισμένων σημαντικών ενζύμων που είναι απαραίτητα για τη μετάδοση συγκεκριμένων νευρικών σημάτων μεταξύ του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Η βιταμίνη B1, χρησιμοποιείται στη θεραπεία των αλκοολικών και των τοξικομανών. Τέλος,

αποτελεί ένα από τα συστατικά που ενεργοποιούν τη φάση Ι του συστήματος αποτοξίνωσης και απαιτείται για τη σωστή λειτουργία του.

ΙΙΙ. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Η έλλειψη βιταμίνης Β1 προκαλεί την ασθένεια beri-beri που περιλαμβάνει διανοητική ασθένεια, παράλυση κάποιων μυών των ματιών, μειωμένη ευαισθησία στα πέλματα και τα πόδια. Άλλα συμπτώματα έλλειψης συμπεριλαμβάνουν: απώλεια όρεξης, εξάντληση, αδυναμία, νευρίτιδα, ατροφία των μυών, εγκεφαλικές πιέσεις, διαταραχή του ύπνου, αίσθηση έντασης και οξυθυμίας, πόνους, φτωχή μνήμη, δυσκολίες στη συγκέντρωση, δυσκοιλιότητα, ελλιπή ανάπτυξη, μούδιασμα στα δάχτυλα των ποδιών και αίσθηση καψίματος στα πόδια. Ακόμη, φαίνεται ότι δίαιτες ελλιπής σε θειαμίνη οδηγούν σε συσσώρευση γλυοξυλικών παραγώγων τα οποία είναι γονιδιοτοξικά και καρκινογενετκά (Bruce, W.R., et al., 2003).

Η κατανάλωση αλκοόλης εμποδίζει την απορρόφηση βιταμίνης Β1.

ΙV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

1.4 – 100 mg. Το RDA είναι 1.4mg. Για τις έγκυες ή τις θηλάζουσες γυναίκες το RDA πρέπει να αυξάνεται κατά 0.4 mg.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

100mg (για μακροπρόθεσμη και βραχυπρόθεσμη λήψη- δεν έχουν αναφερθεί δυσμενείς επιδράσεις).

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Καμία ανεπιθύμητη επίδραση δεν σχετίζεται με τη φυσιολογική χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης Β1. Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να συμβουλεύονται τον γιατρό πριν λάβουν Β1.

VII. Διαλυτότητα

Υδατοδιαλυτή.

6.1.3 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β12 (ΚΥΑΝΟΚΟΒΑΛΑΜΙΝΗ)

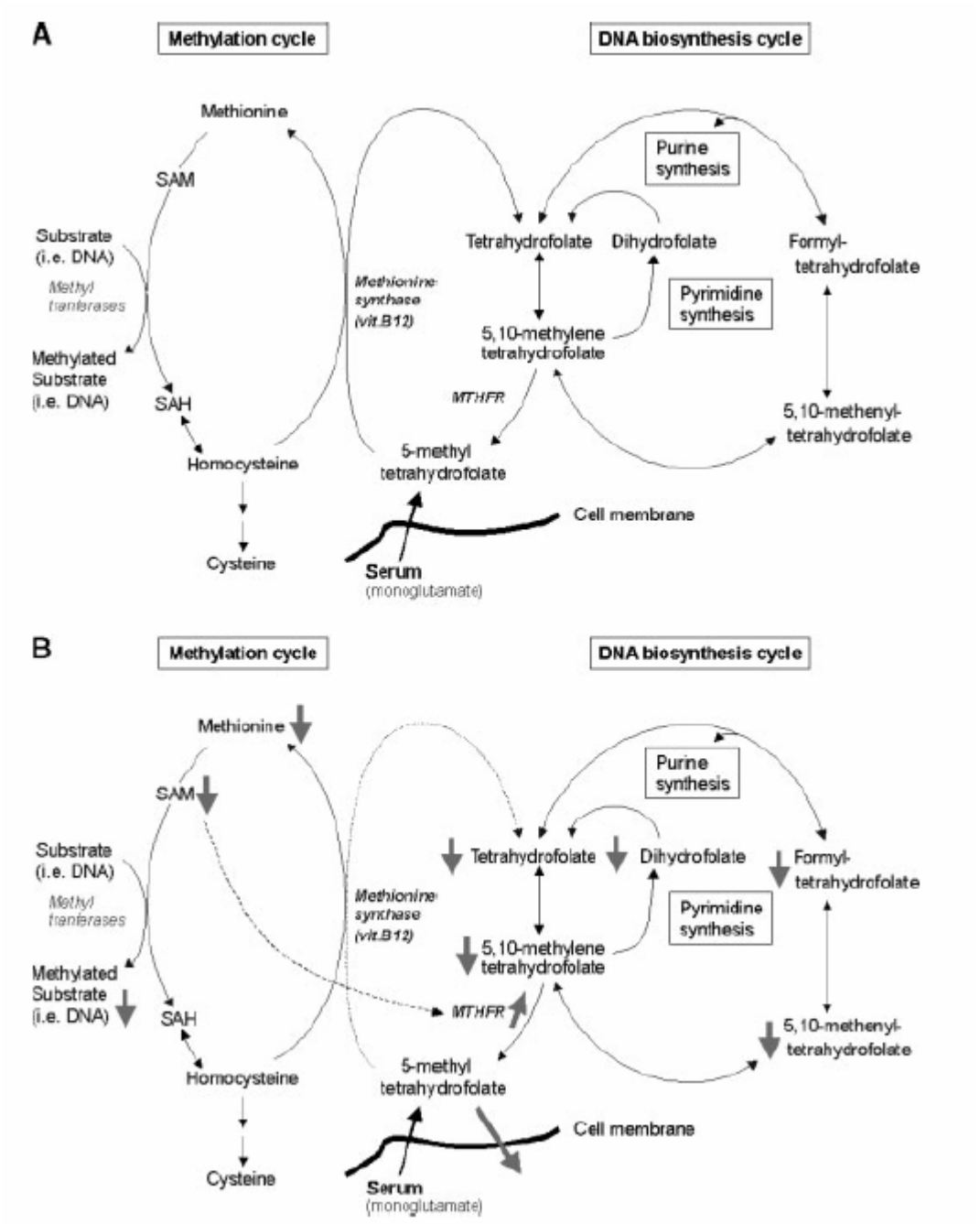
Ι. Γενική περιγραφή

Η κυανοκοβαλαμίνη είναι μια συνθετική μορφή της βιταμίνης Β12, που χορηγείται σε περίπτωση έλλειψης της βιταμίνης Β12. Η βιταμίνη Β12 βρίσκεται σε ζωικά όργανα, στο συκώτι, το μοσχάρι, το χοιρινό, τα αυγά, το πλήρες γάλα, το τυρί, στο ψωμί ολικής άλεσης και τα ψάρια. Μιας και η βιταμίνη Β12 δεν βρίσκεται σε φυτικά τρόφιμα, εκτός και αν είναι εμπλουτισμένα (π.χ. τα δημητριακά), οι χορτοφάγοι ενδεχομένως να ωφελούνται από τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης Β12.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η βιταμίνη Β12 απαιτείται για την παραγωγή των ερυθρών και λευκών κυττάρων του αίματος και των αιμοπεταλίων, η παραγωγή των οποίων είναι απαραίτητη για την σωστή λειτουργία των κυττάρων, και το μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών που είναι απαραίτητα για την κυτταρική ανάπτυξη. Επίσης, είναι ζωτικής σημασίας για την ανακύκλωση ορισμένων ενζύμων που διατηρούν την υγεία του αίματος, των νεύρων και άλλων κυττάρων. Επιπρόσθετα, βοηθά το μεταβολισμό των πρωτεϊνών, των λιπών και των υδατανθράκων. Μπορεί επίσης να διεγείρει την όρεξη στα παιδιά.

Η βιταμίνη Β12 συνεργάζεται με το φολικό οξύ (Chanarin, I., 1992) και τη βιταμίνη Β6 ώστε να διατηρείται το αμινοξύ ομοκυστεΐνη σε χαμηλά επίπεδα στο αίμα. Συγκεκριμένα, στους ανθρώπους η βιταμίνη Β12 αποτελεί συμπαράγοντα δύο ενζύμων της συνθάσης της μεθειονίνης και της μεθυλμαλονυλ-coA μουτάσης (Scott, et al., 1999). Ελλιπή επίπεδα Β12 στο αίμα, οδηγεί σε μειωμένη δραστηριότητα αυτών των ενζύμων (Sauer & Wilmanns, 1977), με αποτέλεσμα ατελή αναγέννηση της μεθειονίνης από την ομοκυστείνη, που οδηγεί σε συσσώρευση της ομοκυστείνης στο αίμα, βλάβη στον κύκλο της μεθυλίωσης και σε εξασθένηση της βιοσυνθετικής πορείας του DNA (Choi, S.W., et al., 2004, Duthie, S.J., et al., 2002) (Εικ.2). Αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης σχετίζονται με την ασθένεια του Alzheimer, του Parkinson, το οξειδωτικό στρες, την οστεοπόρωση, και σχετίζονται με αυξημένο ρίσκο για καρδιακές παθήσεις και έμφραγμα. Τέλος, αποτελεί παρακινητή της μεθυλίωσης, της φάσης ΙΙ του συστήματος αποτοξίνωσης του ήπατος.



Πηγή: Y. M. Smulders, et al., 2005

Εικόνα 2: Στην εικόνα φαίνεται ο ενδοκυττάριος μεταβολισμός της βιταμίνης B12 και του φολικού οξέος και οι συνέπειες έλλειψης της B12 και παράγωγα του βιοχημικού κύκλου.

ΙΙΙ. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Η έλλειψη B12 είναι πολύ διαδεδομένη στον ανθρώπινο πληθυσμό, ιδιαίτερα σε άτομα τρίτης ηλικίας. Αναφέρεται ότι τα ποσοστά έλλειψης σε διάφορες

πληθυσμιακές ομάδες κυμαίνονται μεταξύ 12-40% (Andres et al, 2004). Ελλιπής πρόσληψη B12 δημιουργεί πολλές διαταραχές στον οργανισμό όπως υπερομοκυστεϊναιμία, μεγαλοβλαστική αναιμία (Chanarin I., et al., 1979) και επιδείνωση των νοητικών λειτουργιών (Stabler et al, 1990). Ακόμη αίσθηση ερεθισμού και φλόγωση στη γλώσσα η οποία εμφανίζεται λεία και γυαλιστερή, μούδιασμα και μυρμήγκιασμα στα άκρα, χλομάδα, αδύναμο παλμό, ακαμψία, υπνηλία, ευερεθιστικότητα, κατάθλιψη, διανοητική καθυστέρηση, γεροντική άνοια, παρανοϊκή ψύχωση, διάρροια, μειωμένη όρεξη, ανεπαρκής ανάπτυξη στα παιδιά.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

500 – 1000 mcg με ολοκληρωμένο βιταμινούχο συμπλήρωμα του συμπλέγματος Β. Οι υπογλώσσιες μορφές απορροφώνται καλύτερα. Το RDA είναι 2.4 mcg. Για τις έγκυες γυναίκες το RDA είναι 2.6 mcg., ενώ για τις θηλάζουσες γυναίκες είναι 2.8 mcg. Το Ευρωπαϊκό RDA είναι 1 mcg.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

3000 mcg (για μακρύ και βραχύ χρονικό διάστημα λήψης- δεν έχουν αναφερθεί δυσμενείς επιδράσεις).

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Η βιταμίνη B12 δεν έχει την τάση να προκαλεί ανεπιθύμητες επιδράσεις.

VII. Διαλυτότητα

Υδατοδιαλυτή.

6.1.4 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β2 (ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗ)

I. Γενική περιγραφή

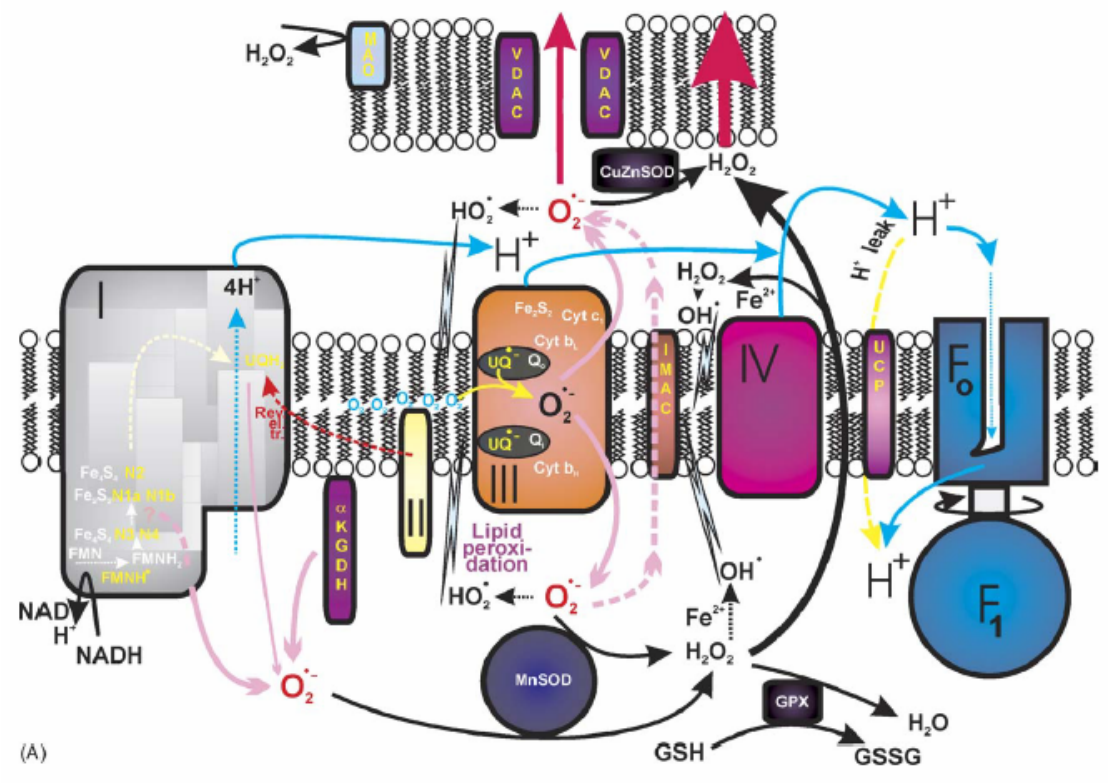
Βρίσκεται στο γάλα, στο τυρί, στο γιαούρτι (πλούσιες πηγές), στο συκώτι, τα νεφρά, το κρέας, τα πουλερικά, τα ψάρια, τα αυγά, το πίτουρο, τους σπόρους του σίτου, στις φακές, τα κουκιά, τα φασόλια, τα φασόλια σόγιας, στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά και τα φρούτα. Η βιταμίνη Β2 αποσυντίθεται κατά την έκθεσή της στον ήλιο και τη ζέστη. Συνεπώς, το γάλα που αποτελεί τη σπουδαιότερη πηγή βιταμίνης

B2, θα περιέχει περιορισμένα επίπεδα της βιταμίνης εάν έχει εκτεθεί σε έντονο φως ή στο ηλιακό φως για μεγάλο χρονικό διάστημα. Τα συμπληρώματα της βιταμίνης μπορεί να φανούν χρήσιμα σε άτομα με σοβαρά εγκαύματα, χρόνια διάρροια, κύρωση του ήπατος, αλκοολισμό και καρκίνο.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η βιταμίνη B2 είναι μια ζωτική βιταμίνη για το σχηματισμό του FAD και του FMN, τα οποία είναι απαραίτητα για το μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών και καθιστούν την ενέργεια διαθέσιμη στο σώμα. Η βιταμίνη B2 είναι επίσης σημαντική για τη διατήρηση του μεταβολισμού σε καλή κατάσταση και για την υγιή και σωστή λειτουργία του καρδιαγγειακού και νευρικού συστήματος.

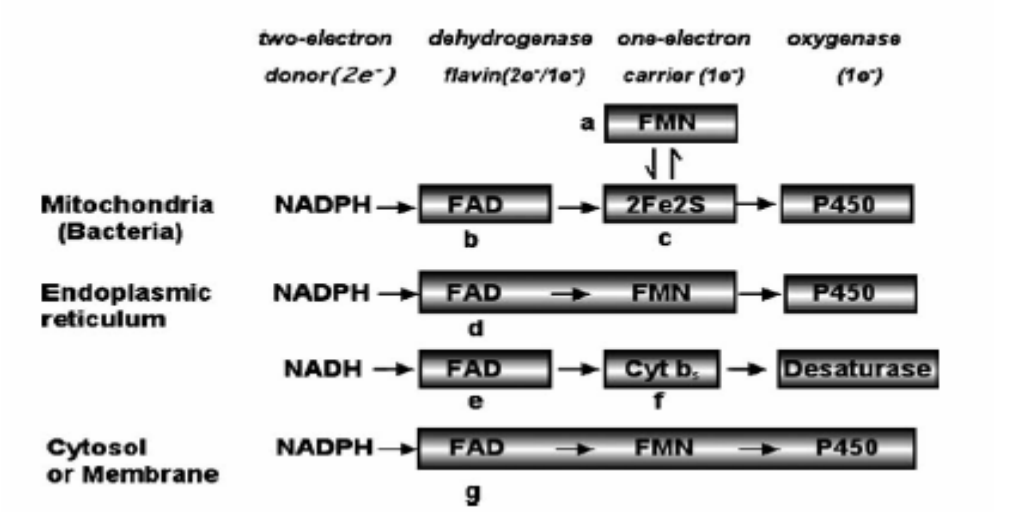
Συμμετέχουν στην αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδρίων και συνεπώς στην παραγωγή ελευθέρων ριζών (St-Pierre, J., 2002) (Εικ. 3), καθώς και στο αμυντικό σύστημα του οργανισμού.



Πηγή: Petr Je¡zek., Lydie Hlavat/a. 2005

Εικόνα 3: Οι κύριες μιτοχονδριακές πηγές ROS. Στην εικόνα φαίνεται η εμπλοκή των συνενζύμων FAD/FMN και NAD στην παραγωγή των ελευθέρων ριζών, κατά τη λειτουργία της μιτοχονδριακής αλυσίδας.

Συγκεκριμένα, προστατεύει έναντι της καταστροφής που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες και είναι γνωστό ότι από τη θειαμίνη εξαρτάται η ακετυλίωση (σύζευξη των τοξινών με το ακετυλ-CoA), ένα στάδιο της φάσης ΙΙ του συστήματος αποτοξίνωσης του ήπατος, σημαντικό για τη διατήρηση της καλής λειτουργίας του οργανισμού. Το ένζυμο NADPH κυτοχρωμική P450 ρεδουκτάση (K. Yamamoto, et al., 2005) και η συνθάση του νιτρικού οξέος (C.R. Nishida, et al., 1998) είναι τυπικά μέλη της οικογένειας των πρωτεινών FAD και FMN (Wang M., 1997) (Εικ.4). Το σύστημα P450 αποτελεί σημαντικό αποτοξινωτικό μηχανισμό του σώματος.



Πηγή: Takashi Iyanagi., 2005

Εικόνα 4: Στην εικόνα φαίνεται η μεταφορά των ηλεκτρονίων στην μικτή λειτουργία των οξειδασών (a) φλαβοδοξίνη (b) ρεδουκτάση της φερρεδοξίνης (c) φερρεδοξίνη (d) κυτόχρωμα NADPH (e) P450 ρεδουκτάση (f) NADPH κυτόχρωμα b_5 ρεδουκτάση (g) συνθάση του νιτρικού οξέος.

Είναι απαραίτητη επίσης, για την καλή όραση και τη υγεία του δέρματος, των μαλλιών και των νυχιών. Η φυσική δραστηριότητα αυξάνει τις ανάγκες του σώματος για βιταμίνη B2. Έρευνες επίσης προτείνουν ότι η βιταμίνη B2 βοηθά στην αποτροπή ή επιβράδυνση σχηματισμού καταρράκτη, και περιορίζει τη συχνότητα εμφάνισης ημικρανιών.

ΙΙΙ. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν χηλοειδή ή ρωγμές και έλκη στις γωνίες του στόματος, ερεθισμένα ή ξεφλουδισμένα χείλη, φλογώδη γλώσσα μοβ χρώματος,

έκζεμα ή σμηγματόρροια, ξεφλουδισμένο δέρμα γύρω από τη μύτη, τα βλέφαρα, το πηγούνι, τα μάγουλα, τους λοβούς των αυτιών ή τη γραμμή των μαλλιών, λιπαρή εμφάνιση της μύτης, των παρειών και του μετώπου με εναποθέσεις λιπών να συσσωρεύονται κάτω από το δέρμα, ερύθημα, δάκρυσμα, κνησμό, κάψιμο, κόπωση των ματιών με ιδιαίτερη ευαισθησία στο φως, νευρικά συμπτώματα όπως αίσθηση μουδιάσματος, δυσκολίες στη βάδιση, μυϊκή αδυναμία, τρόμος και απώλεια ενεργητικότητας, αλλαγές στη συμπεριφορά, όπως κατάθλιψη, νευρικότητα και ευερεθιστικότητα. Αποτελέσματα μελέτης που δημοσιεύθηκε το 2000 απεκάλυψε ότι έγκυες γυναίκες με έλλειψη σε βιταμίνη Β2 βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν την επικίνδυνη κατάσταση που καλείται προεκλαμψία.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

25-100 mg. Το RDA είναι 1.3 mg για τους άνδρες και 1.2 mg για τις γυναίκες.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

200mg (για μακροπρόθεσμη και βραχυπρόθεσμη λήψη).

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Ασθενείς που λαμβάνουν, φαινοθειαζίνες, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, θα πρέπει να επιζητούν ιατρική συμβουλή πριν συμπεριλάβουν στη διατροφή τους συμπληρώματα βιταμίνης Β2.

VII. Διαλυτότητα

Υδατοδιαλυτή.

6.1.5 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β3 (ΝΙΑΣΙΝΗ, ΝΙΑΣΙΝΑΜΙΔΙΟ, ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ, ΝΙΚΟΤΙΝΑΜΙΔΙΟ)

I. Γενική περιγραφή

Βρίσκεται στο άπαχο κρέας, στα ψάρια, στη μαγιά της ζυθοποιίας, στα σιτηρά ολικής αλέσεως, στα καρύδια, στα ξερά μπιζέλια και φασόλια, στο λευκό κρέας της γαλοπούλας ή του κοτόπουλου, στο γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Η

βιταμίνη Β3 μπορεί επίσης να συντεθεί στο σώμα από το απαραίτητο αμινοξύ τρυπτοφάνη.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

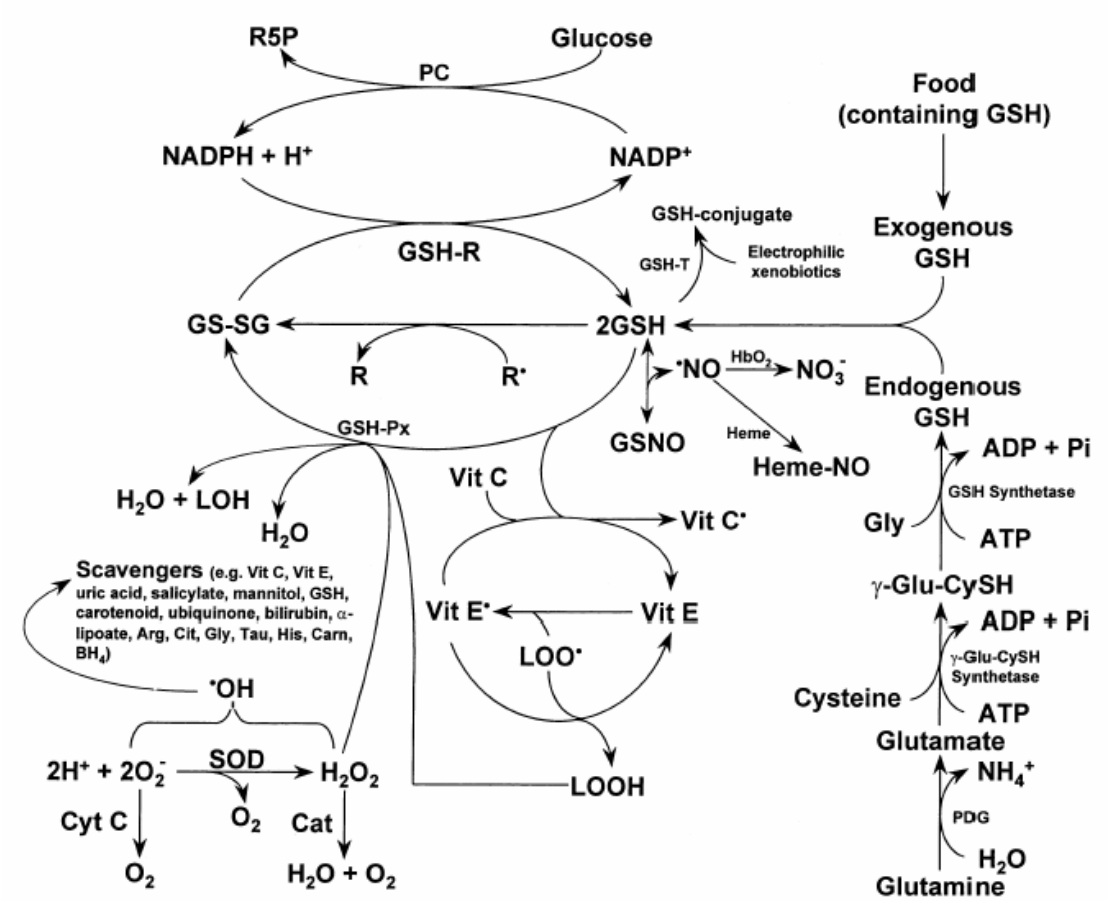
Η βιταμίνη Β3 είναι ζωτικής σημασίας για την απελευθέρωση της ενέργειας στους ιστούς και τα κύτταρα, δεδομένου ότι βοηθά στη διαμόρφωση των συνενζύμων NAD και NADP, τα οποία εμπλέκονται στην διαδικασία απελευθέρωσης της ενέργειας από τα τρόφιμα.

Συμμετέχουν στην αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδρίων και συνεπώς στην παραγωγή ελευθέρων ριζών (Freidovich I., 1999) (Εικ.3), καθώς και στο αμυντικό σύστημα του οργανισμού. Συγκεκριμένα, τα συνένζυμα αυτά αποτελούν απαραίτητο συμπαράγοντα σε πολλές ενζυμικές αντιδράσεις οι οποίες είναι σημαντικές για την εξουδετέρωση των ελευθέρων ειδών (Aruoma OI. 1998, Evans P., et al., 2001). Παραδείγματος χάρη, συμμετέχουν στη συνεργιστική αλληλεπίδραση της βιταμίνης Ε, της βιταμίνης C και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης κατά την απενεργοποίηση των ελευθέρων ριζών, καθώς και στις βιοχημικές πορείες της γλουταθειόνης και των σχετικών με την σύζευξη της γλουταθειόνης ενζύμων κατά τη φάση ΙΙ του συστήματος αποτοξίνωσης (Εικ.5), εφόσον το NADH μαζί με το FAD είναι απαραίτητα συνένζυμα για τη λειτουργία της ρεδουκτάσης της γλουταθειόνης, του σημαντικότερου ενζύμου για την αναγέννηση της γλουταθειόνης (Sies H., 1999).

Το νιασιναμίδιο έχει διαπιστωθεί επίσης ότι, βελτιώνει σημαντικά την εμφάνιση της επιδερμίδας. Συγκεκριμένα, οδηγεί σε μείωση των λεπτών γραμμών και ρυτίδων, των υπερμελαγχρωματικών κηλίδων, και της ωχρότητας της επιδερμίδας.ακόμη έχει δειχθεί ότι βελτιώνει την ελαστικότητα του ιστού (Bissett DL, et al., 2005).

Η βιταμίνη συντελεί επίσης στη διατήρηση της υγείας του νευρικού και πεπτικού συστήματος και είναι ουσιώδης για την φυσιολογική ανάπτυξη και την υγεία του δέρματος. Μπορεί επίσης να βοηθήσει στη μείωση των επιπέδων της «κακής» χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, αυξάνοντας παράλληλα τα επίπεδα της «καλής» χοληστερόλης HDL. Η βιταμίνη Β3 επίσης διαδραματίζει έναν ρόλο στην παραγωγή των χολικών αλάτων και τη σύνθεση των φυλετικών ορμονών.

Μερικές μελέτες επίσης προτείνουν ότι η βιταμίνη μπορεί ακόμη να βοηθήσει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της αρθρίτιδας. Σημείωση: ισχυρισμοί ότι η βιταμίνη Β3 αποτρέπει την καρδιακή προσβολή δεν έχουν αποδειχθεί κλινικά.



Πηγή: Yun-Zhong Fang, et al., 2002

Εικόνα 5: Στην εικόνα παρουσιάζεται η απομάκρυνση των ελευθέρων ριζών του οξυγόνου και του αζώτου και άλλων ενεργών ειδών στα κύτταρα των θηλαστικών. Παρουσιάζεται η συνεργιστική δράση μεταξύ των βιταμινών C και E, της γλουταθειόνης, του συνενζύμου NADPH και άλλων κυτταρικών συστατικών.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Η ανεπάρκεια σε βιταμίνη B3 μπορεί να προκαλέσει μία κατάσταση που καλείται πελάγρα (στα συμπτώματα περιλαμβάνεται η δερματίτιδα, η διάρροια και η άνοια). Άλλα συμπτώματα είναι γλώσσα φωτεινού κόκκινου χρώματος, ευαισθησία στη γλώσσα και στα ούλα, ερεθισμένο στόμα, λαιμός και οισοφάγος, έλκη στόματος, διανοητική ασθένεια, αντιληπτικές αλλαγές στις πέντε αισθήσεις, συμπτώματα σχιζοφρένειας, ρευματοειδή αρθρίτιδα, μυϊκή αδυναμία, γενική κόπωση, οξυθυμία, περιοδικοί πονοκέφαλοι, δυσπεψία, ναυτία, εμετό, δύσπνοια, αϋπνία και μικρά έλκη.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

50-100mg του νικοτιναμιδίου περιλαμβάνονται στα καθημερινά συμπληρώματα των συμπλεγμάτων Β. Για τη μείωση της χοληστερόλης, οι επιστήμονες χρησιμοποιούν 250-1,500mg στη μορφή της νιασίνης, που δίδονται καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Το RDA είναι 16mg για τους άνδρες και 14mg για τις γυναίκες. Το ευρωπαϊκό RDA είναι 18mg.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Στη μορφή του νικοτιναμιδίου — 450mg (μακροπρόθεσμα) και 1500 mg (βραχυπρόθεσμα). Στη μορφή του νικοτινικού οξέος 150mg (μακροπρόθεσμα) και 500mg (βραχυπρόθεσμα). Σημείωση: Δόση του νικοτινικού οξέος που υπερβαίνει αυτά τα επίπεδα μπορεί να προκαλέσει προσωρινό ερύθημα του δέρματος σε μερικά άτομα.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Άτομα με προβλήματα αιμορραγίας, σακχαρώδη διαβήτη, γλαύκωμα, ουρική αρθρίτιδα, ασθένειες του ήπατος, χαμηλή πίεση αίματος ή έλκος στομάχου πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν λάβουν συμπληρώματα βιταμίνης Β3, δεδομένου ότι η βιταμίνη μπορεί να επιδεινώσει την κατάστασή τους.

VII. Διαλυτότητα

Υδατοδιαλυτή.

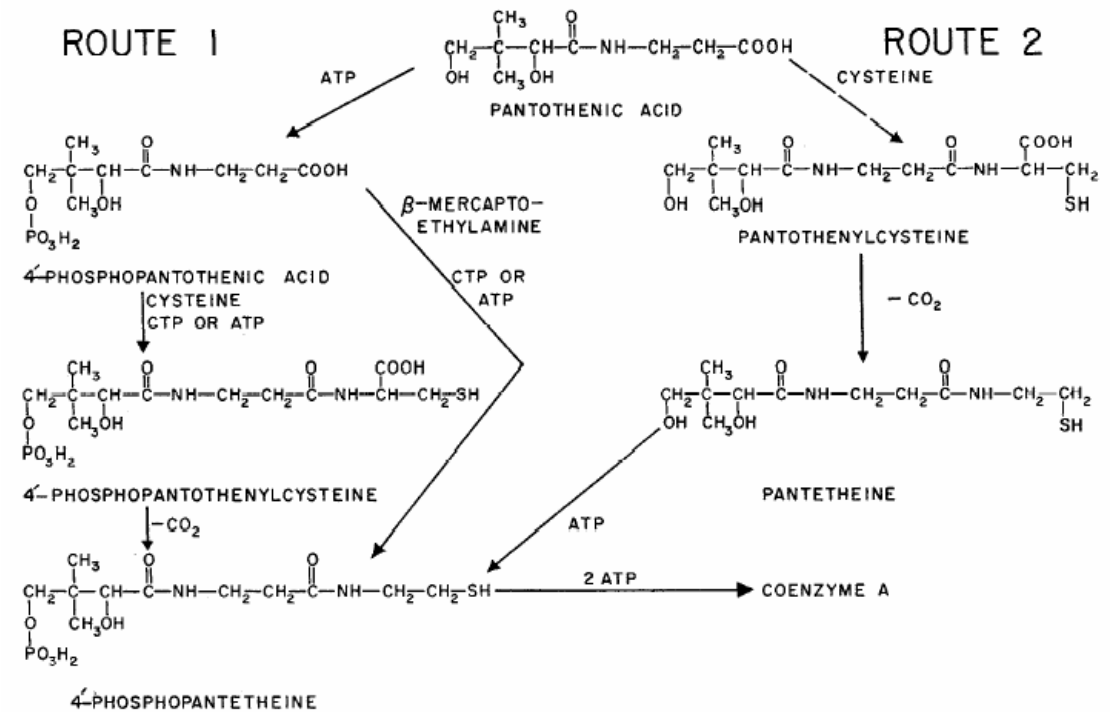
6.1.6 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β5 (ΠΑΝΤΟΘΕΝΙΚΟ ΟΞΥ, ΠΑΝΤΟΘΕΝΙΚΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ, ΠΑΝΘΕΝΟΛΗ)

Ι. Γενική περιγραφή

Η βιταμίνη Β5 βρίσκεται στην μαγιά της ζυθοποιίας, το συκώτι, το νεφρό, το πίτουρο, τις ακατέργαστες μελάσες, τα σιτηρά ολικής αλέσεως, τον κρόκο των αυγών, τα φιστίκια, τα μπιζέλια, τους ηλιόσπορους, το βοδινό κρέας, το κοτόπουλο, την γαλοπούλα, το γάλα και τον βασιλικό πολτό. Η βιταμίνη Β5 είναι αρκετά σταθερή και χάνεται μικρή ποσότητα κατά τη διάρκεια του μαγειρέματος.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η βιταμίνη Β5 είναι απαραίτητη για το σχηματισμό του συνενζύμου Α και της ακυλο-μεταφορικής πρωτεΐνης (Εικ.6), τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην απελευθέρωση της ενέργειας από τα λίπη, τις πρωτεΐνες και τους υδατάνθρακες.



Πηγή: Gene M. Brown 1958.

Εικόνα 6: Στην εικόνα φαίνονται οι χημικές αντιδράσεις που οδηγούν στο σχηματισμό ακετυλοσυνενζύμου Α.

Επίσης αποτελεί απαραίτητο συστατικό για την ακετυλίωση, ένα βασικό μηχανισμό της φάσης ΙΙ, του αποτοξινωτικού συστήματος του ήπατος. Βοηθά επίσης στη σύνθεση της χοληστερόλης, των στεροειδών, και των λιπαρών οξέων και απαιτείται για την υγιή ανάπτυξη και την παραγωγή των αντισωμάτων που βοηθούν στην καταπολέμηση των μολύνσεων. Η χολή είναι γνωστό ότι αποτελεί έναν από τους τρεις σημαντικότερους αποτοξινωτικούς μηχανισμούς του ήπατος. Η βιταμίνη Β5 είναι σημαντική για την φυσιολογική λειτουργία των επινεφριδίων και την παραγωγή της κορτιζόνης. Κάποιες έρευνες έχουν προτείνει ότι η βιταμίνη Β5 μπορεί να φανεί χρήσιμη στην ανακούφιση από τα συμπτώματα της αρθρίτιδας.

Τέλος, το παντοθενικό οξύ είναι θεμελιώδες για τη λειτουργία του επιθηλίου. Τοπικά η δεξπανθενόλη, το σταθερό αλκοολικό ανάλογο του παντοθενικού οξέος, δρα ως υγραντικό, βελτιώνει την ενυδάτωση της κεράτινης στιβάδας, μειώνει την απώλεια της υγρασίας διαμέσου της επιδερμίδας, και διατηρεί ττην ελαστικότητα και την απαλότητα του δέρματος. Επίσης, ενεργοποιεί τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, βελτιώνοντας την επούλωση των ουλών. Έχει δειχθεί ότι προσδίδει αντιφλεγμονώδεις δραστηριότητες μειώνοντας το ερύθυμα που προκαλείται από την UV ακτινοβολία (Ebner F, 2002).

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Στα συμπτώματα έλλειψης περιλαμβάνεται η αίσθηση καύσου στα πόδια, αυλακωμένη γλώσσα, διαταραχές του δέρματος όπως το έκζεμα, δωδεκαδακτυλικά έλκη, εντερικές και στομαχικές φλεγμονές, μειωμένος σχηματισμός αντισωμάτων, μολύνσεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, εμετός, ανησυχία, μυϊκές κράμπες, δυσκοιλιότητα, ευαισθησία στην ινσουλίνη, κατάπτωση των επινεφριδίων, κατάθλιψη, εξάντληση, μειωμένη παραγωγή υδροχλωρικού οξέος στο στομάχι, αλλεργίες, αρθρίτιδα, εκφυλισμός των νεύρων, διαταραγμένος ρυθμός σφυγμού, ουρική αρθρίτιδα, γκριζάρισμα των τριχών.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Το παντοθενικό οξύ βρίσκεται στην αγορά σε δύο μορφές: το παντοθενικό ασβέστιο, που ουσιαστικά χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση καταστάσεων όπως είναι το στρες και η πίεση και την παντεθίνη, η οποία χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης. 10- 20mg σε ένα συμπλήρωμα συμπλέγματος-Β ή μέχρι 50mg σε διαιρεμένες δόσεις. Στις ΗΠΑ δεν έχει καθιερωθεί RDA, εντούτοις οι περισσότεροι εμπειρογνώμονες συστήνουν δόση της τάξεως των 4mg - 7mg. Το Ευρωπαϊκό RDA είναι 6mg.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

1000mg - δόσεις της τάξεως των 10,000mg προκαλούν διάρροια και γαστρεντερικές διαταραχές

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Η βιταμίνη Β5 δεν προκαλεί παρενέργειες, εκτός και αν καταναλωθούν υπερβολικά μεγάλες δόσεις.

VII. Διαλυτότητα

Υδατοδιαλυτή

6.1.7 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β6 (ΠΥΡΙΔΟΞΙΝΗ)

I. Γενική περιγραφή

Βρίσκεται στη μαγιά της ζυθοποιίας, τους ηλιόσπορους, στους σπόρους των σιτηρών, το συκώτι και σε άλλα όργανα, στις μελάσες, τις μπανάνες, τα καρύδια, τα ψημένα φιστίκια, τον κονσερβοποιημένο τόνο και το σολομό. Τα δημητριακά συχνά ενισχύονται με βιταμίνη Β6. Οι χορτοφάγοι, οι γυναίκες που παίρνουν το συνδυασμένο αντισυλληπτικό χάπι, άτομα ηλικίας 55 ετών και άνω, και οι αλκοολικοί μπορούν όλοι να ωφεληθούν από τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης Β6.

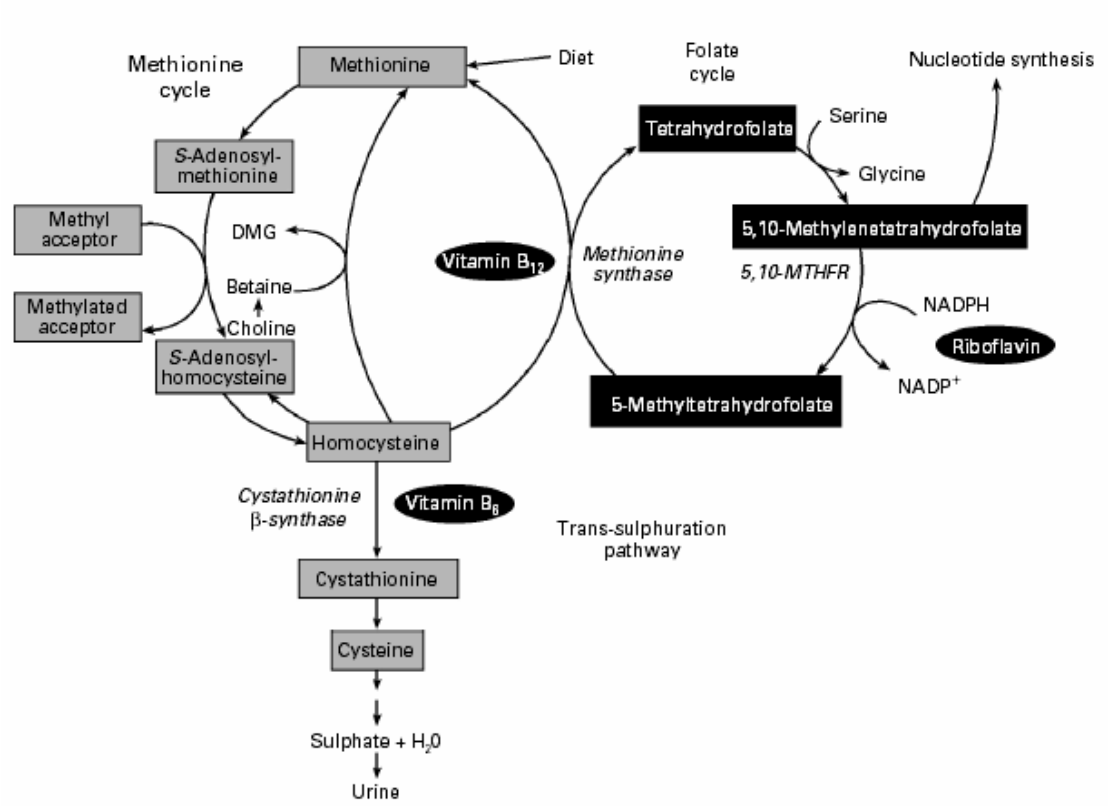
II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η Β6 μεταβολίζει τις πρωτεΐνες, τα λίπη και τους υδατάνθρακες, διαμορφώνει ορμόνες για την αδρεναλίνη και την ινσουλίνη και είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της υγείας του νευρικού συστήματος. Απαιτείται επίσης για το σχηματισμό της αιμογλοβίνης στα ερυθροκύτταρα και των αντισωμάτων που βοηθούν στην καταπολέμηση των μολύνσεων. Η βιταμίνη Β6 χρησιμοποιείται στη σύνθεση του RNA και του DNA και απαιτείται για την παραγωγή του υδροχλωρικού οξέος. Βοηθά επίσης στη ρύθμιση των σωματικών υγρών.

Επίσης, το ένζυμο N-(4-πυριδοξυμεθυλεν)-l-σερίνη (PYSer), που προέρχεται από την πυριδοξίνη παρέχει αντιοξειδωτικές δραστηριότητες περιορίζοντας την παραγωγή των ROS που καταλύονται από το σίδηρο, δεσμεύοντας το σίδηρο. Η δράση αυτή φαίνεται ότι προστατεύει το δέρμα από την φωτοκαταστροφή που προκαλεί η UV-B ακτινοβολία (Kitazawa M, 2005).

Η βιταμίνη Β6, το φολικό οξύ και η βιταμίνη Β12 απαιτούνται για το μεταβολισμό της ομοκυστείνης δρώντας ως συμπαράγοντες για την συνθάση της μεθειονίνης (Β12), τη συνθάση της κυσταθειόνης (Β6), και την κυσταθειονάση (Β6)

(Εικ.7). Οι βιταμίνες αυτές διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μείωση των επιπέδων της ομοκυστείνης στο αίμα. Αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα συνδέονται με οξειδωτικό στρες, αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιακών παθήσεων και εμφράγματος και ασθενειών όπως η νόσος του Alzheimer, το Parkinson και η οστεοπόρωση (Kelly PJ, 2004, McKinley M, 2001).



Πηγή: Strain J.J., et al., 2004

Εικόνα 7: Απεικονίζεται η συνεργιστική δράση των βιταμινών Β στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης.

Η βιταμίνη Β6 μπορεί να βοηθήσει στην ανακούφιση από τα συμπτώματα του συνδρόμου του καρπιαίου σωλήνα και αυτά του προεμμηνοριακού συνδρόμου (PMS), και όταν χρησιμοποιείται παράλληλα με το μαγνήσιο μπορεί επίσης να βοηθήσει στην αποτροπή ανάπτυξης πέτρας στα νεφρά. Κάποιες έρευνες έχουν προτείνει ότι η βιταμίνη Β6 μπορεί να φανεί χρήσιμη στην ανακούφιση των συμπτωμάτων του άσθματος, κάτι το οποίο δεν έχει επιβεβαιωθεί. Τέλος, είναι απαραίτητο συστατικό για τη λειτουργία της σύζευξης της γλουταθειόνης, του σημαντικότερου αποτοξινωτικού μηχανισμού της φάσης ΙΙ του ήπατος.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Τα συμπτώματα ανεπάρκειας βιταμίνης Β6 περιλαμβάνουν: λιπαρή, φολιδωτή δερματίτιδα μεταξύ των φρυδιών και στα μέρη του σώματος που τρίβονται, χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, μούδιασμα και τσούξιμο στα χέρια και τα πόδια, νευρίτιδα, αρθρίτιδα, κατακράτηση υγρών και οίδημα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ναυτία, διανοητική καθυστέρηση, επιληψία, πέτρα στα νεφρά, αναιμία, υπερβολική κόπωση, νευρικός κλονισμός, διανοητική ασθένεια, ακμή, σπασμοί. Τα μωρά και τα νεογέννητα νήπια μπορούν να αναπτύξουν κίτρινα λέπια στο κρανίο κάτι το οποίο αποκαλείται “cradle cap”. Κυβερνητικές έρευνες αναφέρουν ότι το ένα τρίτο των αμερικανικών ενηλίκων πάσχει από έλλειψη βιταμίνης Β6.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

50- 100mg συνδυασμένα με ένα συμπλήρωμα συμπλέγματος Β. Το RDA είναι 2mg.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δόσεις έως 100mg ανά ημέρα σε μακροπρόθεσμη βάση είναι ασφαλείς, αν και δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες με δόσεις έως 200mg. Δόσεις μεγαλύτερες των 200mg μπορεί να προκαλέσουν μακροπρόθεσμα καταστροφή στα νευρικά κύτταρα.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Καμία παρενέργεια δεν συνδέεται με τις συνιστώμενες δόσεις της βιταμίνης Β6. Άτομα που λαμβάνουν σπασμολυτικά φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας και λεβοντόπα (L-dopa) για τη θεραπεία της ασθένειας του Parkinson θα πρέπει να συμβουλεύονται το γιατρό τους πριν από τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης Β6 δεδομένου ότι μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων.

VII. Διαλυτότητα

Υδατοδιαλυτή

6.1.8 ΦΟΛΙΚΟ ΟΞΥ (FOLACIN, FOLATE)

Ι. Γενική περιγραφή

Το φολικό οξύ βρίσκεται στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, το συκώτι, τη μαγιά της ζυθοποιίας, τα σιτηρά ολικής άλεσης, το πίτουρο, το σπαράγγι, τις φακές και το χυμό πορτοκαλιού. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι ότι οι γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν και εκείνες που διανύουν το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης καταναλώνουν αρκετό φολικό οξύ.

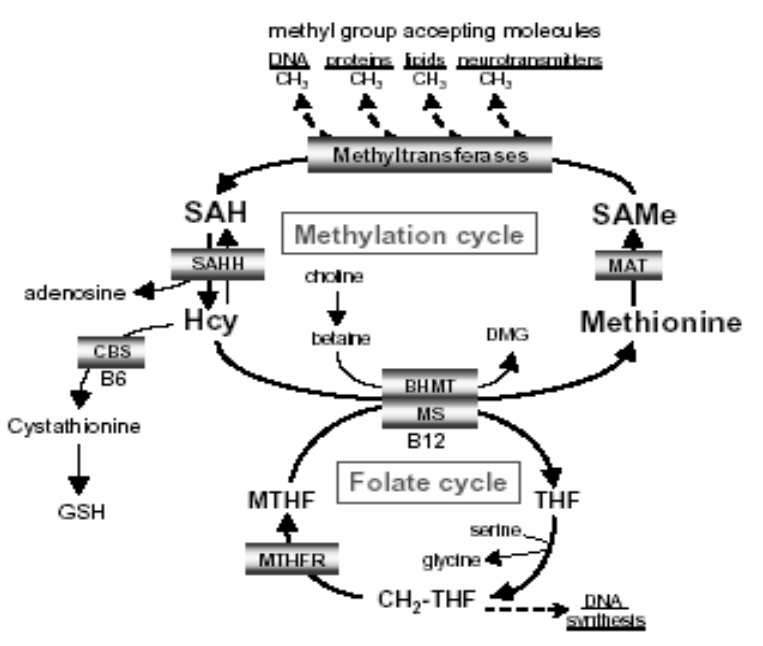
ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το φολικό οξύ χρησιμοποιείται στη σύνθεση του RNA και του DNA, την παραγωγή ερυθροκυττάρων και το μεταβολισμό των πρωτεϊνών. Αυξάνει επίσης τη δραστηριότητα και την παραγωγή των αντισωμάτων και μπορεί να μειώσει την ευαισθησία σε μολύνσεις.

Το φολικό οξύ αποτελεί απαραίτητο θρεπτικό συστατικό για τη βιοχημική πορεία της μεθυλίωσης (Kang S-S, et al., 1988, Kang S-S, et al., 1991), ένα ακόμη δηλαδή σημαντικό αποτοξινωτικό μηχανισμό του ήπατος (Εικ.8).

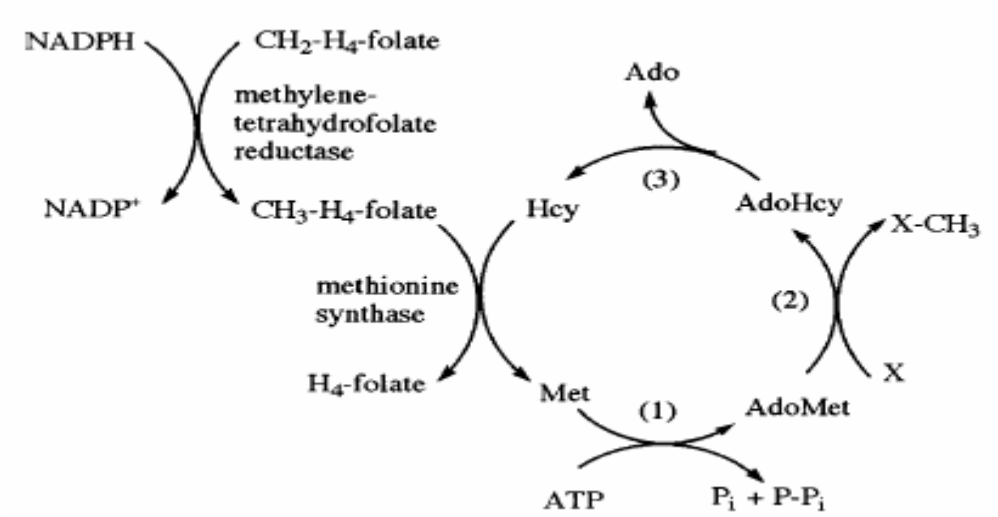
Η έρευνα έχει δείξει ότι το φολικό οξύ μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των επιπέδων του αμινοξέος ομοκυστεΐνη στο αίμα (Εικ.9), τα υψηλά επίπεδα του οποίου συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιακών παθήσεων και εμφράγματος (Watkins D, 1988 Whitehead AS, 1972, Old IG, 1995). Υπολογίζεται ότι 50.000 θάνατοι από καρδιαγγειακές παθήσεις θα μπορούσαν να αποτραπούν κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες εάν οι ασθενείς αυτοί κατανάλωναν αρκετό φολικό οξύ. Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης έχουν συνδεθεί επίσης με την ασθένεια του Alzheimer, του Parkinson και την οστεοπόρωση. Μια έρευνα που δημοσιεύθηκε το 2002 έδειξε ότι οι άνθρωποι με υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα είχαν σχεδόν διπλάσια πιθανότητα να αναπτύξουν άνοια ή Alzheimer από εκείνους με χαμηλότερα επίπεδα.

Άλλη έρευνα που δημοσιεύθηκε το 2002 έδειξε ότι οι άνθρωποι που λαμβάνουν υψηλότερα επίπεδα διαιτητικού φολικού οξέος έχουν 21% μικρότερη πιθανότητα να πάθουν έμφραγμα και 40% μικρότερη πιθανότητα να αναπτύξουν καρκίνο του ορθού.



Πηγή: Teodoro Bottiglieri, 2005

Εικόνα 8: Η μεταβολική σχέση μεταξύ του φολικού οξέος και του κύκλου της μεθυλίωσης, καθώς και ρόλος άλλων θρεπτικών συστατικών όπως η χολίνη και η βιταμίνη B12.



Πηγή: Matthews R. G., 1998

Εικόνα 9: Βιοχημικές πορείες που σχετίζονται με την παραγωγή του μεθυλτετραυδροφολικού οξέος και στην αναγέννηση της ομοκυστείνης προς σχηματισμό μεθειονίνης. Το ένζυμο (1) είναι η αδενοσυλοτρανσφεράση της μεθειονίνης (2) είναι οι μεθυλοτρανσφεράσες που εξαρτώνται από την AdoMet (3) είναι η υδρολάση της S-αδενοσυλοκυστεΐνη.

Το φολικό οξύ είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη του νευρικού σωλήνα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος πριν από και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο διαταραχών του νευρικού σωλήνα τουλάχιστον κατά 70%. Μερικές μελέτες έχουν επίσης διαπιστώσει ότι μπορεί να βοηθήσει στην αποτροπή καρδιακών διαταραχών.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Τα συμπτώματα έλλειψης του φολικού οξέος περιλαμβάνουν: αναιμία, ελλιπή ανάπτυξη, αδυναμία, ευαίσθητη γλώσσα, μούδιασμα ή τσούξιμο στα χέρια και τα πόδια, δυσπεψία, διάρροια, κατάθλιψη, οξυθυμία, ωχρότητα, υπνηλία, αργό και αδύναμο σφυγμό, γκριζάρισμα των τριχών, διανοητική ασθένεια, μειωμένη αντίσταση στη μόλυνση, διαταραχές του εμβρύου νευρικής φύσεως, τοξιναιμία, αϋπνία, μούδιασμα ποδιών και κράμπες στις έγκυες γυναίκες, πρόωρη γέννηση και αιμορραγία μετά τη γέννηση, αυχενικό καρκίνο, και δυσπλασία.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

400-800mcg συνδυασμένα με συμπλήρωμα συμπλέγματος βιταμινών Β. Το RDA για τους άνδρες και τις γυναίκες είναι 400mcg, ενώ οι γυναίκες που προγραμματίζουν ή που μπορεί να μείνουν έγκυες, και εκείνες που διανύουν το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης θα πρέπει να ενθαρρύνονται να λαμβάνουν 600mcg φολικού οξέος την ημέρα. Το RDA για τις γυναίκες που θηλάζουν είναι 500mcg.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Τα μέγιστα ασφαλή επίπεδα είναι 400mcg (μακροπρόθεσμη χρήση), 700mcg (βραχυπρόθεσμη χρήση). Η National Academy of Science συστήνει ότι η ημερήσια πρόσληψη φολικού οξέος στους ενηλίκους δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 1.000 mcg. Πολύ υψηλές δόσεις φολικού οξέος μπορεί να προκαλέσουν παροξυσμούς σε ασθενείς με επιληψία.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Άτομα που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν λάβουν συμπληρώματα.

VII. Διαλυτότητα

Υδατοδιαλυτή

6.1.9 ΙΝΟΣΙΤΟΛΗ

I. Γενική περιγραφή

Η ινοσιτόλη που ανεπίσημα καλείται βιταμίνη Β8, βρίσκεται σε όλους τους σωματικούς ιστούς. Μπορεί να ληφθεί από τη διατροφή με την κατανάλωση λεκιθίνης, κρέατος, σπόρων των σιτηρών, σιτηρών ολικής αλέσεως, μαγιάς της ζυθοποιίας, μελασών, φιστικιών, και εσπεριδοειδών.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Όταν χρησιμοποιείται με τη χολίνη, η ινοσιτόλη βοήθα στο μεταβολισμό των λιπών και της χοληστερόλης στις αρτηρίες και το ήπαρ. Επίσης προωθεί την παραγωγή λεκιθίνης στο σώμα. Είναι σημαντική για την επιβίωση των κυττάρων του μυελού των οστών, των μεμβρανών των ματιών, και των εντέρων. Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη βιταμίνη Ε μπορεί να βοηθήσει σε ορισμένες μορφές νευρικών διαταραχών όπως αυτή της μυϊκής δυστροφίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να αποτρέψει την λέπτυνσης των τριχών και την φαλάκρα.

Ακόμη, η ινοσιτόλη βοηθά στη θρέψη των εγκεφαλικών κυττάρων και όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη χολίνη μπορεί να βοηθήσει στα εμμηνορροϊκά προβλήματα. Διάφορες μελέτες έχουν βρει στοιχεία που προτείνουν ότι η ινοσιτόλη μπορεί να φανεί χρήσιμη στη θεραπεία της κατάθλιψης και του άγχους.

Τέλος, η ινοσιτόλη αποτελεί οσμωλυτικό παράγοντα, ο οποίος σχετίζεται με την ομοιόσταση του κυτταρικού όγκου, όπως επίσης και με την προστασία του κυττάρου έναντι στο οξειδωτικό στρες. Φαίνεται ότι η έκθεση του δέρματος σε υπεριώδη UVA και UVB ακτινοβολία, που είναι σημαντικός παράγοντας οξειδωτικού στρες, διεγείρει σημαντικά την ωσμολυτική αναρρόφηση (Warskulat U, 2004).

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Δεν έχει αναγνωρισθεί κανένα επίσημα, εντούτοις, η ανεπάρκεια μπορεί να προκαλέσει δυσκοιλιότητα, έκζεμα, οπτικές διαταραχές, απώλειες τριχών, και υψηλή χοληστερόλη.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

500-1000mg. Δεν έχει καθιερωθεί RDA.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει προσδιοριστεί. Δεν έχουν σημειωθεί παρενέργειες με δόσεις έως και 18 φορές υψηλότερες της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης, εντούτοις δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροπρόθεσμες μελέτες.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Καμία γνωστή. Άνθρωποι που παίρνουν λίθιο δεν πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα ινοσιτόλης.

6.1.10 PABA (ΠΑΡΑ-ΑΜΙΝΟ-ΒΕΝΖΟΪΚΟ ΟΞΥ)

I. Γενική περιγραφή

Το PABA βρίσκεται στο ήπαρ, τη μαγιά της ζυθοποιίας, τους σπόρους των σιτηρών, τις μελάσες, τα αυγά, τα ζωικά κρέατα, το γιαούρτι, και τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το PABA διεγείρει τα εντερικά βακτήρια, που συνδράμουν στην παραγωγή του παντοθενικού οξέος (βιταμίνη B5). Το PABA είναι ένα συνένζυμο και εμπλέκεται στην παραγωγή των κυττάρων του αίματος, στο μεταβολισμό των πρωτεΐνών, και είναι σημαντικό για την υγεία του δέρματος, τη χρώση των τριχών, και την εντερική υγεία. Μπορεί επίσης να βοηθήσει στη θεραπεία της λεύκης (μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από άσπρες κηλίδες του δέρματος λόγω απώλειας της χρωστικής του δέρματος). Το PABA χρησιμοποιείται για τη θεραπεία πολλών δερματικών διαταραχών.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Παρόμοια με τα συμπτώματα που προκαλούνται από την ανεπάρκεια του φολικού ή του παντοθενικού οξέος, αλλά συμπεριλαμβανομένης και της λεύκης, της

εξάντλησης, της οξυθυμίας, της κατάθλιψης, της νευρικότητας, του πονοκέφαλου, της δυσκοιλιότητας και άλλων πεπτικών διαταραχών.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

50- 100mg που περιλαμβάνονται σε βιταμίνες του συμπλέγματος Β. Δεν έχει καθιερωθεί RDA.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει προσδιοριστεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Καμία σοβαρή παρενέργεια δεν έχει αναφερθεί με ημερήσιες δόσεις 300-400 mg. Εντούτοις υπερβολικές δόσεις PABA (πάνω από 8 γραμμαρίων ανά ημέρα) έχουν συνδεθεί με υπογλυκαιμία, αναφυλαξία, πυρετό, και ηπατική καταστροφή.

VII. Διαλυτότητα

Υδατοδιαλυτή

6.1.11 ΒΙΤΑΜΙΝΗ C (ΑΣΚΟΡΒΙΚΟ ΟΞΥ)

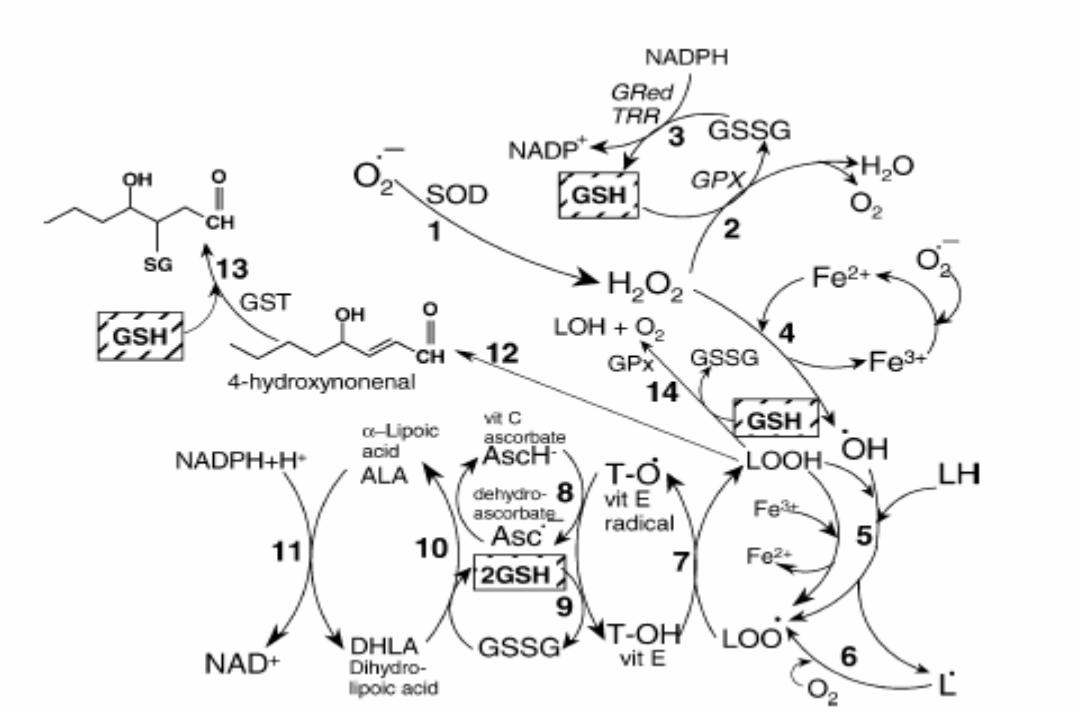
I. Γενική περιγραφή

Η βιταμίνη C βρίσκεται στα εσπεριδοειδή και τους χυμούς, τις φράουλες, τα βατόμουρα, τα πεπόνια, τις ντομάτες, και τα ακατέργαστα λαχανικά. Η βιταμίνη C καταστρέφεται εύκολα με το μαγείρεμα και τα επίπεδα της μειώνονται κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η βιταμίνη C είναι ισχυρά αντιοξειδωτική και προστατεύει τα κύτταρα από την καταστροφή των ελευθέρων ριζών (Frei B., 1989), επομένως μπορεί να προστατεύσει το σώμα από πολλές μορφές καρκίνου και βοηθά στην πρόληψη του οξειδωτικού στρες (Bendich A., et al., 1986). Το ασκορβικό οξύ δρα ως απαραίτητος συμπαράγοντας για αρκετά ένζυμα που καταλύουν αντιδράσεις υδροξυλίωσης. Συνεργάζεται με τη βιταμίνη Ε για την αναγέννηση της α-τοκοφερόλης, από τις α-

τοκοφερολικές ρίζες, στις μεμβράνες και τις λιποπρωτείνες (Εικ.10) (Kojo, S., 2004, Carr A., Frei B., 1999). Πέρα από το ρόλο του ως ενζυμικού συμπαράγοντα, μια άλλη σημαντική λειτουργία του ασκορβικού οξέος είναι η δράση του ως αντιοξειδωτικό κλειδί για τη διάσπαση αλυσιδωτών αντιδράσεων στην υδατική φάση (Levine M., 1986).



Πηγή: M. Valko a., et al., 2006

Εικόνα 10: Οι διάφορες βιοχημικές πορείες της γλουταθειόνης και η συνεργιστική δράση των αντιοξειδωτικών (βιταμίνη C, βιταμίνη E, α-αλιποϊκό όξυ) στην διαχείριση του οξειδωτικού στρες. Αντίδραση 7: οι υπεροξυλικές ρίζες των λιπιδίων (LOO•) ανάγωνται εντός των μεμβρανών από την ανηγμάνη μορφή της βιταμίνης (E T-O•). Αντίδραση 8: η αναγέννηση της βιταμίνης E από τη βιταμίνη C. Η ρίζα T-O• της βιταμίνης E ανάγεται πάλι σε T-OH από το ασκορβικό οξύ, οδηγώντας στο σχηματισμό ρίζας ασκορβυλίου (Asc•.). Αντίδραση 10: η οξειδωμένη γλουταθειόνη GSSG και η ρίζα ασκορβυλίου Asc•, ανάγωνται σε GSH και ασκορβικό αντίστοιχα από το διυδρολιποικό οξύ DHLA που μετατρέπεται σε λιποικό οξύ.

Είναι επίσης ζωτικής σημασίας για το σχηματισμό και τη συντήρηση του κολλαγόνου (το κύριο συστατικό του δέρματος για υγιές δέρμα) (Murad S, 1981) και φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο επίσης, στη ρύθμιση της μεταγραφής των γονιδίων του κολλαγόνου τύπου I και II (Phillips CL, 1994). Ακόμη έχει δειχθεί ότι

παρέχει φωτοπροστατευτικές ιδιότητες και μειώνει τη φωτοκαταστροφή στο ανθρώπινο δέρμα (Darr D., et al., 1992).

Η βιταμίνη C συνδράμει στην επούλωση εγκαυμάτων (Eberlin-Koning, B., et al., 1998) και πληγών, ειδικά για εκείνους που αναρρώνουν από χειρουργική επέμβαση, και βοηθά στη διατήρηση της σωστής λειτουργίας του νευρικού συστήματος. Αυξάνει επίσης την απορρόφηση του σιδήρου και του ασβεστίου από τις διαιτητικές πηγές, και ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα (Penn ND., et al., 1991). Έρευνες έχουν δείξει ότι η βιταμίνη C αυξάνει (την καλή) χοληστερόλη HDL, και αποτρέπει (την κακή) χοληστερόλη LDL από την οξείδωση, και επακόλουθα αποτρέπει τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας στα τοιχώματα των αγγείων (Jialal I, 1990, Retsky K.L., 1999). Έχει αποδειχθεί επίσης, ότι βελτιώνει τη δραστηριότητα των νιτρικών οξειδίων και αντιστρέφει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (ανώμαλη λειτουργία των κυττάρων που ευθυγραμμίζουν τα αιμοφόρα αγγεία) (Hornig B., 1998), γεγονός που συνδέεται με την ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης (Carr. A.C., et al., 2000), κατά συνέπεια, η βιταμίνη C μπορεί να είναι χρήσιμη στην πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων (Asplund K. 2002).

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Η ανεπάρκεια βιταμίνης C μπορεί να προκαλέσει σκορβούτο, εντούτοις αυτό είναι ασυνήθιστο στις αναπτυγμένες χώρες. Τα συμπτώματα ανεπάρκειας βιταμίνης C περιλαμβάνουν: αιμορραγίες ούλων, αποσύνθεση δοντιών, ρινικές αιμορραγίες, οιδηματώδεις ή επίπονες αρθρώσεις, αναιμία, δύσκολη επούλωση πληγών, μειωμένη ανοσία, αποδυνάμωση του συνδετικού ιστού, εύθραυστα οστά, αποδυναμωμένες αρτηρίες που παθαίνουν ρήξεις ή αιμορραγούν, ιδιαίτερη μυϊκή αδυναμία, πληγές και έλκη που δεν επουλώνονται, εύκολα δημιουργούμενοι μώλωπες .

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

1,000-2,000mg ανάλογα με τις ανάγκες. Το RDA είναι 90mg για τους άνδρες και 75mg για τις γυναίκες. Οι έρευνες υποδεικνύουν ότι η βιταμίνη C μπορεί να ενισχύσει τις επιδράσεις ορισμένων φαρμάκων χημειοθεραπείας, εντούτοις οι ασθενείς με καρκίνο πρέπει πάντα να συμβουλεύονται τον ογκολόγο τους πριν λάβουν διαιτητικά συμπληρώματα.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

2000mg (μακροπρόθεσμα), 3000mg (βραχυπρόθεσμα). *Σημείωση:* στις έρευνες έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα της βιταμίνης στο αίμα δεν αυξάνονται περαιτέρω όταν υπερβαίνονται οι δόσεις 250-500 mg βιταμίνης C ανά ημέρα. Υψηλές δόσεις βιταμίνης C μπορεί να προκαλέσουν πέτρες στα νεφρά σε ανθρώπους που έχουν τέτοιου είδους ιστορικό και σε αυτούς που υποβάλλονται τακτικά σε αιμοδιάλυση.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Καμία παρενέργεια δεν συνδέεται με τη βιταμίνη C, εντούτοις οι υψηλές δόσεις της βιταμίνης μπορούν να μειώσουν τα αποθέματα του σώματος σε χαλκό. Άνθρωποι με ανεπάρκεια της διυδρογενάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης, με υπερφόρτωση σιδήρου (αιμοσιδήρωση ή αιμοχρωμάτωση), ιστορικό πέτρας των νεφρών, ή νεφρική ανεπάρκεια, θα πρέπει να συμβουλεύονται το γιατρό τους πριν λάβουν συμπλήρωμα βιταμίνης C.

Οι γυναίκες που παίρνουν αντισυλληπτικό χάπι δεν πρέπει να λαμβάνουν υπερβολικά μεγάλες δόσεις βιταμίνης C δεδομένου ότι μπορεί μειωθεί η αποτελεσματικότητα του χαπιού.

VII. Διαλυτότητα

Υδατοδιαλυτή

6.1.12 ΠΑΛΜΙΤΙΚΟ ΑΣΚΟΡΒΥΛΙΟ

I. Γενική περιγραφή

Το παλμιτικό ασκορβύλιο είναι μια λιποδιαλυτή μορφή της βιταμίνης C.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το παλμιτικό ασκορβύλιο είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό που έχει αποδειχθεί ότι βοηθά στην πρόληψη των μολύνσεων, των μωλώπων, του κρυολογήματος και της γρίπης, της ιγμορίτιδας, του πονόλαιμου, των θρομβώσεων, της αθηροσκλήρωσης και της υπέρτασης. Κάποια στοιχεία επίσης προτείνουν ότι μπορεί να βοηθήσει στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος, στη βελτίωση των τιμών της

χοληστερόλης του αίματος, στην προστασία του ήπατος από τοξικές χημικές ουσίες, και στην ενίσχυση του σχηματισμού κολλαγόνου. Τέλος, φαίνεται ότι το παλμιτικό ασκορβύλιο μειώνει το ερύθημα στο ανθρώπινο δέρμα που προκαλείται από την UV ακτινοβολία

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Δεν έχουν αναφερθεί.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

500mg του παλμιτικού ασκορβυλίου λαμβάνονται τυπικά σε κάθε γεύμα.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει προσδιοριστεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Καμία γνωστή.

VII. Διαλυτότητα

Λιποδιαλυτή

6.1.13 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D (ΕΡΓΟΚΑΛΣΙΦΕΡΟΛΗ)

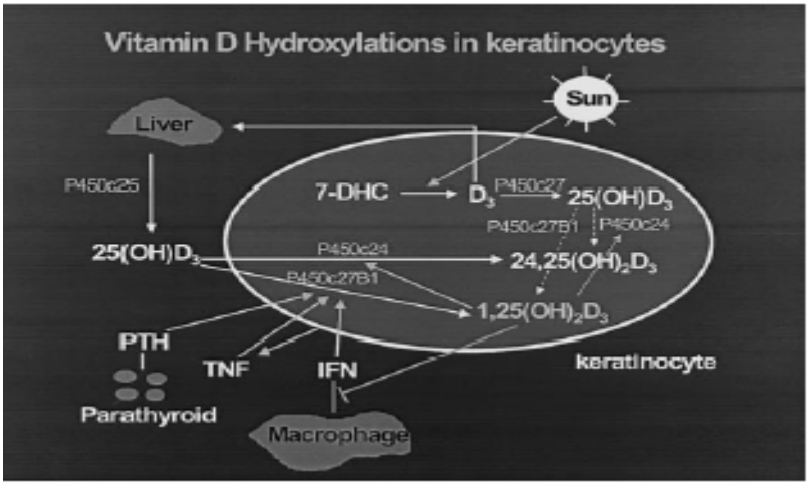
I. Γενική περιγραφή

Η βιταμίνη D λαμβάνεται μέσω της ηλιοφάνειας (παρασκευάζεται στην επιφάνεια του δέρματος) (Εικ.11), τα ιχθυέλαια, το ήπαρ, και τους κρόκους των αυγών. Η μαργαρίνη και τα δημητριακά εμπλουτίζονται συχνά με βιταμίνη D. Είναι απίθανο ότι μόνο μέσω της διατροφής μπορεί να προσληφθεί η απαραίτητη ποσότητα βιταμίνης D, και συνεπώς πολλοί προτείνουν 5-15 λεπτά ημερήσιας έκθεσης στον ήλιο.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το δέρμα αποτελεί την κυριότερη πηγή βιταμίνης D (Bikle DD., 1986). Η βιταμίνη D και το ασβέστιο, αλληλεπιδρούν και συμμετέχουν στη ρύθμιση

διαδικασιών του δέρματος, όπως η εκβλάστηση και η διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων (Su MJ., 1994).

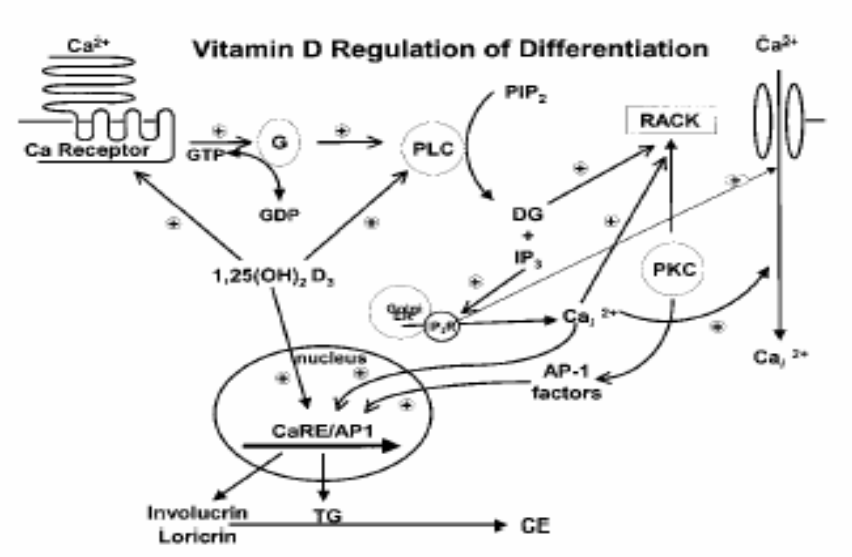


Πηγή: Daniel D. Bikle., 2004

Εικόνα 11: Παρουσίαση της παραγωγής της βιταμίνης D και της μετατροπής της σε 1,25(OH)2D3 στο κερατινοκύτταρο.

Οι διαδικασίες αυτές αποτελούν στενά ελεγχόμενες διαδικασίες κρίσιμης σημασίας για τη διατήρηση των λειτουργιών της επιδερμίδας, συμπεριλαμβανομένου του φραγμού έναντι των εξωγενών προσβολών και των ενδογενών απωλειών (Bikle DD., 2004).Πιστεύεται ότι η βιταμίνη D διεγείρει την διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων (Εικ.12) (Itin PH., 1994) και με αυτό τον τρόπο προλαμβάνει την ανάπτυξη του καρκίνου του δέρματος (Kamradt J., et al., 1996).

Πρόσφατες μελέτες επίσης υποδεικνύουν ότι η βιταμίνη D μπορεί να προστατεύσει από τον καρκίνο του μαστού, του ορθού, και του προστάτη (Garland FC., 1990, Bostick RM., 1993, Kearney J., 1996, Hanchette CL. & Schwartz GG, 1992). Τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης που δημοσιεύθηκε το 2002 προτείνουν ότι η βιταμίνη D μπορεί επίσης να προστατεύσει από τις καρδιακές παθήσεις. Αποτελέσματα μελέτης από ερευνητές του πανεπιστημίου του San Francisco της Καλιφόρνιας αποκάλυψαν ότι οι γυναίκες ηλικίας άνω των 65 ετών που λάμβαναν τακτικά βιταμίνη D είχαν σχεδόν κατά ένα τρίτο μικρότερη πιθανότητα να πεθάνουν από καρδιακές παθήσεις, έναντι των γυναικών που δεν λάμβαναν βιταμίνη D.



Πηγή: Bikle, D. D. (2004) Daniel D. Bikle., 2004

Εικόνα 12: Η ρύθμιση της διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων από την 1,25(OH)2D3.

Η βιταμίνη D ενισχύει την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο και τη χρήση του ασβεστίου και του φωσφόρου από το σώμα, εξασφαλίζοντας επομένως, ότι τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου είναι αρκετά υψηλά ώστε να υποστηρίξουν τη συνεχή αποδόμηση και επαναδόμηση του ιστού των οστών. Η βιταμίνη D είναι επίσης, απαραίτητη για τη σωστή λειτουργία του θυρεοειδή και των αδένων της υπόφυσης. Χρησιμοποιείται για τη βελτίωση της ψωρίασης και τη διατήρηση της ρευστότητας των κυτταρικών μεμβρανών. Τόσο ζωικές όσο και ανθρώπινες μελέτες προτείνουν ότι η βιταμίνη D μπορεί να προστατεύσει τους ανθρώπους από την σκλήρυνση κατά πλάκας, την αυτοάνοση αρθρίτιδα, και το διαβήτη τύπου Ι.

ΙΙΙ. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Οστεομαλακία (χαλάρωση των οστών) στους ενήλικες, ραχίτιδα στα παιδιά, οξυθυμία, ανησυχία, διαταραχές του ύπνου, έντονη εφίδρωση στο πίσω μέρος του λαιμού στα μωρά, μαλακό κρανίο, κοιλώματα στο στήθος, θωρακική παραμόρφωση των πλευρών, υπερβολικά προεξέχον μέτωπο, καθυστέρηση στο περπάτημα.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

400-800 I.U. από ιχθυέλαιο. Το RDA για τη βιταμίνη D είναι 200 I.U. ημερησίως για τους άνδρες και τις γυναίκες ηλικίας 19 έως 50 . 400 I.U. για ηλικίες

51 έως 70, και 600 I.U. για τους ανθρώπους ηλικίας 71 και πάνω. Το Ευρωπαϊκό RDA είναι 5mcg.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

10mcg (μακροπρόθεσμα) 50mcg (βραχυπρόθεσμα). Ημερήσια πρόσληψη (από εμπλουτισμένα τρόφιμα και από συμπληρώματα) περισσότερο από 1.000 I.U. της βιταμίνης D δεν ενδείκνυται. Κατανάλωση της βιταμίνη D σε δόσεις μεγαλύτερες από 1.000 IU την ημέρα μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, πρόωρη σκλήρυνση των αρτηριών, συγκέντρωση ασβεστίου στους μυς και τους μαλακούς ιστούς, και καταστροφή των νεφρών.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Οι έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες πρέπει να περιορίσουν την πρόσληψή τους σε βιταμίνη D σε ποσότητες μικρότερες των 800 IU ημερησίως δεδομένου ότι υψηλότερες δόσεις έχουν συνδεθεί με ανωμαλίες του εμβρύου. Τα συμπληρώματα βιταμίνης D δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται από άτομα που λαμβάνουν αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο και διουρητικά θειαζίδης.

VII. Διαλυτότητα

Λιποδιαλυτή.

6.1.14 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε (ΤΟΚΟΦΕΡΟΛΗ)

I. Γενική περιγραφή

Η βιταμίνη Ε βρίσκεται στο έλαιο των σπόρων του σίτου, το έλαιο σόγιας, τα φιστίκια, τα σιτηρά (σίτος, ρύζι, βρώμη), τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, το λάχανο, το σπανάκι, το σπαράγγι, το μπρόκολο, και τους κρόκους των αυγών.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η βιταμίνη Ε είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό που βοηθά στην εξουδετέρωση των καταστρεπτικών ελευθέρων ριζών, και αποτρέπει τη διάσπαση των πολυακόρεστων ελαίων (Frei BB., and Ames BN., 1998). Οι τοκοφερόλες (μορφές της βιταμίνης Ε), αντιδρούν με τις υπεροξειδικές ρίζες ταχύτερα από ότι τα

πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και συνεπώς δρουν διακόπτωντας την αλυσιδωτή αντίδραση της υπεροξείδωσης των λίπιδίων. Η οξειδωμένη μορφή της βιταμίνης Ε μπορεί να αναχθεί από την γλουταθειόνη (Packer JE., 1979) ή το ασκορβικό οξύ (Bode AM., 1990).

Αυξημένη έκφραση των MMP-1 στο mRNA, έχει ως αποτέλεσμα τον εκφυλισμό του κολλαγόνου στο δέρμα και επακόλουθα το σχηματισμό ρυτίδων (Fisher GJ., et al., 1997, Fisher GJ., 1996). Οι βιταμίνες Ε και C, φαίνεται ότι προστατεύουν έναντι των MMP-1 που διεγείρονται από την UVA ακτινοβολία, προσφέροντας φωτοπροστατευτικές ιδιότητες στο δέρμα και μειώνοντας την οξειδωτική καταστροφή του (Dreher F., and Maibach H., 2001).

Τα διαιτητικά συμπληρώματα της βιταμίνης Ε φαίνεται ότι σχετίζονται με αναχαίτιση της οξείδωσης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεινών (Reaven PD., et al., 1995) μείωση του κινδύνου ανάπτυξης αθηροσκλήρυνσης (Nyssoner K., et al., 1994) και στεφανιαίας καρδιακής νόσου (Stampfer MS., et al., 1993). Προστατεύει έναντι της βλάβης του ενδοθηλίου (Boogaerts MA., 1984, Hennig B., 1989) και επίσης έναντι βλάβης της μυοκαρδιακής μεμβράνης (Janero DR., and Burghardt B. 1989).

Φαίνεται ότι η βιταμίνη Ε μπορεί να διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα με δύο μηχανισμούς. Ο ένας μηχανισμός λειτουργεί μεσω της αντιοξειδωτικής δράσης της βιταμίνης, προστατεύοντας τις μεμβράνες των μακροφάγων κυττάρων από την οξειδωτική καταστροφή. Ο άλλος μηχανισμός που μπορεί να συνεισφέρει στην προαγωγή των ανοσοποιητικών επιδράσεων της βιταμίνης Ε, πιθανότατα είναι η ικανότητά της να μειώνει την παραγωγή προσταγλανδινών (Meydani SN., Baharka AA., 1996, Meydani SN., et al., 1992).

Τέλος, η βιταμίνη Ε παρέχει στο δέρμα φωτοπροστατευτικές ιδιότητες (Offord E.A., 2002).

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Η ανεπάρκεια βιταμίνης Ε είναι εξαιρετικά σπάνια. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν: μειωμένο χρόνο επιβίωσης των ερυθροκυττάρων, αναιμία στα πρόωρα βρέφη, εκφυλισμό του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, πρόωρες γεννήσεις και υψηλότερος κίνδυνος αποβολής, μείωση των φυλετικών ορμονών, και αυξημένος κίνδυνος δερματικών καρκίνων.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

400-1,200 IU. Για την πρόσληψη των ποσοτήτων αυτών, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα φυσικά συμπληρώματα βιταμινών Ε. Το RDA είναι 8 mg (12 I.U.) για τις γυναίκες και 10 mg (15 I.U.) για τους άνδρες. Το ευρωπαϊκό RDA είναι 15 mg (22 I.U.)

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

800IU (μακροπρόθεσμα και βραχυπρόθεσμα) Το καθημερινό ανεκτό ανώτερο επίπεδο πρόσληψης για τους ενήλικες που καθιερώνεται από την εθνική ακαδημία των επιστημών είναι 1.000 mg βιταμίνης Ε, η οποία είναι ισοδύναμη με 1.500 I.U. της φυσικής βιταμίνη Ε ή 1.100 I.U. της συνθετικής βιταμίνης Ε.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Η βιταμίνη Ε δεν πρέπει να ληφθεί σε συνδυασμό με αντιπηκτικά φάρμακα όπως η ασπιρίνη. Άτομα που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν λάβουν συμπλήρωμα βιταμίνης Ε. Λόγω της αυξημένης αιμορραγικής τάσης, οι άνθρωποι που σχεδιάζουν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης της οδοντικής χειρουργικής επέμβασης) ενθαρρύνονται να αποφύγουν τα συμπληρώματα βιταμίνης Ε για δύο ημέρες πριν και μετά από τη χειρουργική επέμβαση.

VII. Διαλυτότητα

Λιποδιαλυτή.

6.1.15 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Κ

Ι. Γενική περιγραφή

Η βιταμίνη Κ βρίσκεται στο γιαούρτι, στο κεφίρ, το σπανάκι, το λάχανο, το κουνουπίδι, τις ντομάτες, το συκώτι χοιρινού κρέατος, τα μπιζέλια, τα καρότα, τη σόγια, τις πατάτες, και τον κρόκο των αυγών.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η βιταμίνη Κ είναι ζωτικής σημασίας για το σχηματισμό διάφορων πρωτεϊνών, αποκαλούμενων ως «παράγοντες πήξης», οι οποίοι ρυθμίζουν την πήξη του αίματος μέσα στο σώμα. Επίσης, απαιτείται για το σχηματισμό μερικών πρωτεϊνών που είναι σημαντικές για την σωστή μεταλλοποίηση των οστών και την υγεία των δοντιών. Η βιταμίνη Κ είναι ευεργετική για τα άτομα με τη νόσο του Crohn και γαστρεντερικές διαταραχές.

ΙΙΙ. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Οι διαιτητικές ανεπάρκειες της βιταμίνης Κ είναι σπάνιες, επειδή η βιταμίνη Κ παρασκευάζεται φυσιολογικά από τα βακτήρια του εντέρου. Εντούτοις, τα συμπτώματα μπορούν να περιλάβουν: υποπροθρομβοναιμία (κατάσταση κατά την οποία ο χρόνος πήξης του αίματος παρατείνεται), αιμορραγίες, αίμα στα ούρα και τα κόπρανα, ρινορραγία, αποβολές (Hathaway WE., 1993).

Ανεπάρκεια στα νεογέννητα μωρά οδηγεί σε αίμα στα κόπρανα ή εμετό (αρκετά κοινό δεδομένου ότι τα νεογνά δεν έχουν κανένα εντερικό βακτηρίδιο). Οι πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι πολλοί άνδρες και γυναίκες ηλικίας 18 έως 44 τακτικά καταναλώνουν ποσότητες βιταμίνης Κ μικρότερες από το RDA.

ΙV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Τα περισσότερα συμπληρώματα βιταμινών και μετάλλων δεν περιέχουν τη βιταμίνη Κ δεδομένου ότι είναι εύκολα διαθέσιμη από την διατροφή και συντίθεται στο σώμα. Το RDA για τις γυναίκες είναι 65mcg για τους άνδρες 80 mcg.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει προσδιοριστεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Οι άνθρωποι που λαμβάνουν φάρμακα, ειδικά σαλικυλικά και αντιπηκτικά, καθώς και έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, πρέπει να συμβουλεύονται το γιατρό τους πριν λάβουν συμπληρώματα βιταμίνης Κ.

VII. Διαλυτότητα

Λιποδιαλυτή.

6.2 ΑΜΙΝΟΞΕΑ

Τα αμινοξέα είναι οι δομικές μονάδες των πρωτεϊνών. Τα αμινοξέα διακρίνονται σε απαραίτητα, που δεν μπορεί να τα συνθέσει ο οργανισμός και πρέπει να ληφθούν μέσω της διατροφής και στα μη απαραίτητα που συντίθενται από τον οργανισμό. Τα αμινοξέα είναι σημαντικά όχι μόνο για την πρωτεινοσύθεση, αλλά και για τη λειτουργία της μετάδοσης των νευρικών ώσεων, καθώς επίσης αποτελούν και μέρος του αντιοξειδωτικού αμυντικού συστήματος έναντι στο οξειδωτικό στρες.

6.2.1 ΑΚΕΤΥΛ L-ΚΑΡΝΙΤΙΝΗ

Ι. Γενική περιγραφή

Είναι μια φυσική θρεπτική ουσία που εμφανίζεται στο σώμα, και μεταφέρει τα λίπη στα μιτοχόνδρια. Εμφανίζεται σε πολλά κοινά τρόφιμα, συμπεριλαμβανομένου του γάλακτος. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ALC μπορεί να προστατεύσει τον εγκέφαλο τροφοδοτώντας τους ευαίσθητους NMDA – υποδοχείς γλουταμινικού άλατος, οι οποίοι εξασθενούν με την ηλικία. Η ALC έχει αποδειχθεί επίσης ότι αναχαιτίζει το σχηματισμό λιποφουσκίνης, μιας χρωστική ουσίας του καλίου, και ότι αυξάνει την ροή του αίματος στον εγκέφαλο.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Στα αντιγηραντικά οφέλη της ALC μπορούν να συμπεριληφθούν η προστασία του μυοκαρδίου από ισχαιμία (A.Z. Reznick, 1992) από απόφραξη του μυοκαρδίου (R.B. Singh, 1996), μυοπάθεια του μυοκαρδίου μετά από καρδιακή ανεπάρκεια (G.Vescovo, 2002). Ακόμη έχει δειχθεί ότι αναστέλλει τις ανεπιθύμητες επιδράσεις χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, επηρεάζοντας το σχηματισμό των ελευθέρων ειδών και της μιτοχονδριακής οξειδωτικής καταστροφής (Z. Binienda, 2001, N. Andrieu Abadie, 1999, Calvani, P., 2003, G. Galli 1993, X. Luo, 1999). Φαίνεται λοιπόν ότι η πρόσληψη καρνιτίνης παρέχει θετικά αποτελέσματα σε μιτοχονδριακά σχετιζόμενες διαταραχές (C.J. Rebouche, 1992). Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι, η L-καρνιτίνη διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο έναντι του παραγώμενου H_2O_2 που

προκαλεί τόσο γονιδιοτοξικότητα όσο και κυτταροτοξικότητα (B.J. Chang, 2002). Ακόμη έχει βρεθεί ότι διαχωρίζει κυτταρικά το DNA που έχει υποστεί βλάβες από H_2O_2 που παράγεται μετά από έκθεση σε UV ακτινοβολία (M.E. Boerringter, 1993).

Επίσης, μειώνει τα σημάδια γήρανσης του εγκεφάλου, η μακροπρόθεσμη χρήση της βελτιώνει τη μνήμη και παρέχει προστασία και θεραπεία έναντι της γεροντικής άνοιας. Σε πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώθηκε ότι η ALC μειώνει την υπεροξείδωση των λιπιδίων και τη συγκέντρωση λιποφουσκίνης στα εγκεφαλικά κύτταρα. Κάποιες έρευνες προτείνουν επίσης ότι τα συμπληρώματα ALC μπορούν να φανούν χρήσιμα στη διαχείριση νευροεκφυλιστικών διαταραχών όπως το Alzheimer και το Parkinson (F.M. Puca, 1990, A. Virmani, 2004).

Τέλος, έχει δειχθεί ότι παρέχει προστατευτικές ιδιότητες έναντι του καρκίνου (M.D., Evans, 1994, A.L. Jackson, 2001).

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Κανένα γνωστό**.**

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Η ALC διατίθεται σε ταμπλέτες των 250mg και 500mg, και μερικές φορές σε πόσιμη υγρή μορφή. Μεταξύ των φαρμακευτικών σκευασμάτων της κατηγορίας αυτής είναι τα : Branigen, Ceredor, Nicetile, Normobren και Zibren. Να ακολουθούνται οι οδηγίες της συσκευασίας.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

1500mg ανά ημέρα

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Οι παρενέργειες μπορούν να περιλάβουν ναυτία, πονοκέφαλο, ίλιγγο ή εμετό στην αρχή της θεραπείας ή σε υψηλότερες δόσεις. Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να συμβουλεύονται το γιατρό τους πρίν λάβουν συμπληρώματα ALC.

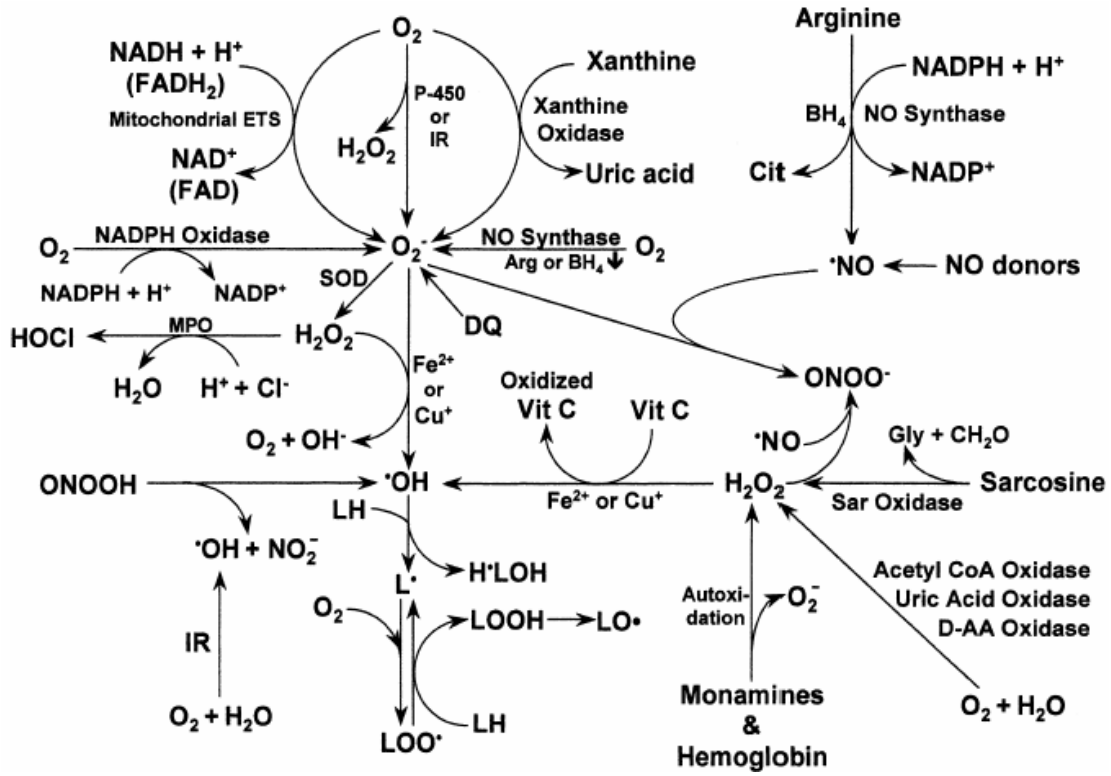
6.2.2 ΑΡΓΙΝΙΝΗ

Ι. Γενική περιγραφή

Η αργινίνη είναι ένα μη απαραίτητο αμινοξύ που συνθέτει το σώμα στο συκώτι. Εντούτοις σε περιόδους στρες ή τραύματος η αργινίνη γίνεται απαραίτητο αμινοξύ. Η αργινίνη βρίσκεται στα φασόλια, τη ζύμη ζυθοποιίας, τη σοκολάτα, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά, τα ψάρια, τα όσπρια, το κρέας, τα καρύδια, το ποπκορν, τις σταφίδες, τα θαλασσινά, τους σπόρους, τους σπόρους σουσαμιού, τη σόγια, τους ηλιόσπορους, τον ορό του γάλακτος και τα ολόκληρα σιτηρά.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η αργινίνη προωθεί την παραγωγή των νιτρικών οξειδίων (Εικ.13), γεγονός που την καθιστά ενδεχομένως χρήσιμη στην καρδιακή συμφορητική ανεπάρκεια, τη διαλείπουσα χωλότητα, τη στηθάγχη, την ανικανότητα, και τη σεξουαλική δυσλειτουργία στις γυναίκες.



Πηγή: Yun-Zhong Fang, et al., 2002

Εικόνα 13: Παρουσιάζεται η συνολική παραγωγική διαδικασία των αζωτούχων και οξυγονούχων ελευθέρων ριζών στα κύτταρα των θηλαστικών. Στην εικόνα φαίνεται επίσης, η συνεισφορά της αργινίνης στην παραγωγή νιτρικών οξειδίων.

Η αργινίνη χαλαρώνει τα αιμοφόρα αγγεία, κρατά τις αρτηρίες εύκαμπτες, και φαίνεται ότι ενεργεί ως φυσικό αντιπηκτικό μειώνοντας την κολλώδη υφή των αιμοπεταλίων. Αρχικές έρευνες δείχνουν ότι μπορεί να βοηθήσει στη ρύθμιση των επιπέδων χοληστερόλης. Ο συνδυασμός των οφελών αυτών υποδεικνύουν ότι η αργινίνη μπορεί να βοηθήσει στη μείωση καρδιακών παθήσεων και εμφράγματος. Η αργινίνη είναι ζωτικής σημασίας για την παραγωγή της πρωτεΐνης και την έκκριση των ορμονών γλυκαγόνης και ινσουλίνης. Παράλληλα, υποκινεί το βλεννογόνο αδένα να απελευθερώσει την αυξητική ορμόνη. Τέλος η αργινίνη αυξάνει την παραγωγή σπέρματος, διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα, και ενισχύει την επούλωση τραυμάτων και εγκαυμάτων.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Μειωμένο σπερματικό επίπεδο.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Μια τυπική θεραπευτική δόση είναι 2-3γρ. ανά ημέρα. Οι περισσότεροι άνθρωποι δεν χρειάζονται συμπληρώματα αργινίνης. Ασθενείς που πάσχουν από σοβαρά εγκαύματα, μολύνσεις, ή άλλα τραύματα μπορεί να χρειαστούν πρόσθετο arginine, σε κάθε περίπτωση η δοσολογία πρέπει να αποφασίζεται από γιατρό.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει καθιερωθεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Στις πιθανές παρενέργειες περιλαμβάνονται η διάρροια και η ναυτία. Άτομα με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, όσοι πάσχουν από ινσουλίνο-εξαρτώμενο διαβήτη, καθώς επίσης και όσοι είναι αλλεργικοί στα αυγά, το γάλα, ή το σίτο, πρέπει να αποφεύγουν υψηλές δόσεις αργινίνης. Σημείωση: η L-αργινίνη δεν πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με την L-λυσίνη, δεδομένου ότι η λυσίνη ανταγωνίζεται την αργινίνη. Η L-αργινίνη μπορεί να παρεμποδίσει το μεταβολισμό της λυσίνης, που μπορεί να επανενεργοποιήσει τον ιό του απλού έρπητα. Όσοι λαμβάνουν μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAID) όπως η ασπιρίνη, καθώς και φάρμακα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου, όπως οι αναστολείς ACE, πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν λαμβάνουν συμπληρώματα αργινίνης. Ασθενείς με νεφρική ή

ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πρίν λάβουν συμπληρώματα αργινίνης.

6.2.3 ΑΜΙΝΟΞΕΑ ΔΙΑΚΛΑΔΙΣΜΕΝΗΣ ΑΛΥΣΙΔΑΣ ΛΕΥΚΙΝΗ/ ΙΣΟΛΕΥΚΙΝΗ/ ΒΑΛΙΝΗ

Ι. Γενική περιγραφή

Τα αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας (BCAA) χρησιμοποιούνται από το σώμα για την παρασκευή πρωτεϊνών. Οι μύες έχουν υψηλή συγκέντρωση σε BCAA. Τα BCAA λαμβάνονται συνήθως σε επαρκή ποσά από τη διατροφή εντούτοις, κάποια βλάβη μπορεί να αυξήσει την ανάγκη του σώματος για BCAA προκειμένου να αποκατασταθεί η βλάβη. Τα BCAA βρίσκονται σε όλα τα τρόφιμα που περιέχουν πρωτεΐνη, αλλά οι καλύτερες πηγές είναι το κόκκινο κρέας και τα γαλακτοκομικά προϊόντα.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Τα BCAA χρησιμοποιούνται συχνά για τις ιδιότητες τους να ανοικοδομούν τους μυς. Ωστόσο η πλειοψηφία των στοιχείων που λαμβάνονται από κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι δεν βελτιώνουν την απόδοση, δεν μειώνουν την κούραση, και δεν αυξάνουν την αναλογία μυϊκού προς λιπώδη ιστό στο σώμα. Τα αποτελέσματα μιας μελέτης του 1999 έδειξαν ότι τα BCAA βελτιώνουν τα συμπτώματα της όψιμης δυσκινησίας, που αποτελεί διαταραχή της κίνησης που προκαλείται από μακροπρόθεσμη λήψη αντιψυχωτικών φαρμάκων. Άλλες μελέτες έχουν καταλήξει ότι τα συμπληρώματα BCAA μπορεί να μειώσουν τα συμπτώματα της ασθένειας Lou Gehrig (αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση), και να βελτιώσουν την όρεξη των ασθενών με καρκίνο.

ΙΙΙ. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Δεν υπάρχουν γνωστά συμπτώματα ανεπάρκειας για τη λευκίνη και τη βαλίνη εντούτοις, η ανεπάρκεια ισολευκίνης μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία (αν και εξαιρετικά απίθανο).

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Η θεραπευτική δόση, ανάλογα με τις απαιτήσεις, είναι 1-5 γρ. ανά ημέρα,.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Μέγιστο ασφαλές επίπεδο δεν έχει καθιερωθεί. Όταν ληφθεί υπερβολική ποσότητα BCAA μετατρέπονται σε άλλα απλά αμινοξέα, και συνεπώς θεωρούνται γενικά ασφαλή, ακόμη και σε μεγάλες δόσεις.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Οι άνθρωποι με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πρίν λάβουν συμπληρώματα λευκίνης, ισολευκίνης, ή βαλίνης. Τα BCAA μπορούν να μειώσουν την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων κατά του Parkinson, όπως η λεβοντόπα.

6.2.4 ΚΥΣΤΕΪΝΗ, N-ΑΚΕΤΥΛΟ-ΚΥΣΤΕΙΝΗ

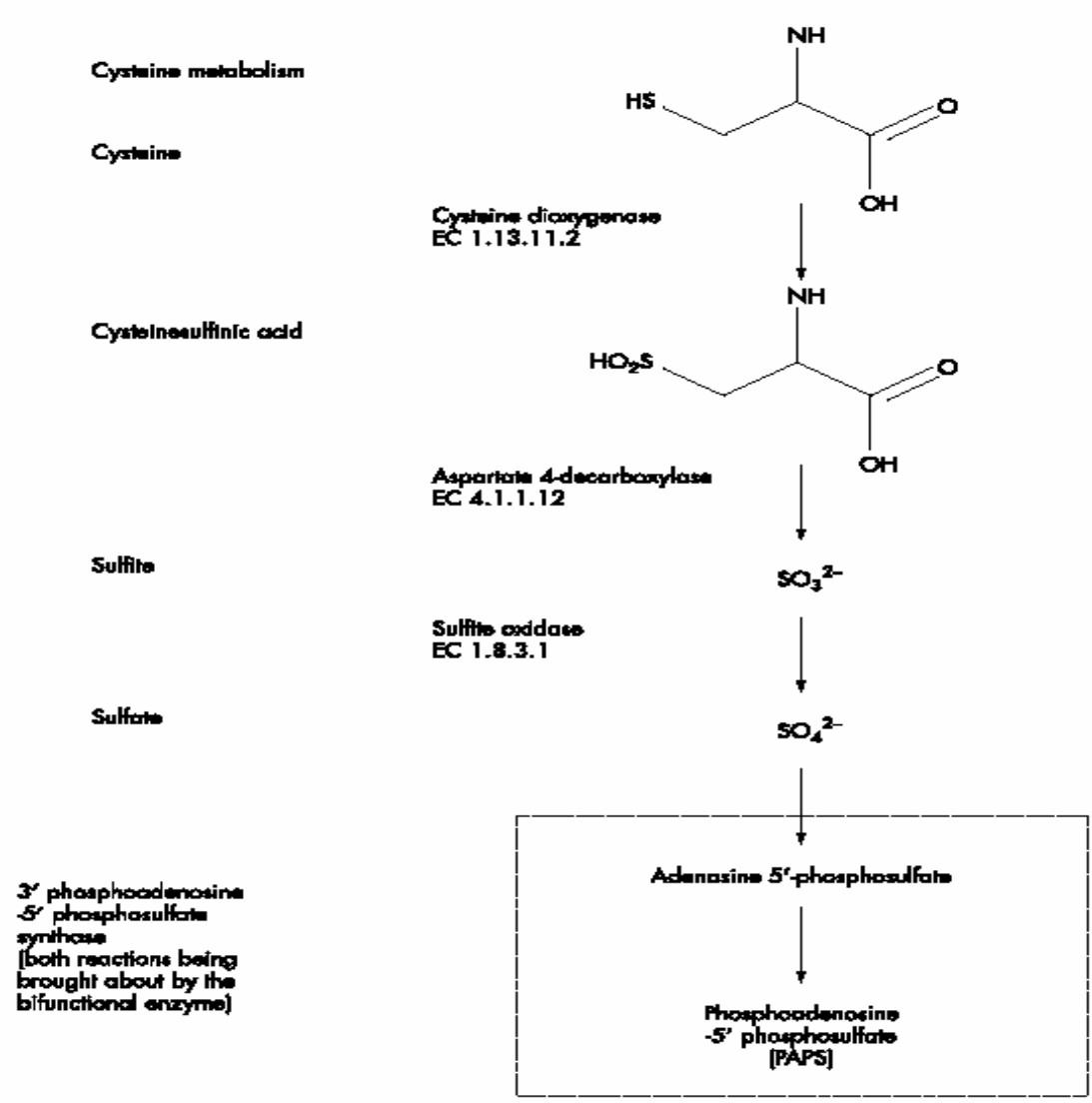
I. Γενική περιγραφή

Η κυστείνη είναι ένα μη απαραίτητο αμινοξύ που παρασκευάζεται στο συκώτι. Λαμβάνεται μέσω της διατροφής από τα φασόλια, τη ζύμη ζυθοποιίας, το μπρόκολο, τα λαχανάκια Βρυξελλών, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά, τα ψάρια, το σκόρδο, τα όσπρια, το κρέας, τα καρύδια, τα κρεμμύδια, το κόκκινο πιπέρι, τα θαλασσινά, τους σπόρους, τη σόγια, και τον ορό γάλακτος. Η N-ακέτυλο κυστείνη (NAC) αποτελεί μια τροποποιημένη μορφή κυστείνης. Το NAC βοηθά το σώμα να παράγει το αντιοξειδωτικό ένζυμο γλουταθειόνη.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η κυστεΐνη μπορεί να βοηθήσει στον περιορισμό των επιδράσεων της γήρανσης. Παρέχει προστασία έναντι των καρδιακών παθήσεων και τον καρκίνο, διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα, προάγει το μεταβολισμό των λιπών και την παραγωγή μυϊκού ιστού, ενισχύει τη ανάρρωση μετά από χειρουργική επέμβαση, αποτρέπει την απώλεια τριχών και παράλληλα αυξάνει τη γένεση τους (Εικ.14).

Ακόμη, είναι απαραίτητο αμινοξύ για τον αποτοξινωτικό μηχανισμό του ήπατος που προστατεύει τον οργανισμό από το οξειδωτικό στρες (Millard J, et al., 2003).



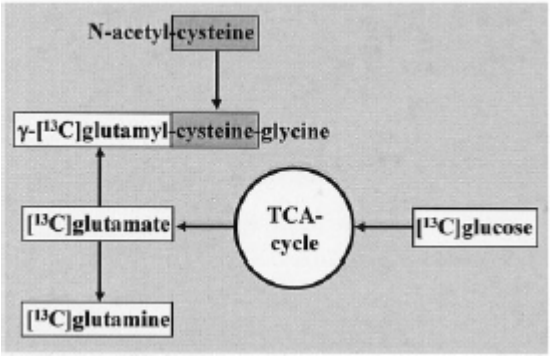
Πηγή: J Millard, 2003

Εικόνα 14: Βιοχημικές πορείες του μεταβολισμού της κυστείνης, που οδηγούν στο σχηματισμό του συνενζύμου PAPS, για τον αποτοξινωτικό μηχανισμό της σούλφωσης του P450.

Είναι επίσης γνωστό ότι εργάζεται συνεργιστικά με τη βιταμίνη Ε και το σελήνιο ως αντιοξειδωτικό, που προστατεύει από τα καταστροφικά αποτελέσματα της ακτινοβολίας, της ακεταλδεΰδης, της ακρολεΐνης του καπνού του τσιγάρου, του οινοπνεύματος και των περιβαλλοντικών ρύπων.

Οι περισσότερες ευεργετικές επιδράσεις της NAC αποδίδονται είτε στην ικανότητά της να ανάγει την εξωκυττάρια κυστίνη σε κυστείνη, είτε ως πηγή SH μεταβολιτών. Ως πηγή SH (Εικ.15), η NAC μπορεί να διεγείρει τη σύνθεση GSH (Issels RD, et al., 1988), να προάγει τη δραστηριότητα της τρανσφεράσης της

γλουταθειόνης (Pratt S, et al., 1985), να προωθήσει την αποτοξίνωση (De Flora S, et al., 1985) και τέλος να δράσει απευθείας ως εκκαθαριστής ελευθέρων ριζών (Aruoma OI, et al., 1989, Wagner PD, et al., 1989).



Εικόνα 15: Σχηματική αναπαράσταση της παραγωγής της GSH από NAC

Πηγή: J Millard, 2003

Συνεπώς, μπορεί να φανεί χρήσιμη σε καταστάσεις οξειδωτικού στρες ή χαμηλών επιπέδων γλουταθειόνης όπως είναι το AIDS (Roberts RL, et al., 1995), ο καρκίνος (Wilpart M, et al., 1986), οι καρδιακές παθήσεις (Roberts RL, et al., 1997, Arstall MA, et al., 1995) και η γήρανση (Πίνακας 1).

Πίνακας 1

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ NAC	**ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ NAC**
Αντιοξειδωτικό	Καρκίνος
Προάγει το μηχανισμό αποτοξίνωσης	Χρόνια βρογχίτιδα
Προωθεί τη σύνθεση της γλουταθειόνης	Επιληψία
Ηπατοπροστατευτικό	HIV
Μειώνει τα επίπεδα των λιποπρωτεινών	Καρδιαγγειακά νοσήματα
Μειώνει τα επίπεδα της ομοκυστείνης	Δηλητηρίαση από βαρέα μέταλλα

Πηγή: Gregory S. Kelly., 1998

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Τα συμπτώματα ανεπάρκειας της κυστεΐνης περιλαμβάνουν: απάθεια, απώλεια χρώσης των τριχών, οίδημα, λήθαργο, ηπατική βλάβη, απώλεια μυών, δερματικές βλάβες, αδυναμία, απώλεια λίπους, και επιβράδυνση της ανάπτυξης στα παιδιά.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Τα βέλτιστα επίπεδα του NAC και της κυστεΐνης δεν έχουν καθοριστεί. 250 έως 1.500 mg NAC ανά ημέρα έχουν χρησιμοποιηθεί στις κλινικές μελέτες χωρίς δυσμενή αποτελέσματα.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει καθιερωθεί. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν τοξικότητα της κυστεΐνης. Το NAC φαίνεται να είναι ένα πολύ ασφαλές συμπλήρωμα ακόμη και σε υψηλές δόσεις, εντούτοις σε ζωικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι δόση 60-100 φορές μεγαλύτερη από την κανονική θα μπορούσε προκαλέσει ηπατική βλάβη. *Σημείωση:* Το NAC είναι γνωστό για την αντιοξειδωτική του δραστηριότητα, ωστόσο μια μελέτη υπέδειξε ότι ημερήσιες δόσεις της τάξης των 1.2g ή περισσότερο αυξάνουν το οξειδωτικό στρες.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και αλλεργίες στα αυγά, το γάλα, ή το σίτο δεν πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα κυστεΐνης. Τα συμπληρώματα κυστεΐνης πρέπει να λαμβάνονται με βιταμίνη C για να αποτραπεί η μετατροπή της κυστεΐνης σε κυστίνη, που μπορεί να διαμορφώσει πέτρες στα νεφρά ή την κύστη. Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική νόσο πρέπει να συμβουλεύονται το γιατρό τους πριν λάβουν συμπληρώματα κυστεΐνης.

6.2.5 γ-ΑΜΙΝΟΒΟΥΤΥΡΙΚΟ ΟΞΥ (GABA)

I. Γενική περιγραφή

Το GABA είναι ένα μη απαραίτητο αμινοξύ που βρίσκεται στα φασόλια, τη ζύμη ζυθοποιίας, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά, τα ψάρια, τα όσπρια, το κρέας, τα καρύδια, τα θαλασσινά, τους σπόρους, τη σόγια, τον ορρό γάλακτος, και τα

ολόκληρα σιτηρά. Το GABA λειτουργεί ως ο πιο επικρατής ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Βρίσκεται σε μεγάλα ποσά στον υποθάλαμο, γεγονός που υπονοεί ότι το αμινοξύ παίζει ένα θεμελιώδη ρόλο στη λειτουργία υποθαλάμου-υπόφυσης, και έτσι στο νευροενδοκρινή μεταβολισμό. Ο υποθάλαμος είναι μια περιοχή του εγκεφάλου, που ρυθμίζει αυτόνομες λειτουργίες του σώματος, όπως είναι ο ύπνος, η θερμοκρασία και η δραστηριότητα της υπόφυσης. Η υπόφυση είναι ένας ενδοκρινής αδένας που έχει επιπτώσεις σε όλες τις ορμονικές λειτουργίες του σώματος. Ο αδένας της υπόφυσης ρυθμίζει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης, εντούτοις ο GABA αποτελεί άριστο υποκατάστατο της αυξητικής ορμόνης και διάφορες κλινικές μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι η κατάποση GABA, ειδικά μετά την άσκηση, διεγείρει την υπόφυση να εκκρίνει την αυξητική ορμόνη.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Λόγω των ανασταλτικών αποτελεσμάτων του στο ΚΝΣ, τα συμπληρώματα GABA μπορεί να είναι συνδράμουν στη χαλάρωση. Το GABA μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των επιληπτικών κρίσεων και των μυϊκών σπασμών παρεμποδίζοντας τη μετάδοση μηνυμάτων στους νευρώνες. Αυτό βοηθά τον έλεγχο των νευρικών κυττάρων από την πολύ γρήγορη πυροδότηση, η οποία θα υπερφόρτωνε το σύστημα. Δεδομένου ότι το GABA διεγείρει την έκκριση αυξητικής ορμόνης από την υπόφυση, μπορεί να βοηθήσει στην αύξηση της άλιπης μάζας σώματος. Το GABA μειώνει επίσης την πίεση αίματος, βοηθά τον έλεγχο της υπογλυκαιμίας, αποτρέπει την ανησυχία, και προωθεί τον ύπνο.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Δεν υπάρχουν γνωστές επιπτώσεις ανεπάρκειας του GABA.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Αναφέρονται σε κάθε συσκευασία.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

500 mg ανά ημέρα

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Οι παρενέργειες περιλαμβάνουν αίσθηση τσούξιμου στο πρόσωπο και μικρή βράχυνση της αναπνοής αμέσως μετά από τη λήψη του συμπληρώματος. Και τα δύο επιδρούν μόνο για λίγα λεπτά. Το GABA μπορεί να προκαλέσει υπνηλία και επομένως, είναι καλύτερο να λαμβάνεται λίγο πριν τον ύπνο. Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική νόσο πρέπει να συμβουλεύονται το γιατρό τους πριν πάρουν συμπληρώματα GABA.

6.2.6 ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΟ ΟΞΥ (ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΟ ΑΛΑΣ)

I. Γενική περιγραφή

Το γλουταμινικό οξύ είναι ένα μη απαραίτητο αμινοξύ που χρησιμοποιεί το σώμα για να παρασκευάσει πρωτεΐνες. Μπορεί να ληφθεί από την κατανάλωση κρέατος, πουλερικών, ψαριών, αυγών, και γαλακτοκομικών προϊόντων.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το υγρό που παράγεται από τον προστατικό αδένα περιέχει σημαντικά ποσά γλουταμινικού οξέος. Αυτό οδήγησε τους επιστήμονες να θεωρήσουν ότι το γλουταμινικό διαδραματίζει κάποιο ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία του προστάτη. Σε μια κλινική μελέτη διαπιστώθηκε ότι τα συμπληρώματα γλουταμινικού βελτίωσαν σημαντικά τα συμπτώματα της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (BPH). Κάποια στοιχεία δείχνουν ότι το γλουταμινικό οξύ μπορεί να παρέχει προστατευτικές επιδράσης στον καρδιακό μυ. Τα αποτελέσματα μιας μελέτης αποκάλυψαν ότι οι ενδοφλέβιες εγχύσεις γλουταμινικού οξέος αύξησαν την ανοχή άσκησης και την καρδιακή λειτουργία σε ανθρώπους με στηθάγχη. Εντούτοις, είναι αβέβαιο εάν θα μπορούσε να επιτευχθεί η ίδια επίδραση με λήψη γλουταμινικού οξέος από το στόμα.

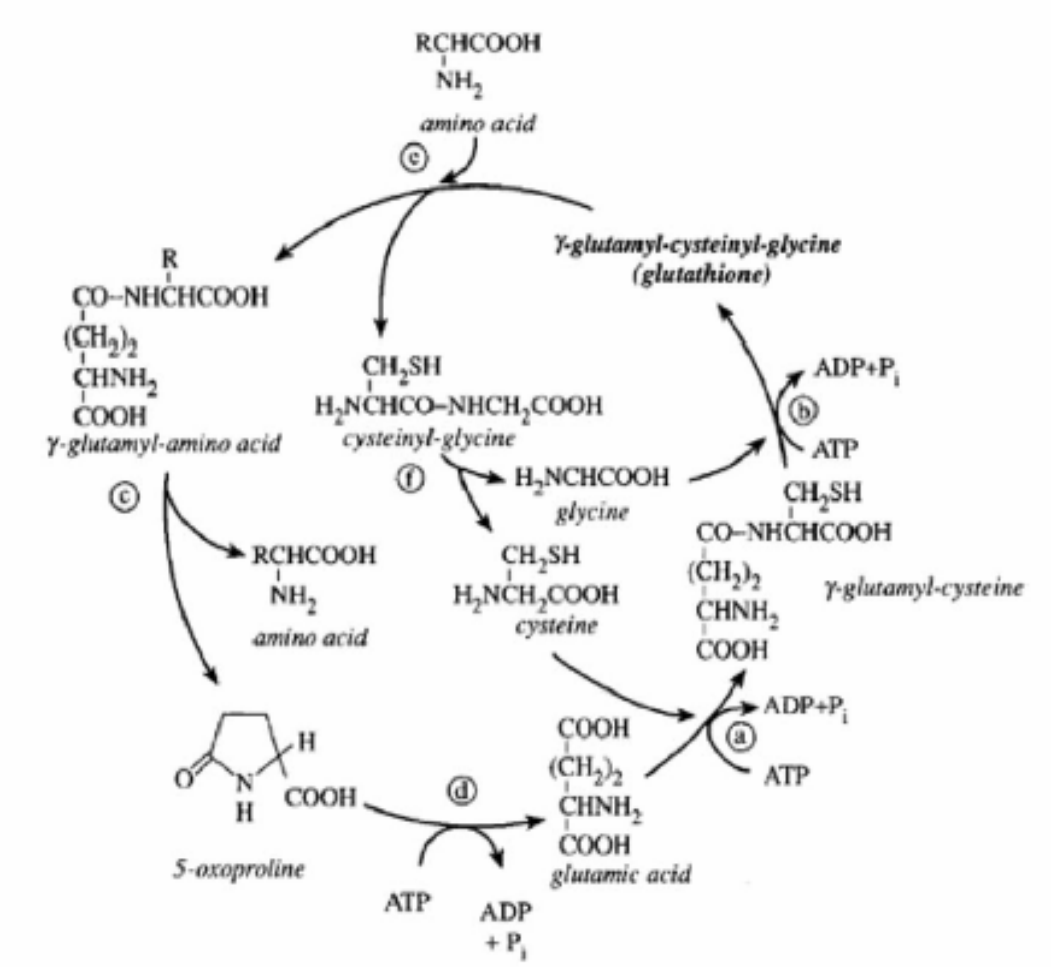
Τέλος, το γλουταμινικό οξύ είναι απαραίτητο αμινοξύ για τη σύνθεση και την αρμονική λειτουργία της γλουταθειόνης (Εικ.16).

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Κανένα γνωστό.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Δεδομένου ότι το γλουταμινικό οξύ είναι άφθονο στα κοινά τρόφιμα τα συμπληρώματα δεν είναι απαραίτητα εκτός αν προτείνονται από παθολόγο ή διατροφολόγο, οι οποίοι θα ορίσουν και τη σχετική δόση.



Πηγή: Anna Pastore et al., 2003

Εικόνα 16: Σχηματική απεικόνιση της σύνθεσης και του μεταβολισμού της γλουταθειόνης. Φαίνονται τα αμινοξέα που λαμβάνουν μέρος στη μεταβολική αυτή διαδικασία.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει καθιερωθεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Το γλουταμινικό οξύ δεν παρουσιάζει γενικά παρενέργειες. Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική νόσο πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν πάρουν συμπλήρωμα γλουταμινικού οξέος.

6.2.7 ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΗ

I. Γενική περιγραφή

Είναι το μεγαλύτερο σε αφθονία αμινοξύ στους μυς και το αίμα. Η γλουταμίνη παρέχει καύσιμα για διάφορα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και είναι ένα κρίσιμης σημασίας συστατικό για την επούλωση των πληγών. Το σώμα μπορεί να παρασκευάσει γλουταμίνη, αλλά δεν είναι επαρκής όταν το σώμα βρίσκεται κάτω από στρες. Η γλουταμίνη βρίσκεται στα φασόλια, τη ζύμη ζυθοποιίας, το καφέ ρύζι, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά, τα ψάρια, τα όσπρια, το κρέας, τα καρύδια, τα θαλασσινά, τους σπόρους, τη σόγια, τον ορρό γάλακτος, και τα ολόκληρα σιτηρά.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Προκαταρκτικά στοιχεία προτείνουν ότι η γλουταμίνη βοηθά την πρόληψη των μολύνσεων σε ανθρώπους που είναι πολύ στρεσαρισμένοι και σε αθλητές πολύ προπονημένους και συνεπώς ανοσοκατασταλμένοι. Η γλουταμίνη μπορεί επίσης να φανεί χρήσιμη ως θρεπτικό συμπλήρωμα για τους ανθρώπους που αναρρώνουν από ασθένεια. Η γλουταμίνη όπως έχει αποδειχθεί μπορεί να ωφελήσει ασθενείς με HIV εφόσον αυξάνει τα επίπεδα γλουταθειόνης, που παρεμποδίζει την ενεργοποίηση του ιού, καθώς επίσης αυξάνει σημαντικά την άλιπη μάζα σώματος. Τέλος το αμινοξύ μπορεί να είναι χρήσιμο στους αθλητές που δοκιμάζουν το overtraining σύνδρομο.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Κανένα γνωστό.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Δόσεις που κυμαίνονται από 1,5γρ έως 6γρ ημερησίως, και διαιρούνται σε μικρότερες δόσεις. Η πλειοψηφία των υγιών ανθρώπων δεν πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα γλουταμίνης.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει καθιερωθεί. Η γλουταμίνη θεωρείται γενικά ασφαλής.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Οι άνθρωποι που είναι υπερευαίσθητοι στο γλουταμινικό μονονάτριο (MSG) πρέπει να χρησιμοποιούν τη γλουταμίνη με την προσοχή, δεδομένου ότι το σώμα μεταβολίζει τη γλουταμίνη σε γλουταμινικό άλας. Οι ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να συμβουλευθούν γιατρό πρίν πάρουν συμπληρώματα γλουταμίνης.

6.2.8 ΓΛΟΥΤΑΘΕΙΟΝΗ

I. Γενική περιγραφή

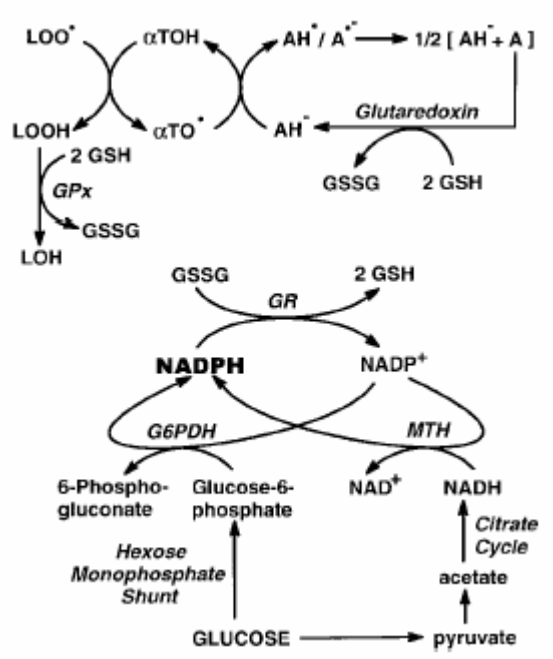
Η γλουταθειόνη είναι ένα τριπεπτίδιο που αποτελείται από τρία αμινοξέα - το γλουταμινικό οξύ, τη γλυκίνη, και την κυστείνη. Η διαιτητική γλουταθειόνη βρίσκεται στα φρούτα και τα λαχανικά, ειδικά τα σπαράγγια, το αβοκάντο, τα ψάρια, και το κρέας.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η γλουταθειόνη είναι γνωστή ως το «κυρίαρχο αντιοξειδωτικό». Εκτός από τις ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες της, η γλουταθειόνη βοηθά στην ανακύκλωση άλλων αντιοξειδωτικών όπως είναι η βιταμίνη C και η E (Εικ.17). Κατά συνέπεια, η γλουταθειόνη μπορεί να βοηθήσει στην προστασία έναντι του καρκίνου και άλλων ασθενειών που προκαλούνται από οξειδωτική καταστροφή. Η γλουταθειόνη διαδραματίζει επίσης έναν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των ανοσοκυττάρων, και είναι ισχυρός αποτοξινωτικός παράγοντας (Εικ.18).

Χαμηλά επίπεδα γλουταθειόνης έχουν συνδεθεί με ηπατική δυσλειτουργία, δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού, καρδιακή ασθένεια, και πρόωρη γήρανση. Είναι επίσης σημαντική για τη σύνθεση και την επιδιόρθωση του DNA, τη σύνθεση

πρωτεΐνών και προσταγλανδίνης, και τη μεταφορά των αμινοξέων. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η γλουταθειόνη έχει αντιικές ιδιότητες**.** Οι έρευνες έχουν δείξει ακόμη ότι η γλουταθειόνη εμποδίζει την ενεργοποίηση του ιού HIV, επομένως μπορεί να είναι ευεργετική για ανθρώπους που πάσχουν από AIDS.

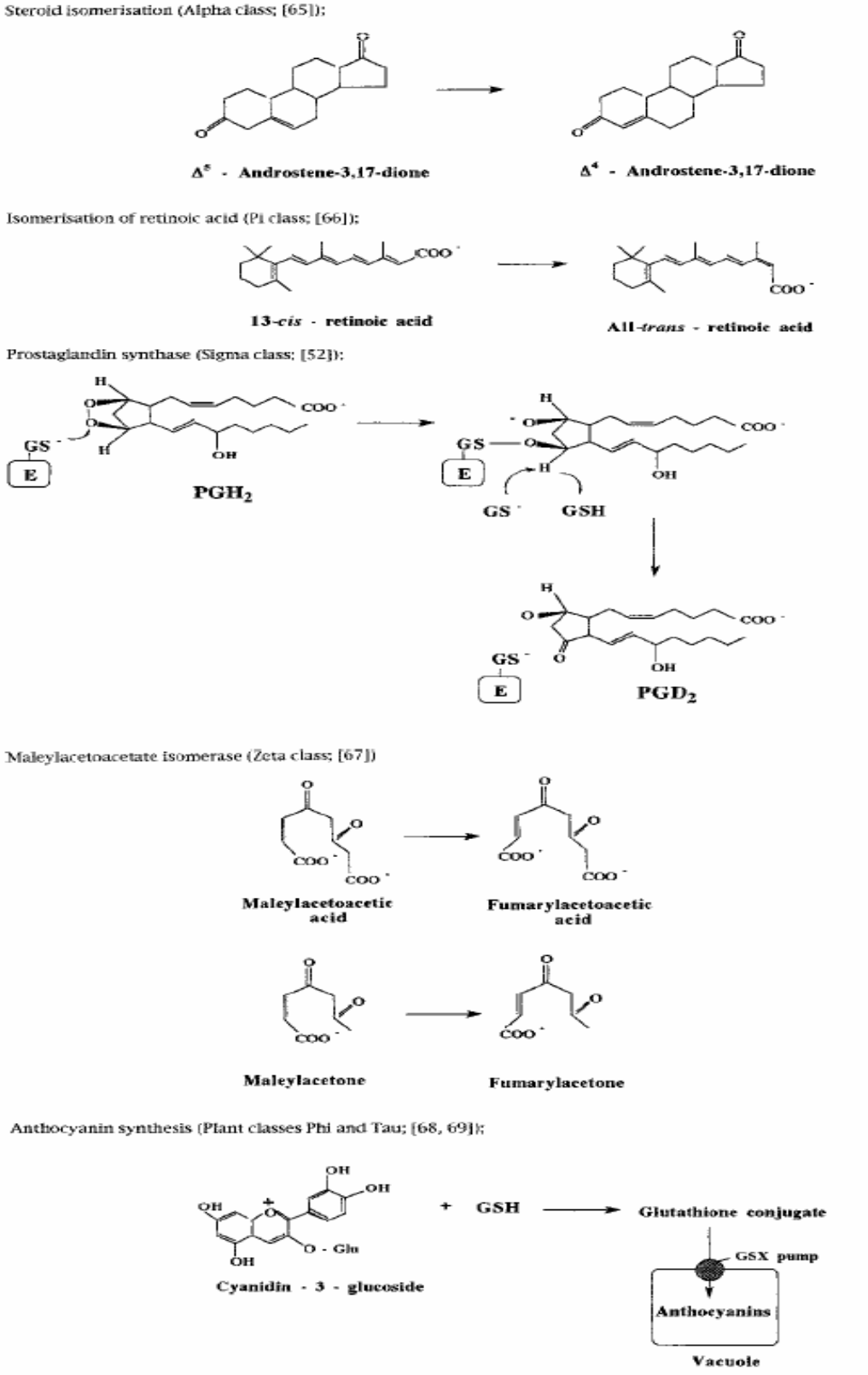


Πηγή: J. Chaudiea Re, 1999.

Εικόνα 17: Συνεργιστική αλληλεπίδραση των βιταμινών C και E, της GSH και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης, και η μεταβολική σύζευξή τους με τις βιοχημικές πορείες παραγωγής του NADPH.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Κανένα γνωστό σύμπτωμα. Ωστόσο, ορισμένες ιατρικές καταστάσεις συνδέονται με την ανεπάρκεια γλουταθειόνης, όπως ο διαβήτης, το χαμηλό σπερματικό επίπεδο, και η ηπατική βλάβη. Οι καπνιστές μπορούν να παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα δεδομένου ότι ορισμένες χημικές ουσίες στον καπνό του τσιγάρου αυξάνουν το ποσοστό στο οποίο το σώμα χρησιμοποιεί τη γλουταθειόνη.



Πηγή: David Sheehan, 2001

Εικόνα 18: Κάποιες καταλυτικές αντιδράσεις των GSTs, που ενισχύουν την αποτοξινωτική τους δράση.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Αναφέρονται στις συσκευασίες των σκευασμάτων. Άτομα με αποδεδειγμένη ανεπάρκεια γλουταθειόνης μπορούν να το αντιμετωπίσουν με ενδοφλέβιες ή ενδομυϊκές εγχύσεις.

Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η λήψη γλουταθειόνης από το στόμα αποτελεί πιο αποτελεσματικό τρόπο για την αύξηση των επιπέδων γλουταθειόνης στο αίμα. Άλλη μελέτη έδειξε ότι οι υγιείς άνθρωποι θα μπορούσαν να βελτιώσουν τα επίπεδα γλουταθειόνης στο αίμα κατά σχεδόν 50% λαμβάνοντας 500mg βιταμίνης C κάθε ημέρα για 2-εβδομάδες. Άλλες θρεπτικές ουσίες που μπορούν να βοηθήσουν στην προώθηση των επιπέδων γλουταθειόνης είναι το: άλφα-λιποϊκό οξύ, η γλουταμίνη, η μεθειονίνη, s-αδενόσυλο μεθειονίνη (SAMe), και η πρωτεΐνη του ορρού του γάλακτος.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει καθιερωθεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική νόσο πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πρίν πάρουν συμπληρώματα γλουταθειόνης.

6.2.9 ΓΛΥΚΙΝΗ

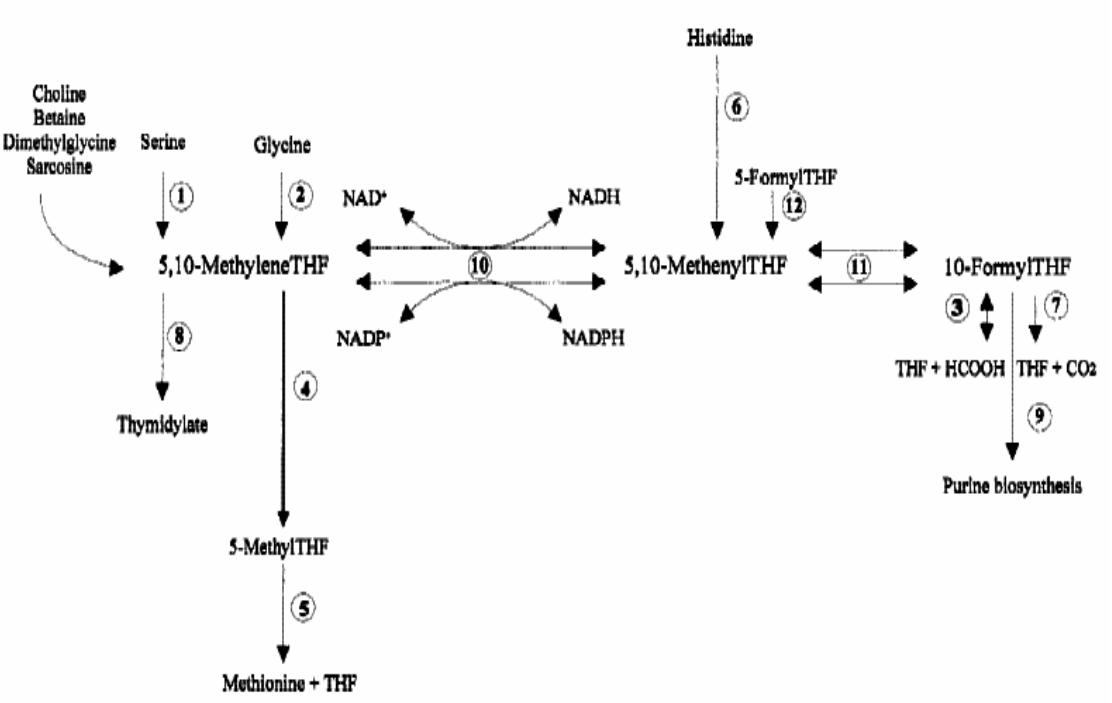
I. Γενική περιγραφή

Η γλυκίνη είναι ένα μη απαραίτητο αμινοξύ που βρίσκεται φυσικά στα φασόλια, τη ζύμη ζυθοποιίας, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά, τα ψάρια, τη ζελατίνη, τα όσπρια, το κρέας, τα καρύδια, τα θαλασσινά, τους σπόρους, τη σόγια, τον σακχαροκάλαμο, τον ορρό γάλακτος, και τα ολόκληρα σιτηρά. Η γλυκίνη είναι σημαντική για τον έλεγχο της γλυκονεογένεσης (η παρασκευή γλυκόζης από το ηπατικό γλυκογόνο). Η γλυκίνη είναι επίσης ένα από τα λίγα αμινοξέα που μπορούν να διαθέσουν τη γλυκόζη για ενέργεια βελτιώνοντας την αποθήκευση γλυκογόνου. Επομένως, ο μη φυσιολογικός έλεγχος της γλυκόζης στο αίμα μπορεί να ρυθμιστεί αυξάνοντας την πρόσληψη γλυκίνης. Η γλυκίνη είναι επίσης γνωστό ότι χρησιμεύει

ως πηγή αζώτου για την παρασκευή πολλών άλλων αμινοξέων και είναι χρήσιμη στη σύνθεση της αιμογλοβίνης, της γλουταθειόνης, του DNA, και του RNA. Η γλυκίνη απαιτείται από το σώμα για τη συντήρηση του κεντρικού νευρικού συστήματος, και τη σύνθεση του πορφυρικού πυρήνα της αιμογλοβίνης. Ενισχύει επίσης τη δραστηριότητα των νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο που είναι σημαντικοί για τη μνήμη και τη γνώση. Το αμινοξύ απαιτείται επίσης για τη σωστή λειτουργία του προστατικού αδένα.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Πολλές μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι υψηλές δόσεις γλυκίνης μπορούν να είναι χρήσιμες στη θεραπεία της σχιζοφρένιας σε συνδυασμό με την τυποποιημένη θεραπεία. Η γλυκίνη μπορεί επίσης να φανεί χρήσιμη στη θεραπεία της αποπληξίας. Μια μελέτη έδειξε ότι σχετικά μικρές δόσεις του αμινοξέος είναι σε θέση να μειώσουν σημαντικά τη βλάβη των εγκεφαλικών κυττάρων μετά από αποπληξία. Εντούτοις, μερικές μελέτες έχουν βρεί στοιχεία που προτείνουν ότι υψηλές δόσεις γλυκίνης μπορούν πραγματικά να αυξήσουν τη βλάβη από αποπληξία.



Πηγή: Nathalie M.J., et al., 2000

Εικόνα 19: Απλοποιημένο διάγραμμα του μεταβολισμού του φολικού οξέος, που υποδεικνύει τους δότες και τους δέκτες ενός ατόμου άνθρακα κατά τη βιογένεση μιας μεθυλομάδας.

Κατά συνέπεια, τα οφέλη της γλυκίνης στον περιορισμό της βλάβης από αποπληξία παραμένουν αδιευκρίνιστα.

Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι η διαιτητική γλυκίνη μπορεί να προστατεύσει το συκώτι και τα νεφρά από τη χημική καταστροφή, ωστόσο δεν υπάρχουν μελέτες σε ανθρώπους που να υποστηρίζουν τα συμπεράσματα αυτά. Τέλος, υπάρχουν κάποια στοιχεία που προτείνουν ότι η τοπικά εφαρμοσμένη γλυκίνη μπορεί να βοηθήσει στην επούλωση των τραυμάτων. Αποτελέσματα τουλάχιστον δύο μελετών έχουν δείξει ότι τα συμπληρώματα γλυκίνης που λαμβάνονται σε συνδυασμό με ίσα ποσά των αμινοξέων, αλανίνης και γλουταμινικού οξέος, βελτιώνει σημαντικά τα συμπτώματα της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (BPH). Στην Εικόνα 19, παρουσιάζεται ο ρόλος της γλυκίνης, της σερίνης και της ιστιδίνης, στο μεταβολισμό του φολικού οξέος, δεδομένου ότι αποτελούν δότες ενός ατόμου άνθρακα (Pasternack LB, et al., 1996). Οι ομάδες άνθρακα που αποκτώνται από τις ενδιάμεσες αντιδράσεις της THF είναι πολύ σημαντικές για πολλές βιολογικές δραστηριότητες όπως η βιοσύνθεση των νουκλεικών οξέων, των πρωτεινών, ο μεταβολισμός των βιταμινών, των αμινοξέων και η βιογένεση των μεθυλομάδων (Shane B., 1989, Appling DR., 1991). Τέλος, η γλυκίνη αποτελεί απαραίτητο θρεπτικό συστατικό για τη φάση II του αποτοξινωτικού μηχανισμού του ήπατος, τη σύζευξη μέσω αμινοξέων.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Κανένα γνωστό.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Η δόση εξαρτάται από διάφορους παράγοντες. Δόσεις που κυμαίνονται από 2 ως 60g ημερησίως έχουν χρησιμοποιηθεί για θεραπευτικούς λόγους σε κλινικές δοκιμές.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει καθιερωθεί. Ωστόσο, δεν έχει αναφερθεί καμία σοβαρή δυσμενής επίπτωση από τη χρησιμοποίηση της γλυκίνης ακόμη και με τις πολύ υψηλές δόσεις των 60g την ημέρα.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Μελέτες έχουν δείξει ότι η γλυκίνη μπορεί να είναι επιβλαβής όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με τα νεώτερα αντιψυχωτικά φάρμακα, όπως η κλοζαπίνη. Επομένως,

ασθενείς που λαμβάνουν τέτοια φάρμακα δεν πρέπει να πάρουν γλυκίνη. Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική νόσο πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν πάρουν συμπληρώματα γλυκίνη.

6.2.10 ΙΣΤΙΔΙΝΗ

Ι. Γενική περιγραφή

Η ιστιδίνη περιστασιακά αναφέρεται ως ημι-απαραίτητο αμινοξύ. Αυτό σημαίνει ότι το σώμα μπορεί συνήθως να παραγάγει επαρκή ποσά ιστιδίνης, ωστόσο σε ορισμένες περιστάσεις, όπως οι περίοδοι ταχείας ανάπτυξης, το σώμα δεν μπορεί να παρέχει αρκετές ποσότητες ώστε να ικανοποιήσει την απαίτηση. Η ιστιδίνη βρίσκεται στα φασόλια, τη ζύμη ζυθοποιίας, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά, τα ψάρια, τα όσπρια, το κρέας, τα καρύδια, τα θαλασσινά, τους σπόρους, τη σόγια, τον ορρό γάλακτος και τα ολόκληρα σιτηρά.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το σώμα χρησιμοποιεί ιστιδίνη για να παραγάγει ισταμίνη, ουσία που διαδραματίζει ένα κεντρικό ρόλο στις αλλεργικές αντιδράσεις και σε άλλες λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος. Η ιστιδίνη βοηθά επίσης στο σχηματισμό χηλικών ενώσεων με ίχνη μετάλλων και χαλκό, απεκκρίνοντάς τα από το σώμα. Άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα μπορεί να έχουν χαμηλά επίπεδα ιστιδίνης στο αίμα. Η ανακάλυψη αυτή οδήγησε στο συμπέρασμα ότι τα συμπληρώματα ιστιδίνης μπορεί να ωφελήσουν τους ασθενείς ρευματοειδή αρθρίτιδα. Εντούτοις, άλλη κλινική μελέτη δεν ήταν σε θέση να επιβεβαιώσει τα στοιχεία για να υποστηριχθεί η θεωρία αυτή.

ΙΙΙ. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Κανένα γνωστό.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Μια τυπική θεραπευτική δόση είναι 4- 5γρ. ανά ημέρα.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Οι μην καθιερωμένες, εντούτοις μεγάλες δόσεις histidine μπορούν να προκαλέσουν την πρόωρη εκσπερμάτωση, μειώνουν τα επίπεδα ψευδάργυρου και προκαλούν ενδεχομένως τις αλλεργικές ή ασθματικές αντιδράσεις.

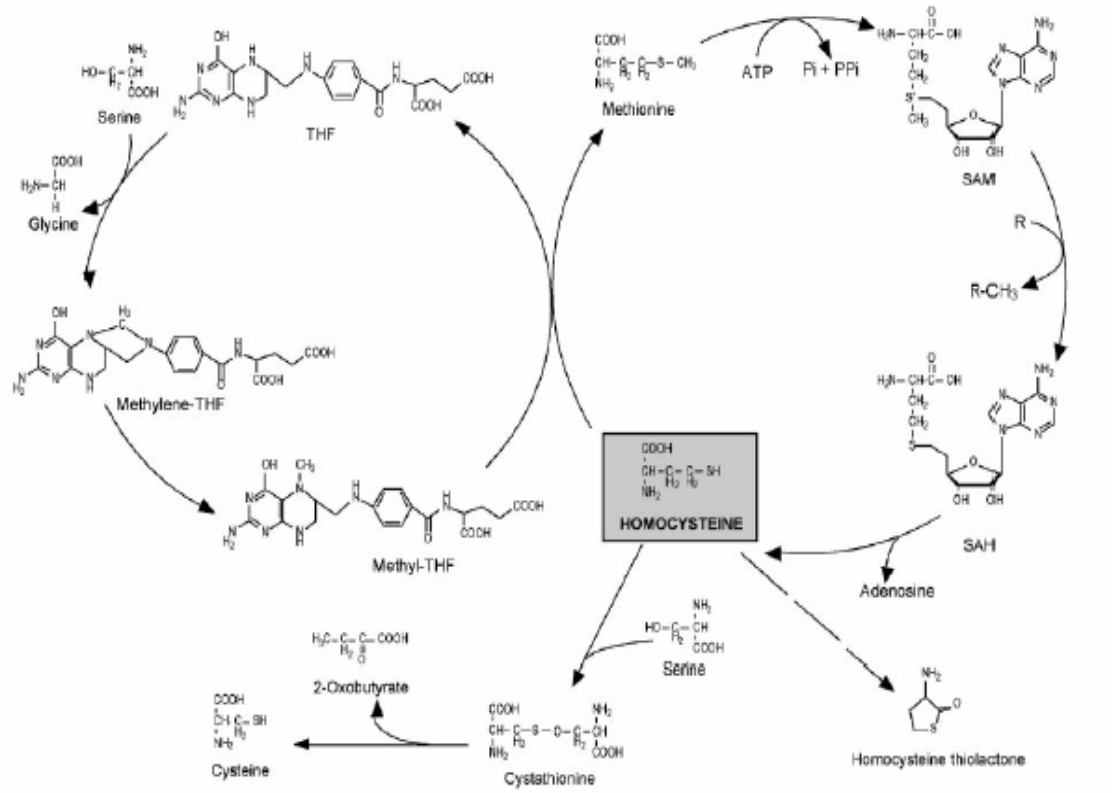
VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική νόσο πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν λάβουν συμπληρώματα ιστιδίνης.

6.2.11 ΟΜΟΚΥΣΤΕΙΝΗ

I. Γενική περιγραφή

Έχει γίνει γνωστό κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών ότι η ομοκυστεΐνη (Hcy), που είναι ένα αμινοξύ που περιέχει θείο και εμπλέκεται στο μεταβολισμό της μεθειονίνης (Finkelstein, J.D. & Martin, J.J., 1984) (Εικ.20), είναι ένας σημαντικός.



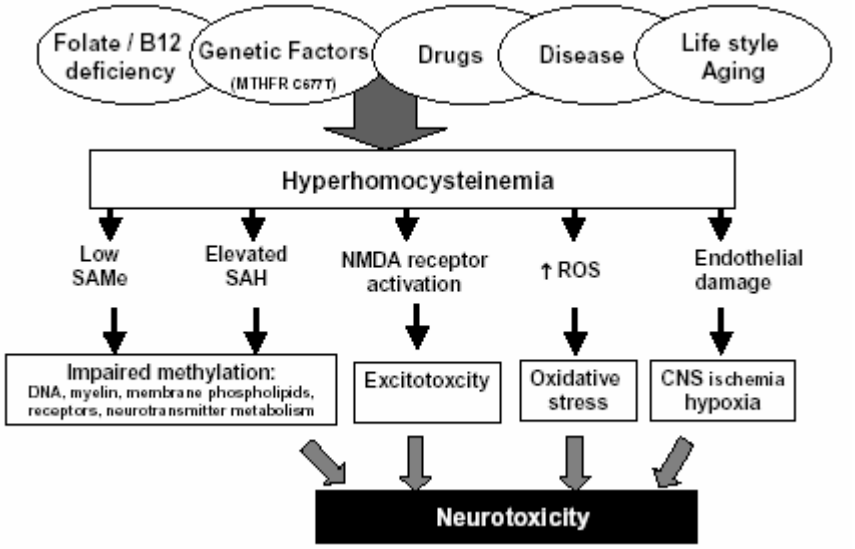
Πηγή: Miguel A., 2001

Εικόνα 20: Μεταβολικό διάγραμμα της ομοκυστεΐνης

ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τις καρδιαγγειακές παθήσεις (Scott, J.M., 2000), ενώνοντας τις δυνάμεις του με τη δυσλιπιδαιμία (Harker, L.A., 1974, Lusis, A.J., 2000), την υπέρταση και το κάπνισμα. Αυξημένα επίπεδα Hcy στο αίμα αυξάνουν τον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης (McCully, K.S. & Wilson, R.B.,1975), και συνεπώς τον κίνδυνο για καρδιακή προσβολή και έμφραγμα (Medina, M.A. & Amores-Sanchez, M.I., 2000). Η Hcy προκαλεί άμεση βλάβη στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων, αποδυναμώνοντάς τα και κάνοντας τα επιρρεπή στη συσσώρευση αιμοπεταλίων (Harker, L.A., 1976).

Υπάρχουν επίσης κάποια στοιχεία που προτείνουν ότι η Hcy μπορεί να είναι θρομβογενής παράγοντας που προκαλεί το σχηματισμό θρόμβων στο αίμα (Rao, A.K., 1998, D'Angelo, A. & Selhub, J., 1997). Πριν από 30 έτη αναγνωρίστηκε ότι τα άτομα με εγγενές λάθος του μεταβολισμού, ανεπάρκεια βήτα συνθάσης της κυσταθειονίνης, είχαν 50 εώς 100 φορές υψηλότερα επίπεδα Hcy στο αίμα και εξέκριναν μεγάλα ποσά Hcy στα ούρα. Η πρόωρη αγγειακή ασθένεια και οι εμπλεκόμενες υποκλινικές ανεπάρκειες των βιταμινών-Β είναι συμβαλλόμενοι παράγοντες (Jacobsen, D.W., 1998, Miller, J.W., et al., 1992).

Υπολογίστηκε ότι μια αύξηση 5 umol/L Hcy στον ορό συνδέεται με 60 έως 80% υψηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας αρτηριακής ασθένειας (CAD) (Wilcken, D.E.L. & Wilcken, B., 1976, Nygard, O., 1997). Η ομοκυστεΐνη έχει συνδεθεί επίσης με την ασθένεια του Alzheimer (Miller, J.W., 1999, Miller, J.W., 2000), του Parkinson (Scott, J.M., 1994), και την οστεοπόρωση (Εικ.21).



Πηγή: Teodoro Bottiglieri, 2005.

Εικόνα 21: Μηχανισμοί δράσης της ομοκυστεΐνης οι οποίοι παράγουν νευροτοξικότητα.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Μη εφαρμόσιμο.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Μη εφαρμόσιμο.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Μη εφαρμόσιμο.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Μη εφαρμόσιμο.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Μη εφαρμόσιμο.

6.2.12 ΛΥΣΙΝΗ

I. Γενική περιγραφή

Η λυσίνη είναι ένα απαραίτητο αμινοξύ που βρίσκεται στα φασόλια, τη ζύμη ζυθοποιίας, το τυρί, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά, τα ψάρια, τα όσπρια, το κρέας, το γάλα, τα καρύδια, τις πατάτες, τα θαλασσινά, τους σπόρους, τη σόγια, τον ορρό γάλακτος, τα ολόκληρα σιτηρά, και τη ζύμη.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η λυσίνη βοηθά στη ρύθμιση του κωνικού επιφυσικού αδένα, των μαστικών αδένων, και των ωοθηκών. Είναι σημαντική για την αύξηση και ανάπτυξη των οστών, προωθεί την απορρόφηση ασβεστίου, διατηρεί την ισορροπία αζώτου, ενισχύει την παραγωγή αντισωμάτων, τις ορμόνες, και το κολλαγόνο, και βοηθά στο «χτίσιμο» των μυικών ιστών. Σε διάφορες μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η κανονική χρήση συμπληρωμάτων λυσίνης είναι σε θέση μειώσει τη συχνότητα και την ένταση των «αφυπνίσεων» του ιού του έρπητα. Οι in vitro μελέτες προτείνουν ότι η λυσίνη καταπολεμά τον ιό του έρπητα φράσοντας το αμινοξύ αργινίνη, το οποίο απαιτείται προκειμένου ο ιός του έρπη να ξαναδιπλωθεί.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Τα συμπτώματα ανεπάρκειας περιλαμβάνουν: αναιμία, απάθεια, ερεθισμένα μάτια, κατάθλιψη, οίδημα, κούραση, απώλεια τριχών, ανικανότητα στη συγκέντρωση, στειρότητα, οξυθυμία, ηπατική βλάβη, απώλεια ενέργειας, απώλεια μυών, καθυστερημένη ανάπτυξη, στομαχικά έλκη, και αδυναμία.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Για τη θεραπεία του έρπη λαμβάνονται συνήθως 1- 3g της λυσίνης ημερησίως.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει καθιερωθεί. Εντούτοις τα συμπληρώματα λυσίνης δεν πρέπει να λαμβάνονται για περισσότερους από 6 μήνες. Η παρατεταμένη χρήση μπορεί να προκαλέσει δυσαναλογία για το αμινοξύ αργινίνη.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Οι άνθρωποι που είναι αλλεργικοί στα αυγά, το γάλα, ή το σίτο, και οι διαβητικοί δεν πρέπει να παίρνουν συμπληρώματα λυσίνης. Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική νόσο πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν πάρουν συμπληρώματα λυσίνης.

6.2.13 ΜΕΘΕΙΟΝΙΝΗ

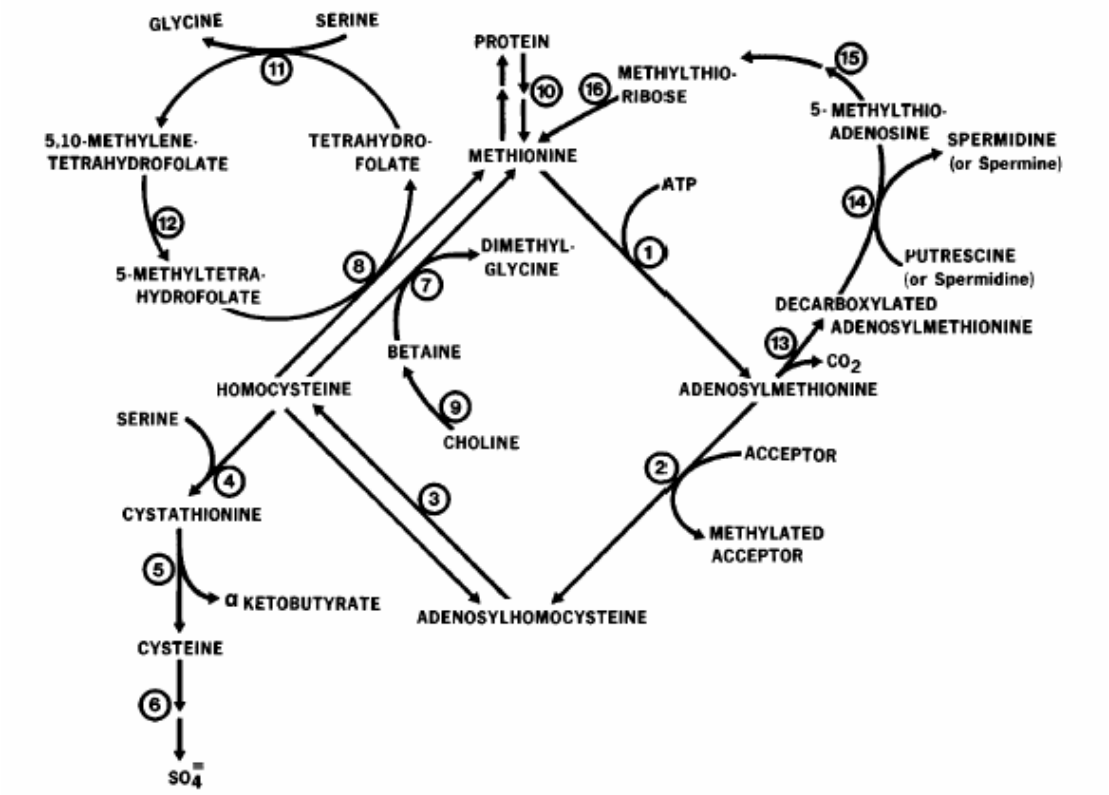
I. Γενική περιγραφή

Η μεθειονίνη είναι ένα απαραίτητο αμινοξύ που απαιτείται για την απορρόφηση, τη μεταφορά, και τη βιολογική διαθεσιμότητα του ψευδάργυρου και του σελήνιου στο σώμα. Η μεθειονίνη διευκολύνει επίσης τη διάσπαση των λιπών και αποτρέπει τη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ και τις αρτηρίες. Λαμβάνεται μέσω της διατροφής από τη ζύμη ζυθοποιίας, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά, τα ψάρια, το κρέας, τα θαλασσινά, και τον ορρό γάλακτος.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η μεθειονίνη φαίνεται ότι αποτρέπει τα βακτήρια από την προσκόλλησή τους στα τοιχώματα της κύστης. Αυτή η ιδιότητα της μεθειονίνης έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία των επαναλαμβανόμενων μολύνσεων στην ουρική οδό (UTI). Παρόλα αυτά δεν έχει επιβεβαιωθεί ότι η χρήση της μεθειονίνης παρεμποδίζει την UTI.

Η μεθειονίνη ακόμη έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της ακεταμινοφαινικής τοξικότητας. Εντούτοις, υπάρχει η υποψία ότι η χρόνια χρήση μεθειονίνης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα.



Πηγή: J. D. Finkelstein, 1998.

Εικόνα 22: Σχηματική αναπαράσταση του μεταβολισμού της μεθειονίνης, κατά τον οποίο παράγεται η ομοκυστεΐνη και τα εμπλεκόμενα αμινοξέα και ένζυμα στη βιοχημική αυτή πορεία. Οι αριθμοί αναπαριστούν τα ακόλουθα ένζυμα: 1. Αδενοσυλοτρανσφεράση της μεθειονίνης. 2. AdoMet-εξαρτώμενη transμεθυλίωση. 3. αδενοσυλοομοκυστεϊνάση. 4. κυσταθιονίνη-β-συνθάση. 5. γ-κυσταθειονάση. 6. Ακόλουθως μεταβολισμός της κυστεΐνης. 7. Betaine-ομοκυστεΐνη μεθυλτρανσφεράση. 8. Μεθυλοφολική-ομοκυστεϊνική μεθυλτρανσφεράση. 9. Χολίνη+betaine αλδέυδο δευδρογενάση. 10. Ισορροπία μεταξύ ελεύθερης και πρωτεϊνικής μεθειονίνης. 11. Υδροξυμεθυλάση της σερίνης. 12. Μεθυλενοτετραϋδροφολική ρεδουκτάση. 13. AdoMet αποκαρβοξυλάση. 14. Συνθάση της σπερματίνης. 15, 16. Φωσφορυλάση της μεθυλθειοαδενοσίνης.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Η ανεπάρκεια μεθειονίνης μπορεί να προκαλέσει απάθεια, απώλεια χρώσης των τριχών, οίδημα, λήθαργο, ηπατική βλάβη, απώλεια μυών, απώλεια λίπους, δερματικές βλάβες, αδυναμία, και καθυστερημένη ανάπτυξη στα παιδιά.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Δεν έχει καθιερωθεί. Ωστόσο, σε μια μελέτη που χρησιμοποιήθηκαν συμπληρώματα μεθειονίνης για τη θεραπεία μολύνσεων των ουρικών οδών, διαπιστώθηκε ότι 500mg τρεις φορές ημερησίως είχαν θεραπευτική επίδραση.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει καθιερωθεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Σε κάποιες έρευνες έχει προκύψει ότι η μεθειονίνη μπορεί να βοηθήσει στην ανακούφιση ορισμένων συμπτωμάτων της ασθένειας του parkinson. Εντούτοις, άλλες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι η s-αδενόσυλομεθειονίνη (SAMe) - μια άλλη μορφή μεθειονίνης - επιδεινώνει τα συμπτώματα της ασθένειας. Επομένως, προτείνεται οι ασθενείς του parkinson να αποφεύγουν τη μεθειονίνη και τη SAMe προς το παρόν. Επιπλέον, η μεθειονίνη μπορεί να παρεμποδίσει την απορρόφηση ή τη δράση του φαρμάκου λεβοντόπα κατά του Parkinson.

Μελέτες σε ζώα προτείνουν ότι υψηλή πρόσληψη μεθειονίνης, παρουσία ανεπάρκειας βιταμινών-Β, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης αυξάνοντας τα επίπεδα χοληστερόλης και ομοκυστείνης στο αίμα. Όσοι λαμβάνουν συμπληρώματα μεθειονίνης πρέπει να εξασφαλίσουν ότι παίρνουν τις συνιστώμενες ποσότητες φολικού, βιταμίνης Β6, και βιταμίνης Β12. Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική νόσο πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν πάρουν συμπληρώματα μεθειονίνης.

6.2.14 ΦΑΙΝΥΛΑΛΑΝΙΝΗ

Ι. Γενική περιγραφή

Η φαινυλαλανίνη είναι ένα απαραίτητο αμινοξύ, το οποίο μπορεί να ληφθεί από την κατανάλωση αμυγδάλων, αβοκάντο, μπανανών, φασολιών, ζύμης ζυθοποιίας, τυριού, καλαμποκιού, γαλακτοκομικών προϊόντων, αυγών, ψαριών, οσπρίων, κρέατος, καρυδιών, φυστικιών, παστών ρεγγών, σπόρων κολοκύθας, θαλασσινών, σπόρων σουσαμιού, σόγιας, ορρού γάλακτος, και ολόκληρων σιτηρών. Μέσα στο σώμα η φαινυλαλανίνη μετατρέπεται στο αμινοξύ τυροσίνη, το οποίο μετατρέπεται στη συνέχεια στους νευροδιαβιβαστές L-dopa, νορεπινεφρίνη, και επινεφρίνη. Η φαινυλαλανίνη ελέγχει την απελευθέρωση της ορμόνης χολοκυστοκινίνης (CCK) που δίνει σήμα στον εγκέφαλο να αισθανθεί ικανοποιημένος μετά από γεύμα.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η φαινυλαλανίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ποικίλων ιατρικών προβλημάτων. Επειδή μερικά αντικαταθλιπτικά χάπια δρουν αυξάνοντας τα επίπεδα νορεπινεφρίνης, η φαινυλαλανίνη έχει χρησιμοποιηθεί για να τη θεραπεία της κατάθλιψης, επιτυγχάνοντας ποικίλους βαθμούς επιτυχίας. Η D-φαινυλαλανίνη έχει προταθεί για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου που προκαλείται από την ρευματοειδή αρθρίτιδα, τον μυικό πόνο, και την οστεοαρθρίτιδα, δεδομένου ότι μπλοκάρει την εγκεφαλινάση, ένα ένζυμο που δρα αυξάνοντας τα πόνου στο σώμα. Υπάρχουν κάποια στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση φαινυλαλανίνης για την ανακούφιση του χρόνιου πόνου, παρότι δεν έχει αποδειχθεί κλινικά. Μερικές μελέτες προτείνουν επίσης ότι οι διάφορες μορφές φαινυλαλανίνης μπορούν να είναι χρήσιμες στη θεραπεία της λεύκης (μιας ασθένειας που χαρακτηρίζεται από ανώμαλες άσπρες κηλίδες του δέρματος λόγω απώλειας χρώσης), όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με θεραπεία UV ακτινοβολίας.

ΙΙΙ. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Τα συμπτώματα ανεπάρκειας φαινυλαλανίνης περιλαμβάνουν: μειωμένα επίπεδα απαραίτητων πρωτεϊνών στον ορό του αίματος, απάθεια, απώλειας χρώσης των τριχών, οίδημα, λήθαργο, ηπατική βλάβη, μυική απώλεια, απώλεια λίπους, δερματικές βλάβες, αδυναμία, και καθυστερημένη ανάπτυξη των παιδιών.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης, η αρχική δόση L-φαινυλαλανίνης τυπικά είναι 500mg την ημέρα, ενώ στη συνέχεια η δόση αυξάνεται βαθμιαία σε 3- 4g ημερησίως. Εντούτοις, μερικοί άνθρωποι μπορεί να εμφανίσουν παρενέργειες σε δόσεις 1.5mg και άνω. Η D- ή η DL-φαινυλαλανίνη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της κατάθλιψη. Η τυπική δόση για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου είναι 100-400mg την ημέρα, ενώ η δόση για τη D-φαινυλαλανίνη μπορεί να φτάσει τα 2.5g.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει καθιερωθεί. Εντούτοις, δόσεις από 1.5g και πάνω μπορεί να προκαλέσουν παρενέργειες.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Η φαινυλαλανίνη δεν προκαλεί γενικά παρενέργειες, εντούτοις ημερήσιες δόσεις της τάξης των 1.5g και άνω έχουν αναφερθεί ως αιτίες ανησυχίας, πονοκέφαλου, και μικρής αύξησης της πίεσης του αίματος.ασθενείς που πάσχουν από τη μεταβολική νόσο φαινυλκετονουρία (PKU) θα πρέπει να αποφεύγουν όλες τις μορφές φαινυλαλανίνης (L-φαινυλαλανίνη, D- φαινυλαλανίνη, και DL-φαινυλαλανίνη). Η φαινυλαλανίνη μπορεί να προκαλέσει δυνητικά επικίνδυνη υπέρταση όταν λαμβάνεται με παράγοντες αναστολής μονοάμινης οξειδάσης (MAO). Δεν πρέπει επίσης να λαμβάνεται παράλληλα με το αμινοξύ τυροσίνη.

Κάποια στοιχεία δηλώνουν ότι η λήψη φαινυλαλανίνης σε συνδυασμό με αντιψυχωτικά φάρμακα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για τη διαταραχή της κίνησης όψιμης δυσκινησίας. Όπως και άλλα αμινοξέα, η φαινυλαλανίνη μπορεί να παρεμποδίσει την απορρόφηση και τη δράση του φαρμάκου λεβοντόπα κατά του Parkinson. Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική νόσο πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πρίν πάρουν συμπληρώματα φαινυλαλανίνη.

6.2.15 SAMe (S-ΑΔΕΝΟΣΥΛΟ-L-ΜΕΘΕΙΟΝΙΝΗ, S- ΑΔΕΝΟΣΥΛΟ ΜΕΘΕΙΟΝΙΝΗ

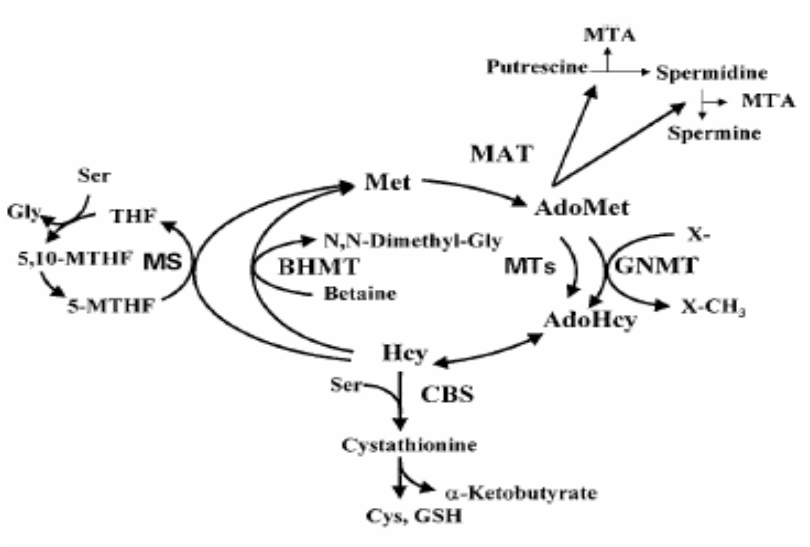
Ι. Γενική περιγραφή

Η SAMe είναι μια ένωση που παράγεται από μεθειονίνη, ένα αμινοξύ που περιέχει θείο, και το άλας της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) – το ενεργειακό μόριο του κυττάρου. Το SAMe ανακαλύφθηκε από ένα Ιταλό βιοχημικό το 1952, και μελετήθηκε αρχικά για τη θεραπεία της κατάθλιψης (Cantoni, G. L., 1975). Κατά τη διάρκεια αυτών των μελετών διαπιστώθηκε ότι η SAMe βοήθησε στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της αρθρίτιδας. Προς το παρόν, η SAMe ταξινομείται, μαζί με την γλυκοζαμίνη και τη χονδοιτίνη, ως δυνητικός χονδροπροστατευτικός παράγοντας, δηλαδή ως μια ουσία που όχι μόνο ανακουφίζει τα συμπτώματα της αρθρίτιδας αλλά και βοηθά να επιβράδυνση της πρόοδού της. Εντούτοις, αυτή η χρήση της SAMe αναμένεται να αποδειχθεί κλινικά. Το σώμα παράγει συνήθως επαρκή ποσά SAMe, και κατά συνέπεια δεν υπάρχει καμία διατροφική απαίτηση. Εντούτοις, η μεθειονίνη, το φολικό, ή ανεπάρκεια σε βιταμίνη B12 μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα SAMe και καθώς δεν βρίσκεται σε σημαντικές ποσότητες στα τρόφιμα, πρέπει να λαμβάνεται από συμπληρώματα.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Πολυάριθμες κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η SAMe είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας. Σε μερικές δοκιμές έχει διαπιστώθει ότι η SAMe μπορεί να είναι χρήσιμο στη θεραπεία της κατάθλιψης, και ορισμένες ηπατικές νόσους, όπως η κίρρωση (Mato, J. M., et al., 1997, Mato, J. M., et al., 1999), ο ίκτερος που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη, και το σύνδρομο Gilbert. Τρεις από τις τέσσερις κλινικές δοκιμές διαπίστωσαν ότι η SAMe βελτίωσε σημαντικά τα συμπτώματα της ινομυαλγίας. Εντούτοις, σε όλες τις δοκιμές εκτός από μια χρησιμοποιήθηκε ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή έγχυση SAMe, και κατά συνέπεια δεν είναι σαφές εάν τα ίδια αποτελέσματα θα προκύψουν και με δόσεις per os.

Τέλος, η SAMe είναι απαραίτητη για το μεταβολισμό της μεθειονίνης (Εικ.23).



Πηγή: Jose´ M. Mato, 2002

Εικόνα 23: Παρουσιάζεται σχηματικά ο ρόλος της AdoMet (S-αδενοσυλομεθειονίνης), στο μεταβολισμό της μεθειονίνης. Η μεθειονίνη μετατρέπεται σε ομοκυστείνη μέσω της S-αδενοσυλομεθειονίνης και της S-αδενοσυλομοκυστείνης.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Κανένα γνωστό.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Μια τυπική θεραπευτική δόση SAMe είναι 400 mg που λαμβάνεται 3-4 φορές ημερησίως.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει καθιερωθεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Η πιό κοινή παρενέργεια είναι η ήπια γαστρεντερική διαταραχή. Οι άνθρωποι με διπολική ασθένεια πρέπει να αποφύγουν SAMe δεδομένου ότι μπορεί να προκαλέσει μανιακά επεισόδια. Επιπλέον, οι άνθρωποι που παίρνουν αντικαταθλιπτικά χάπια ή το φάρμακο λεβοντόπα κατά του Parkinson πρέπει να αποφύγουν τη SAMe εκτός αν βρίσκονται υπό ιατρική επίβλεψη. Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική νόσο πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν πάρουν συμπληρώματα SAMe.

6.2.16 ΣΕΡΙΝΗ

Ι. Γενική περιγραφή

Η σερίνη είναι ένα μη απαραίτητο αμινοξύ που απαιτείται για το μεταβολισμό των λιπών και των λιπαρών οξέων, την αύξηση μυών, και για να τη διατηρήσει υγιούς ανοσοποιητικού συστήματος - δεδομένου ότι προωθεί την παραγωγή των ανοσοσφαιρινών και των αντισωμάτων. Διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην κατασκευή των κυτταρικών μεμβρανών, τη σύνθεση του μυικού ιστού και του έλυτρου που περιβάλλει τα νευρικά κύτταρα. Η σερίνη μπορεί να προσληφθεί από τα φασόλια, τη ζύμη ζυθοποιίας, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά, τα ψάρια, τα όσπρια, το κρέας, τα καρύδια, τα θαλασσινά, τους σπόρους, τη σόγια, τον ορρό γάλακτος, και τα ολόκληρα σιτηρά. Όταν απαιτείται το σώμα συνθέτει σερίνη από το αμινοξύ γλυκίνη.

Η φωσφατιδυλοσερίνη (PS) είναι μια ένωση σερίνης που παράγεται από το σώμα. Τα συμπληρώματα PS χρησιμοποιούνται ευρέως στην Ιταλία, Σκανδιναβία, και άλλα μέρη της Ευρώπης για τη θεραπεία διαφόρων μορφών ηλικιακής άνοιας καθώς επίσης και φυσιολογικής απώλειας μνήμης λόγω ηλικίας.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Τα συμπληρώματα PS αυξάνουν την παραγωγή του νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνη από τον εγκεφαλικό φλοιό, ουσία που συνδέεται με τη σκέψη, το συλλογισμό, και τη συγκέντρωση. Η PS επίσης διεγείρει τη σύνθεση και την απελευθέρωση ντοπαμίνης. Ακόμη η PS φαίνεται να συνδέεται με την ανταπόκριση του εγκεφάλου στο στρες. Σε μια κλινική μελέτη διαπιστώθηκε ότι η απάντηση στο στρες υγιών ανδρών ήταν ηπιότερη σε όσους είχαν λάβει PS. Η ανταπόκριση στο στρες προσδιορίστηκε με μέτρηση των επιπέδων ACTH στο αίμα. η ACTH είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από την υπόφυση, που διεγείρει στη συνέχεια τα επινεφρίδια ώστε να εκκρίνουν την ορμόνη του στρες κορτιζόλη. Η PS χρησιμοποιείται πρώτιστα για τη θεραπεία της άνοιας (άνοια που προέρχεται ή όχι από Alzheimer) καθώς επίσης και τη φυσιολογική με την ηλικία απώλεια μνήμης.

Η σερίνη αποτελεί τον κύριο δότη ατόμου άνθρακα στα κύτταρα (ειδικά κατά την αντιγραφή) (Kastanos EK, et al., 1997), κάτα τη διάρκεια του κύκλου της μεθυλίωσης. Κατά τη βιοχημική πορεία αυτή ένα άτομο άνθρακα μεταφέρεται από τη

σερίνη στην THF, αντίδραση που καταλύεται από την υδροξυλομεθυλτρανσφεράση της σερίνης SHMT

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Κανένα γνωστό.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Αναφέρονται στη συσκευασία

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει καθιερωθεί. Εντούτοις, υπερβολικά υψηλές δόσεις σερίνης μπορεί να προκαλέσουν ανοσοκαταστολή και ψυχολογικά συμπτώματα.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική νόσο πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν πάρουν συμπληρώματα PS.

6.2.17 ΤΑΥΡΙΝΗ

I. Γενική περιγραφή

Η ταυρίνη (κρυσταλλική ουσία) είναι ένα μη απαραίτητο αμινοξύ που προσλαμβάνεται από τη ζύμη ζυθοποιίας, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά, τα ψάρια, το κρέας, και τα θαλασσινά. Το σώμα μπορεί να παράγει ταυρίνη από το αμινοξύ κυστείνη.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η ταυρίνη είναι ένα ελεύθερο αμινοξύ το οποίο βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στους ιστούς που περιέχουν κατεχολαμίνες. Πιστεύεται ότι η ταυρίνη και οι μεταβολικοί πρόδρομοί της, έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν ή να διεγείρουν την οξείδωση των κατεχολαμινών και επακόλουθα το σχηματισμό κινονών. Οι κατεχολαμίνες υφίστανται αυθόρμητα οξείδωση και τα μέταλλα μπορούν σε μεγάλο βαθμό να διεγείρουν αυτή την οξείδωση (Miller et al., 1990), κατά την οποία παράγονται ρίζες οξυγόνου και κυτταροτοξικές κινόνες (Bindoli et al., 1992;

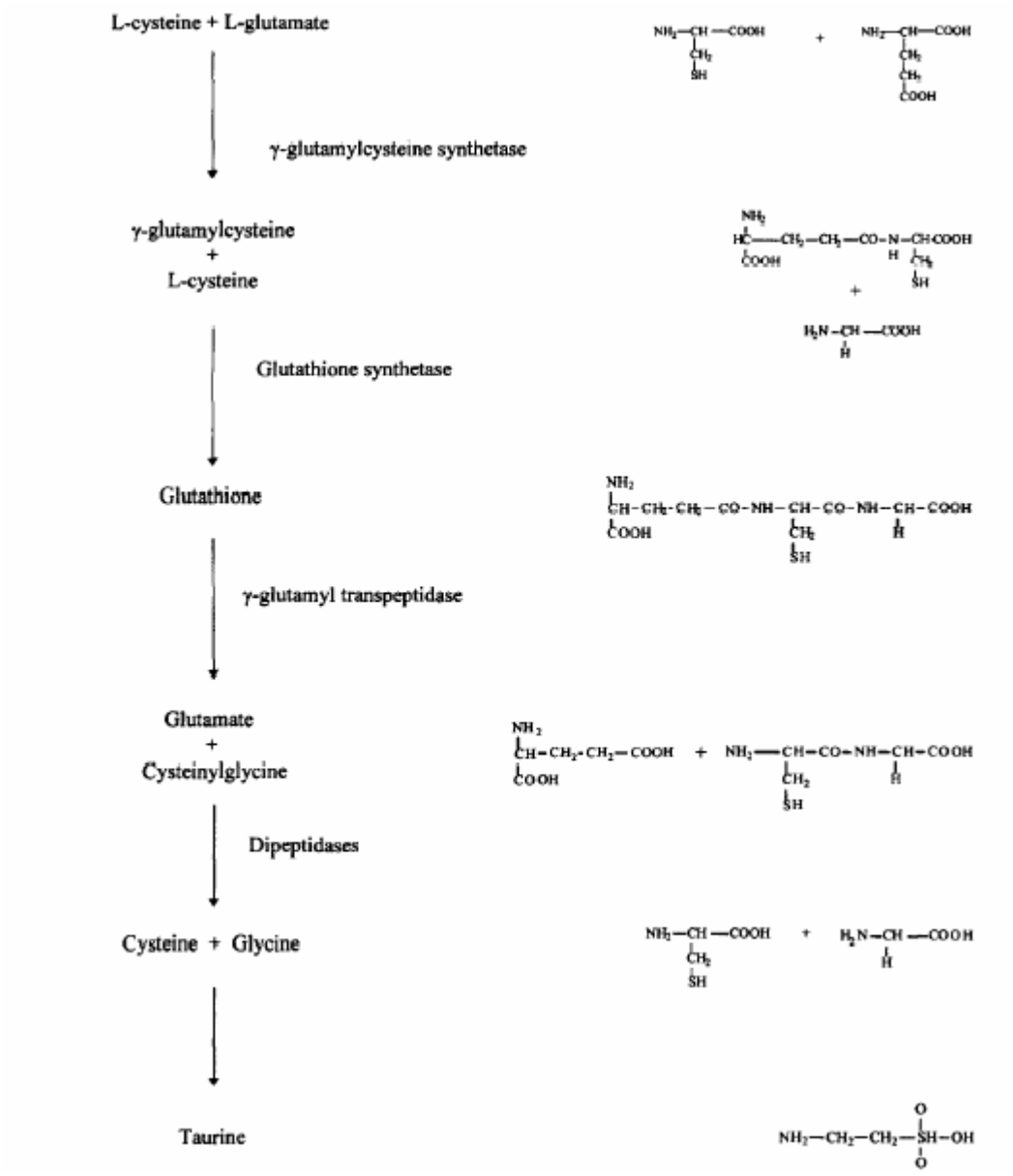
Monks et al., 1992). Αυτά τα οξειδωμένα παράγωγα σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της ασθένειας Parkinson, της καρδιακής απόφραξης και ορισμένων τύπων καρκίνου(Graham et al., 1978; Graham 1984, Monks et al., 1992, Terland et al., 1997, Cavalieri and Rogan, 2001). Επίσης, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην υπέρταση, την αθηρογένεση και τις καρδιακές παθήσεις (Touyz, 2000; Terland et al., 1997).

Επισης, μπορεί να μειώσει αρκετούς δείκτες του οξειδωτικού στρες, όπως τα πρωτεινικά καρβονύλια, οι υδροξυλιωμένες βάσεις του DNA και τον κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από οξειδωμένα παράγωγα των κατεχολαμινών (Graham et al., 1978, Graham 1984, Monks et al., 1992, Terland et al., 1997, Cavalieri and Rogan, 2001).

Η βιοσυνθετική πορεία της ταυρίνης καθορίζει την περαιτέρων «τύχη» σημαντικών αμινοξέων που περιέχουν θείο όπως και της γλουταθειόνης (Huxtable, 1992). Η ταυρίνη και η πρόδρομός της υποταυρίνη, είναι β-αμινοξέα που παράγονται είτε από τη μεθειονίνη μέσω βιοχημικών πορειών σούλφωσης είτε απευθείας από την κυστείνη (Malmezat T, et al.,1998) (Εικ.24).

Τα μόρια αυτά εμπλέκονται στους κυτταρικούς μηχανισμούς άμυνας έναντι στο οξειδωτικό στρες (Huxtable RJ., 1992). Ωστόσο, τα δεδομένα δείχνουν ότι η ταυρίνη δεν έχει στην πραγματικότητα αντιοξειδωτική δραστηριότητα (Aruoma I, 1988), αλλά η υποταυρίνη είναι αυτή που έχει την ικανότητα να δεσμεύει τις υδροξυλικές ρίζες ΟΗ και να αναχαιτίζει την υπεροξείδωση των λιπιδίων (Tadolini B, 1995). Παρόλα αυτά, in vivo μελέτες δείχνουν ότι τα συμπληρώματα ταυρίνης μειώνουν την υπεροξείδωση των λιπιδίων σε διαβητικές γάτες (You JS. & Chang KJ., 1998). Επίσης, προωθεί την αποτοξίνωση τοξικών ουσιών όπως είναι τα ρετινοειδή και οι περιβαλλοντικές τοξίνες, εφόσον εμπλέκεται στη φάση ΙΙ του αποτοξινωτικού μηχανισμού του ήπατος (σύζευξη μέσω αμινοξέων) και αποτελεί διεγέρτη της σούλφωσης της φάσης ΙΙ. Η ταυρίνη προστατεύει τις κυτταρικές μεμβράνες από καταστροφή, διεγείρει την απελευθέρωση ιντερλευκίνης-1 στα μακρόφαγα, και αυξάνει τη φαγοκυτταρική και βακτηριοκτόνο δραστηριότητα των ουδετερόφιλων.

Πολλές μελέτες έχουν διαπιστώσει επίσης ότι μπορεί να βοηθήσει στη θεραπεία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF), και τουλάχιστον σε μια έρευνα έχει επιβεβαιωθεί ότι μπορεί να είναι επίσης χρήσιμη στην οξεία ηπατίτιδα. Η ταυρίνη, τέλος, αυξάνει τα επίπεδα του νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνη και βοηθά στη ρύθμιση του νευρικού συστήματος.



Πηγή: Gat L. & Paul' J., 1999

Εικόνα 24: Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού της γλουταθειόνης κατά τον οποίο προκύπτει η ταυρίνη.

ΙΙΙ. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Τα συμπτώματα ανεπάρκειας της ταυρίνης περιλαμβάνουν: ανησυχία, επιληψία, υπερδραστηριότητα, και εξασθενισμένη εγκεφαλική λειτουργία. Χαμηλά επίπεδα κυστείνης και βιταμίνης Β6 στο αίμα μπορούν να προκαλέσουν ανεπάρκεια σε ταυρίνη.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Πρόσληψη 2g τρεις φορές ημερησίως.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει καθιερωθεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Αν και σπάνιο, η ταυρίνη μπορεί να προκαλέσει απώλεια μνήμης και κατάπτωση κεντρικού νευρικού συστήματος. Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική νόσο πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν πάρουν συμπληρώματα ταυρίνης.

6.2.18 ΘΡΕΟΝΙΝΗ

I. Γενική περιγραφή

Η θρεονίνη είναι ένα απαραίτητο αμινοξύ, που προσλαμβάνεται μέσω της διατροφής από τα φασόλια, τη ζύμη ζυθοποιίας, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά, τα ψάρια, τα όσπρια, το κρέας, τα καρύδια, τα θαλασσινά, τους σπόρους, τη σόγια, τον ορρό γάλακτος, και τα ολόκληρα σιτηρά. Όπως όλα τα αμινοξέα, η θρεονίνη είναι σημαντική για το σχηματισμό των πρωτεϊνών, εντούτοις απαιτείται ιδιαίτερα για την παραγωγή του σμάλτου των δοντιών, του κολλαγόνου, και της ελαστίνης. Η θρεονίνη βοηθά το μεταβολισμό του λίπους και αποτρέπει τη συγκέντρωση λίπους στο συκώτι και είναι επίσης χρήσιμο στις εντερικές διαταραχές, και τη δυσπεψία.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η θρεονίνη μπορεί να βοηθήσει στη σταθεροποιήση του σακχάρου του αίματος δεδομένου ότι μπορεί να μετατραπεί σε γλυκόζη στο συκώτι με τη λειτουργία της γλυκονεογένεσης. Άτομα που έχουν υποστεί εγκαύματα, τραύματα, ή έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση εμφανίζουν υψηλότερα από τα κανονικά επίπεδα θρεονίνης στα ούρα τους. Αυτό αποδεικνύει ότι το αμινοξύ αυτό απελευθερώνεται από τους ιστούς μετά από τραύμα. Πρόσφατη έρευνα απέδειξε ότι η αυξημένη πρόσληψη θρεονίνης κατά τη διάρκεια τέτοιων περιόδων μπορεί να συνδράμει στη διαδικασία ανάρρωσης.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Κανένα γνωστό.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Δεν έχει καθιερωθεί επίσημα (RDA) για τη θρεονίνη, εντούτοις οι προτεινόμενες δόσεις για θεραπευτικούς λόγους κυμαίνονται από 300 έως 1.200 mg την ημέρα.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει καθιερωθεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Καμία γνωστή. Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική νόσο πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πρίν πάρουν συμπληρώματα θρεονίνη.

6.2.19 ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗ

I. Γενική περιγραφή

Η τρυπτοφάνη είναι ένα απαραίτητο αμινοξύ, που προσλαμβάνεται μέσω της διατροφής από τις μπανάνες, τα φασόλια, τη ζύμη ζυθοποιίας, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά, τα ψάρια, τα όσπρια, το κρέας, το γάλα, τα καρύδια, τα φυστίκια, τα θαλασσινά, τη σόγια, τη γαλοπούλα, τον ορρό γάλακτος, τα ολόκληρα σιτηρά.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η τρυπτοφάνη απαιτείται για την παραγωγή της βιταμίνης Β3 (νιασίνη), η οποία είναι ζωτικής σημασίας για την παρασκευή σεροτονίνης από τον εγκέφαλο. Η τρυπτοφάνη διεγείρει επίσης την απελευθέρωση των αυξητικών ορμονών και βοηθά στην καταστολή της όρεξης.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Τα συμπτώματα ανεπάρκειας της τρυπτοφάνης περιλαμβάνουν: απάθεια, απώλεια χρώσης των τριχών, οίδημα, λήθαργο, ηπατική βλάβη, απώλεια μυών,

απώλεια λίπους, δερματικές αλλοιώσεις, αδυναμία, και καθυστερημένη ανάπτυξη των παιδιών.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Θεραπευτικές δόσεις κυμαίνονται από 1,5-6γρ. ανά ημέρα ανάλογα με τις ανάγκες.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει καθιερωθεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Οι ασθενείς που παίρνουν αναστολείς μονοαμίνης οξειδάσης (ΜΑΟ) πρέπει να είναι. Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική νόσο πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν πάρουν συμπληρώματα τρυπτοφάνης.

6.2.20 5-ΥΔΡΟΞΥ-ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗ

I. Γενική περιγραφή

Το σώμα χρησιμοποιεί την 5 υδροξυτρυπτοφάνη, για να παρασκευάσει το νευροδιαβιβαστή σεροτονίνη. Λόγω των επιδράσεων της στα επίπεδα σεροτονίνης, η 5-ΗΤ χρησιμοποιείται συχνά ως καταπραϋντικό.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Οι καταπραϋντικές επιδράσεις της 5ΗΤ είναι πολύ καλά τεκμηριωμένες. Μερικές μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι τα συμπληρώματα 5ΗΤ μπορεί να μειώσουν τη συχνότητα και τη δριμύτητα των ημικρανιών, εντούτοις η δράση της αυτή δεν έχει αποδειχθεί κλινικά. Πρόσφατα συμπεράσματα δείχνουν ακόμη ότι η 5ΗΤ μπορεί να ανακουφίσει τα συμπτώματα της ινομυαλγίας.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Μη εφαρμόσιμη.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 100 έως 200 mg 5HT τρείς φορές ημερησίως. Ωστόσο, μόλις αρχίσει να δρα η 5HT οι δόσεις συνήθως πρέπει να μειωθούν..

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει καθιερωθεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Η 5HT δεν πρέπει να χρησιμοποιείται παράλληλα με το φάρμακο καρβιντόπα κατά του parkinson, δεδομένου ότι μπορεί να προκαλέσει δερματικές αλλοιώσεις παρόμοιες με αυτές της σκληροδερμίας. Η 5HT δεν πρέπει να συνδυάζεται με φάρμακα που βελτιώνουν τα επίπεδα σεροτονίνης, και άλλα αντικαταθλιπτικά χάπια. Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική νόσο πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πρίν πάρουν συμπληρώματα 5- HTP.

Σημείωση: Δείτε Oxitriptan (ορμόνες & φαρμακολογικοί πράκτορες)

6.2.21 ΤΡΙΜΕΘΥΛΟΓΛΥΚΙΝΗ (TMG, BETAINE)

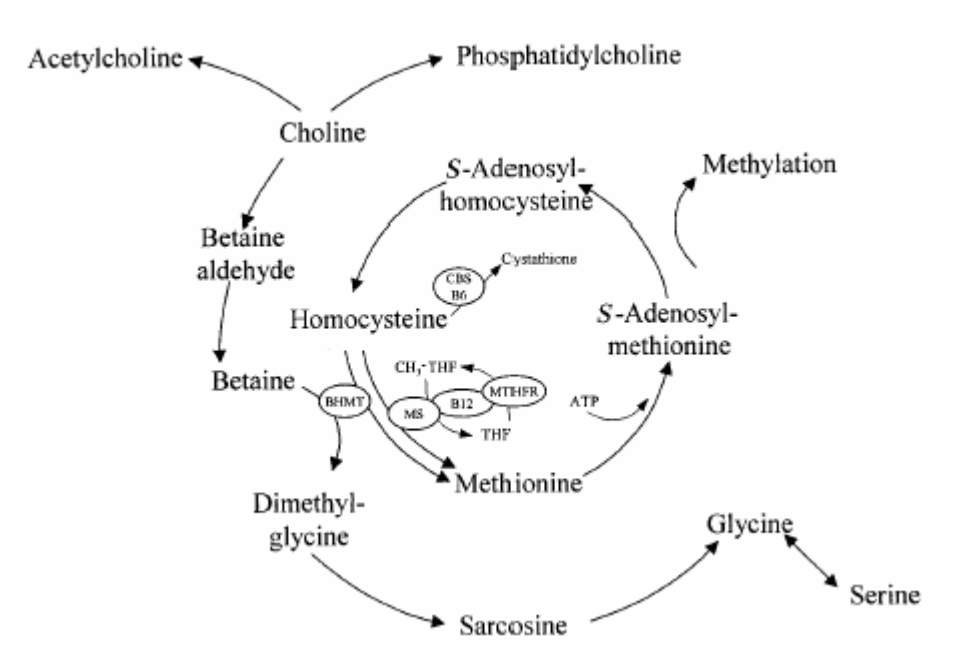
I. Γενική περιγραφή

Η TMG είναι μια φυσική ένωση που βρίσκεται σε μικρές ποσότητες σε μερικά φυτικά τρόφιμα (Sakamoto A., 2002, Koc H., 2002, Zeisel SH, 2003). Εντούτοις, οι άνθρωποι δεν απαιτείται να το προσλάβουν από τη διατροφή τους αφόσον το σώμα μπορεί να τον παρασκευάσει από άλλες θρεπτικές ουσίες.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η τριμεθυλογλυκίνη αποτελεί ένα συμπλήρωμα που χορηγεί μεθύλια παρέχοντας βοήθεια στη μεθυλίωση και μπορεί να βοηθήσει προστατεύοντας το κυτταρικό DNA από τη μετάλλαξη. Ακόμη βοηθά στη διατήρηση της υγείας του ήπατος ενισχύοντας τη διαδικασία αποτοξίνωσης του ήπατος διεγείροντας τη μεθυλίωση της φάσης II της αποτοξίνωσης. Από ζωικές μελέτες προκύπτει ότι οι ιδιότητα της ένωσης να δωρίζει μεθυλικές ομάδες μπορεί να βοηθήσει στην προστασία του ήπατος από χημική καταστροφή (Sugiyama K, 1986, Turpin P. A., 1985). Επίσης, χρησιμοποιείται κατά το σχηματισμό της καρνιτίνης (Odle J., 1996). Η τριμεθυλογλυκίνη προωθεί τη μετατροπή της ομοκυστείνης σε μεθειονίνη,

οδηγώντας συνεπώς σε χαμηλότερα επίπεδα ομοκυστείνης (Steenge GR, et al., 2003), υψηλά επίπεδα της οποίας έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιακών παθήσεων (Boers GH., 1994), καρδιακής προσβολής (O'Suilleabhain, P.E., 2004a), εμφράγματος (Parnetti, L., 1997), Alzheimer (Seshadri S, 2002), parkinson (Mattson, M.P., Shea, T.B., 2003), και οστεοπόρωσης (Εικ.25).



Πηγή: Stuart AS Craig, 2004

Εικόνα 25: Ο ρόλος του Betaine και η transμεθυλίωση κατά τον κύκλο της μεθειονίνης.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Κανένα γνωστό.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Δεν έχει καθιερωθεί ακόμα βέλτιστη θεραπευτική δόση για το TMG, εντούτοις ένας κατασκευαστής συστήνει δόσεις μεταξύ 375 και 1.000 mg ημερησίως. Αναφερθείτε στη συσκευασία.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχουν καθιερωθεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Καμία γνωστή. Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική νόσο πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν πάρουν συμπληρώματα TMG

6.2.22 ΤΥΡΟΣΙΝΗ

I. Γενική περιγραφή

Η τυροσίνη είναι ένα μη απαραίτητο αμινοξύ που βρίσκεται στα αμύγδαλα, το αβοκάντο, τις μπανάνες, τα φασόλια, τη ζύμη ζυθοποιίας, το τυρί, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά, τα ψάρια, τα όσπρια, το κρέας, το γάλα, τα καρύδια, τα φυστίκια, τις παστές ρέγγες, τα θαλασσινά, τους σπόρους σουσαμιού, τη σόγια, τον ορρό γάλακτος, και τα ολόκληρα σιτηρά.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η τυροσίνη είναι μια πρόδρομη ένωση για τους νευροδιαβιβαστές L-dopa, ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη, και επινεφρίνη. Λόγω της επίδρασής της στους νευροδιαβιβαστές, θεωρείται ότι μπορεί να ωφελήσει τους ασθενείς με parkinson, άνοια, κατάθλιψη, και άλλες διαραραχές της διάθεσης. Μια μελέτη του Αμερικανικού ναυτικού διαπίστωσε ότι το αμινοξύ τυροσίνη βοηθά την αύξηση της επαγρύπνησης σε όσους πάσχουν από στέρηση ύπνου. Τα κύτταρα του δέρματος χρησιμοποιούν τυροσίνη για να διαμορφώσουν τη μελανίνη, τη χρωστική ουσία που προστατεύει το δέρμα από τις καταστροφικές επιδράσεις του υπεριώδους φωτός. Οι θυρεοειδικές ορμόνες, που διαδραματίζουν πολλούς σημαντικούς ρόλους σε όλο το σώμα, περιέχουν ως τμήμα της δομής τους τυροσίνη. Στην πραγματικότητα, η τυροσίνη χρησιμοποιείται για την παραγωγή της ορμόνης θυροξίνης, που είναι σημαντική για τη ρύθμιση της ανάπτυξης και του μεταβολισμού, και απαιτείται για την υγεία του δέρματος και τη διατήρηση της διανοητικής υγείας. Τέλος, η τυροσίνη μπορεί να ωφελήσει όσους πάσχουν από PKU.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Τα σημάδια και τα συμπτώματα της ανεπάρκειας τυροσίνης, περιλαμβάνουν: η απάθεια, δυσαναλογίες ζάχαρης αίματος, κατάθλιψη, οίδημα, παχιά απώλεια, κούραση, lethargy, ζημία συκωτιού, απώλεια χρώσης στην τρίχα, χαμηλά επίπεδα

ορών ουσιαστικών πρωτεϊνών αίματος, αναταραχές διάθεσης, απώλεια μυών, τραύματα δερμάτων, επιβράδυνε την αύξηση των παιδιών, και την αδυναμία.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Η θεραπευτική δόση τυροσίνης κυμαίνεται από 7 έως 30 γρ. ημερησίως, ανάλογα με τις απαιτήσεις.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει καθιερωθεί μέγιστο ασφαλές επίπεδο για την τυροσίνη. Επιπλέον, δεν είναι γνωστό εάν η μακροχρόνιες, υψηλές δόσεις (δηλ. δόσεις πάνω από 1,000mg ημερησίως) είναι ασφαλείς. Για αυτόν τον λόγο, η μακροπρόθεσμη χρήση τυροσίνης σε οποιαδήποτε δόση πρέπει να ελέγχετε από γιατρό.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Τα συμπληρώματα τυροσίνης μπορεί να προκαλέσουν υπέρταση, υπόταση, και ημικρανίες σε ευαίσθητα άτομα. Όσοι είναι αλλεργικοί στα αυγά, το γάλα, και το σίτο, και εκείνοι που πάσχουν από ημικρανίες, φαινυλκετονουρία (PKU), μελάνωμα, και υπέρταση δεν πρέπει να λαμβάνουν τυροσίνη. Όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με αντικαταθλιπτικά της τάξης των αναστολέων της μονοάμινης οξειδάσης (MAOI), όπως είναι η isocarboxazid, το phenelzine, και το procarbazine ανασταλτικών παραγόντων οξειδάσεων μονοαμίνης, η τυροσίνη μπορεί να προκαλέσει δυνητικά επικίνδυνη υπέρταση. Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική νόσο πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πρίν πάρουν συμπληρώματα τυροσίνης.

6.3 ΜΕΤΑΛΛΑ

Σημαντικά θρεπτικά ιχνοστοιχεία. Τα ιχνοστοιχεία αποτελούνται από ένα μόνο είδος ατόμου. Τα μέταλλα είναι ανόργανα, δηλ., δεν περιέχουν άτομα άνθρακα όπως οι βιταμίνες και άλλες οργανικές ενώσεις.

6.3.1 ΒΟΡΙΟ

Ι. Γενική περιγραφή

Το βόριο αποτελεί ένα ελάχιστα μελετημένο μέταλλο που είναι φυσικό συστατικό των φρέσκων φρούτων και λαχανικών.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το βόριο βοηθά στη διατήρηση του ασβεστίου στα οστά και αποτρέπει την απώλεια ασβεστίου και μαγνησίου μέσω των ούρων. Βοηθά επίσης στη μεταλλοποίηση των οστών και ασκεί προληπτική δράση κατά της οστεοπόρωσης. Επιδημιολογικά στοιχεία αναφέρουν ότι το βόριο μπορεί να φανεί χρήσιμο στην πρόληψη της αρθρίτιδας. Υπάρχουν επίσης αποδείξεις που προτείνουν ότι το βόριο εμπλέκεται στο μεταβολισμό των οιστρογόνων και της τεστοστερόνης. Σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση αυξάνει τα επίπεδα των οιστρογόνων. Μελέτες που έχει πραγματοποιήσει το Υπουργείο Γεωργίας των Ηνωμένων Πολιτειών (USDA) κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι το βόριο αποτελεί σημαντική θρεπτική ουσία για την εγκεφαλική και ψυχολογική λειτουργία στους ανθρώπους.

ΙΙΙ. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Κανένα δεν αναγνωρίζεται επίσημα, παρόλα αυτά μερικές μελέτες έχουν συνδέσει την ανεπάρκεια βορίου με τον υπερθυρεοειδισμό.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

1- 3mg βορίου ημερησίως συνδυασμένο με ασβέστιο, μαγνήσιο, και όλα τα άλλα μεταλλεύματα. Δεν έχει καθιερωθεί RDA, εντούτοις στοιχεία που λαμβάνονται από ζωικές μελέτες προτείνουν ότι οι άνθρωποι χρειάζονται πιθανώς κατά προσέγγιση 1 mg του βορίου ημερησίως. Κατά συνέπεια, οι άνθρωποι που καταναλώνουν άφθονα φρούτα, λαχανικά, καρύδια και όσπρια, είναι απίθανο να χρειαστούν συμπληρώματα βορίου.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει καθιερωθεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι ημερήσια δόση 2,5 mg βορίου για διάστημα δύο μηνών, επιδείνωσαν τις εξάψεις και τη νυχτερινή εφίδρωση των συμμετεχόντων κατά 50%. Κατά συνέπεια, οι γυναίκες που πάσχουν από τέτοια εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα και λαμβάνουν συμπληρώματα βορίου θα πρέπει πιθανότατα να σταματήσουν τα συμπληρώματα βορίου για να διαπιστώσουν εάν βελτιώνονται τα συμπτώματά τους. Τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης έδειξαν ότι η λήψη 3mg βορίου ημερησίως προκαλεί αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων και της τεστοστερόνης. Αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων έχουν αναφερθεί επίσης σε γυναίκες που λαμβάνουν ημερήσιες δόσεις της τάξης των 2.5mg. Θεωρητικά, μια τέτοιου είδους αύξηση στα επίπεδα των οιστρογόνων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων καρκίνων. Για το λόγο αυτό ορισμένοι ειδικοί συστήνουν τον περιορισμό της λήψης συμπληρωμάτων βορίου στα 1mg ημερησίως.

VII. Διαλυτότητα

Υδατοδιαλυτό.

6.3.2 ΑΣΒΕΣΤΙΟ

I. Γενική περιγραφή

Το ασβέστιο είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση πολλών σωματικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένης της μετάδοσης των νευρικών ώσεων, της ρύθμισης της μυϊκής συστολής και διαστολής, της πήξη του αίματος, και ποικίλων μεταβολικών δραστηριοτήτων. Βρίσκεται στο γάλα, τον κρόκο των αυγών, τα ψάρια ή τις σαρδέλλες (που καταναλώνονται με τα κόκαλα), το γιαούρτι, τη σόγια, τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά (όπως το μπρόκολο και το κατσαρό λάχανο), τις ρίζες, τους βολβούς, τους σπόρους, τις σούπες που γίνονται από τα κόκαλα, τα αμύγδαλα, τα σύκα και τα φασόλια.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το ασβέστιο διατηρεί την ισορροπία οξέων και αλκαλίων στο σώμα και ομαλοποιεί τη συστολή και τη διαστολή των καρδιακών μυών. Το ασβέστιο παίζει δομικό ρόλο στα οστά και τα δόντια και προστατεύει από την οστεοπόρωση, τη

ραχίτιδα, και την οστεομαλακία. Βοηθά επίσης στη μείωση της υπέρτασης, της χοληστερόλης, και συνεισφέρει στην πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη βιταμίνη C μπορεί να βοηθήσει στην ανακούφιση των πόνων της πλάτης, τις εμμηνορροϊκές κράμπες και να βελτιώσει τον ύπνο (ένα φυσικό ηρεμιστικό). Το ασβέστιο μπορεί επίσης να βοηθήσει στην πρόληψη του καρκίνου, ιδιαίτερα του ορθού.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Νευρικοί σπασμοί, συσπάσεις του προσώπου, αίσθημα αδυναμίας στους μύες, κράμπες, ραχίτιδα, καθυστερημένη ανάπτυξη των παιδιών, οστεοπόρωση (πορώδη και εύθραυστα οστά), οστεομαλακία, ταχυπαλμία και αργός ρυθμός σφυγμού, μείωση ύψους, καρκίνος στο κόλον.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

1,000-1,500mg με μισή έως ίση δόση μαγνησίου. Μερικοί ερευνητές προτείνουν ότι οι γυναίκες στην εμμηνόπαυση έχουν ανάγκη από 1,500mg, με προσθήκη βορίου και μαγνησίου. Το RDA είναι 1,000mg ημερησίως για τους ενήλικες ηλικίας 19 έως 50, 1,200mg για τους ενήλικες ηλικίας 51 και πάνω και 1,200mg κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού. Το Ευρωπαϊκό RDA είναι 800mg ημερησίως.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Το μέγιστο ασφαλές επίπεδο για τα συμπληρώματα ασβεστίου είναι 1500mg (μακροπρόθεσμη χρήση) και 1900mg (βραχυπρόθεσμη χρήση). Δεν συνίσταται η λήψη πάνω από 1500mg σε μακροπρόθεσμη βάση.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Οι παρενέργειες συνδέονται μόνο με υπερβολικά υψηλές δόσεις και περιλαμβάνουν: δυσκοιλιότητα, διάρροια, ξηροστομία, πολυδιψία, συχνοουρία, επίμονους πονοκεφάλους, απώλεια όρεξης, μεταλλική γεύση, ναυτία, εμετός και ασυνήθιστη κόπωση. Προχωρημένα συμπτώματα υπερβολικής δόσης ασβεστίου είναι: πόνος μυών και οστών, αρρυθμίες, επίμονος κνησμός, έντονη υπνηλία και διανοητικές αλλαγές. Οι άνθρωποι που λαμβάνουν το διουρητικό θειαζίδη ή συμπληρώματα βιταμίνης D καθώς και εκείνοι που πάσχουν από ασθένειες των

νεφρών ή του θυρεοειδή πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν λάβουν συμπληρώματα ασβεστίου. *Σημείωση:* η σοβαρή μορφή τοξικότητας από ασβέστιο μπορεί να είναι μοιραία.

VII. Διαλυτότητα

Ευδιάλυτο σε διαλύτες όπως το οινόπνευμα και άλλα αραιά οξέα.

6.3.3 ΧΛΩΡΙΟ

I. Γενική περιγραφή

Το χλώριο λαμβάνεται από το επιτραπέζιο άλας (χλωριούχο νάτριο) και το υποκατάστατο του άλατος (χλωριούχο κάλιο).

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το χλώριο διεγείρει την παραγωγή υδροχλωρικού οξέος για την πέψη και διατηρεί την ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών. Το χλώριο έχει αποδειχθεί ότι βοηθά επίσης στη λειτουργία του ήπατος.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Δυσπεψία, απώλεια τριχών και δοντιών, εντούτοις η ανεπάρκεια χλωρίου είναι σπάνια μιας και παράγεται συνήθως σε επαρκή ποσότητα από το σώμα.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Δεν έχουν καθιερωθεί.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

RDA 750mg

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Δεν έχουν προσδιοριστεί.

VII. Διαλυτότητα

Υδατοδιαλυτό.

6.3.4 ΧΡΩΜΙΟ

Ι. Γενική περιγραφή

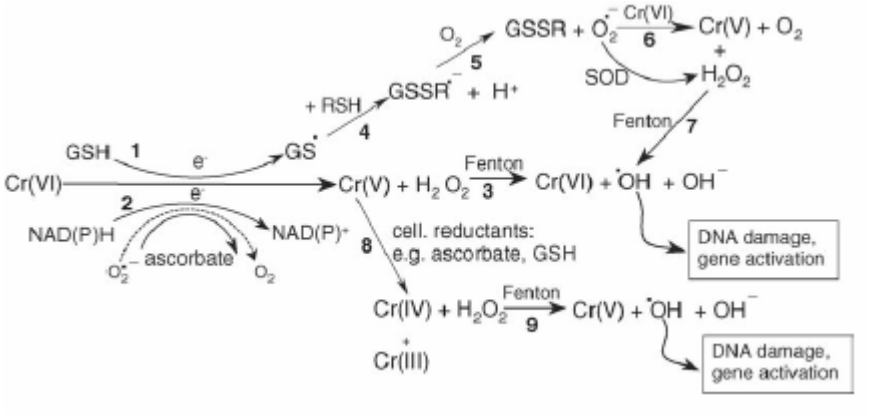
Το χρώμιο βοηθά ώστε η γλυκόζη να καθίσταται διαθέσιμη για ενέργεια. Είναι επίσης σημαντικό για το μεταβολισμό των αμινοξέων και των λιπών. Λαμβάνεται από τη μαγιά της ζυθοποιίας, το μαύρο πιπέρι, το κρέας (ειδικά συκώτι), το ψωμί ολικής αλέσεως και τα δημητριακά σίτου, το μπρόκολο, το τυρί, τα καρύδια, τα όσπρια, τα παντζάρια και τα μανιτάρια. Άτομα ηλικίας 55 ετών και άνω καθώς και εκείνοι που ασκούνται τακτικά μπορούν να ωφεληθούν από τη λήψη συμπληρωμάτων χρωμίου.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το χρώμιο είναι ένα απαραίτητο μεταλλικό ιχνοστοιχείο το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης. Συγκεκριμένα, βοηθά στη σταθεροποίηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και είναι επομένως αποτελεσματικό ενάντια στο διαβήτη και την υπογλυκαιμία. Επίσης μειώνει τα επίπεδα της «κακής» χοληστερόλης LDL, ενώ αυξάνει τα επίπεδα της «καλής» χοληστερόλης (HDL), και κατά συνέπεια το χρώμιο μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Έρευνες τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους προτείνουν ότι μια μορφή χρωμίου που καλείται πικολινικό χρώμιο αυξάνει την απώλεια λίπους και προωθεί την αύξηση του αδύναμου μυϊκού ιστού. Εντούτοις, άλλες μελέτες δεν ήταν σε θέση να υποστηρίξουν αυτά τα συμπεράσματα, και κατά συνέπεια η επίδραση του πικολινικού χρωμίου παραμένει αδιευκρίνιστη.

Παρόλα αυτά, το Cr(VI) σε υψηλές δόσεις είναι δυνητικά τοξικό και καρκινογόνο (A.D. Dayan, 2000, K.S. Kasprzak, 1995, M. Cieslak-Golonka, 1996). Μέσα στα κύτταρα το χρώμιο μπορεί να αντιδράσει, υπό την παρουσία αναγωγικών μέσων, με το DNA προκαλώντας ένα ευρύ αριθμό αλλοιώσεων στο DNA, όπως παράγωγα Cr-DNA, χιασματυπία του DNA, και οξειδωτική καταστροφή (M.Valko, et al., 2005). Υπό την παρουσία GSH, το χρώμιο ανάγεται μέσα στο κύτταρο από Cr(VI) σε Cr(V) (αντίδραση 1, Εικ.26) (Kasprzak K.S., 2002). Επιπρόσθετα πολλά άλλα αναγωγικά συστατικά μπορούν να ανάγουν το Cr(VI), όπως το ασκορβικό οξύ, το λιποικό οξύ, η κυστείνη και το NAD(P) (αντίδραση 2, Εικ.26) (Liu, K.J., 2001). Στη συνέχεια οι αναγωγικές αυτές χρωμίου, μέσω διαφόρων αντιδράσεων σχηματίζουν ισχυρές ελεύθερες ρίζες οι οποίες προκαλούν καταστροφή στο DNA (αντιδράσεις 3, 6, 7, 9,

Εικ.26). Τα παράγωγα Cr-DNA από πειραματικές μελέτες προκύπτει ότι είναι κυτταροτοξικά, γονιδιοτοξικά (Singh, J.D.L., 1998), μεταλλαξιογόνα (Zhitkovich A., 2005) και καρκινογενετικά (Kasprzak K.S., 1995).



Πηγή: M. Valko et al., 2006

Εικόνα 26: Οι βιολογικοί αναγωγείς του Cr και οι αντιδράσεις τους.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Καθυστέρηση στην ανάπτυξη, μειωμένη διάρκεια ζωής, αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και μια σειρά από συμπτώματα σχετικά με τα χαμηλά και υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, όπως ο διαβήτης και η υπογλυκαιμία.

IV. θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

200-400mcg GTF (παράγοντας ανεκτικότητας της γλυκόζης) λαμβανόμενο με άλλα μέταλλα. Το πολυνικοτινικό χρώμιο (συνδεόμενο με τη νιασίνη) και το πικολινικό χρώμιο (συνδεόμενο με το πικολινικό οξύ) αποτελούν φυσικές μορφές. Το RDA δεν έχει προσδιοριστεί για το χρώμιο, αν και η εθνική επιστημονική ακαδημία συστήνει ημερήσια δόση 50 με 200mcg. Η ευρωπαϊκή ένωση προτείνει 25mcg ημερησίως ως ασφαλή και αποτελεσματική δόση.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει προσδιοριστεί, αν και έχουν υπάρξει αναφορές τοξικότητας με δόσεις 1,000mcg και πάνω.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Κάποια συμπληρώματα χρωμίου περιέχουν μαγιά, η οποία μπορεί να παρέμβει στην επίδραση ορισμένων φαρμάκων. Οι διαβητικοί πρέπει να λαμβάνουν χρώμιο μόνο υπό ιατρική επίβλεψη. Τα συμπληρώματα χρωμίου δεν είναι κατάλληλα για έγκυες ή για επιληπτικούς.

VII. Διαλυτότητα

Αδιάλυτο στο νερό.

6.3.5 ΙΩΔΙΟ

I. Γενική περιγραφή

Το ιώδιο βρίσκεται στα φύκια, τα θαλασσινά, το ιωδιωμένο άλας και το άλας της θάλασσας, τα αυγά, το σκόρδο, το κάρδαμο. Χρησιμοποιείται συνήθως ως τοπικό αντισηπτικό. Οι χορτοφάγοι και άτομα που δεν τρώνε γαλακτοκομικά προϊόντα ή ψάρια μπορούν να ωφεληθούν από τη λήψη ιωδίου.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το ιώδιο διεγείρει την παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών θυροξίνη και τριιωδοθυρονίνη, οι οποίες ρυθμίζουν το μεταβολικό ρυθμό. Το ιχνοστοιχείο αυτό είναι επίσης παρόν σε περισσότερα από εκατό ενζυμικά συστήματα όπως είναι αυτά που συμμετέχουν στην παραγωγή ενέργειας, τη νευρική λειτουργία και την ανάπτυξη του δέρματος και της τρίχας. Το ιώδιο προάγει την μετατροπή του σωματικού λίπους σε ενέργεια, και με αυτό τον τρόπο ρυθμίζει το βασικό μεταβολικό ρυθμό. Προστατεύει επίσης από τις τοξικές επιδράσεις των ραδιενεργών υλικών. Τέλος, το ιώδιο έχει τη δυνατότητα να ανακουφίσει από τον πόνο και το άλγος που συνδέονται με την ινοκυστική ασθένεια των μαστών.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Βρογχοκήλη, υποθυρεοειδισμός, φτωχή κυκλοφορία και χαμηλή ζωτικότητα, ξηρότητα, κρύα χέρια και πόδια, παχυσαρκία, κρετινισμός (χαρακτηρίζεται από φυσιολογική και διανοητική καθυστέρηση σε παιδιά γεννημένα από μητέρες με ανεπάρκεια σε ιώδιο), απώλεια ακοής.

IV. θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Με τη χρήση του ιωδιωμένου άλατος, τα συμπληρώματα ιωδίου δεν συστήνονται για τους περισσότερους ανθρώπους. Το RDA είναι 150mcg. Το υγρό ιώδιο για ιατρική χρήση (ως τοπικό αντισηπτικό για τις πληγές) δεν πρέπει να ληφθεί από το στόμα.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Τα συμπληρώματα ιωδίου είναι συνήθως απαραίτητα μόνο ύστερα από ιατρική συμβουλή. Ανώτερο ασφαλές επίπεδο: 500mcg (μακροπρόθεσμη χρήση) 700mcg (βραχυπρόθεσμη χρήση).

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Καμία εάν λαμβάνεται όπως συνίσταται. Οι άνθρωποι που παίρνουν φάρμακα λιθίου και αντιθυρεοειδικά φάρμακα δεν πρέπει να παίρνουν συμπλήρωμα ιωδίου πριν συμβουλευτούν τον γιατρό τους.

VII. Διαλυτότητα

Ελαφρώς διαλυτό στο νερό, διαλυτό σε πολλούς άλλους διαλύτες, όπως για παράδειγμα στο οινόπνευμα.

6.3.6 ΧΑΛΚΟΣ

I. Γενική περιγραφή

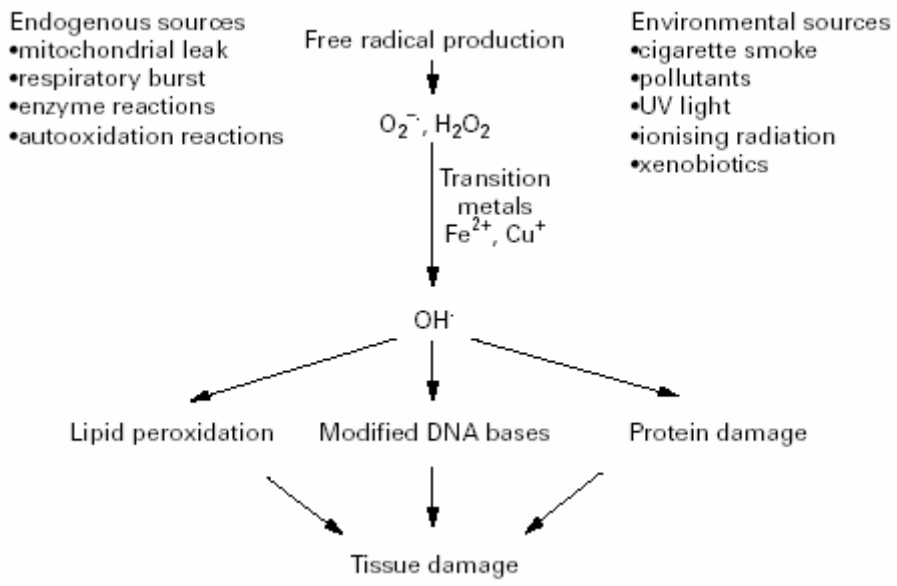
Ο χαλκός βρίσκεται στα καρύδια, τα ζωικά όργανα, τα θαλασσινά, τα μανιτάρια, τη σοκολάτα, και τα όσπρια. Απαιτείται για το σχηματισμό των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη, τη νευρική λειτουργία και την απελευθέρωση της ενέργειας. Αποθηκεύεται στο συκώτι.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Όταν συνοδεύεται από σίδηρο και πρωτεϊνικό χαλκό είναι σε θέση να σχηματίσει αιμογλοβίνη που είναι απαραίτητη για τη μεταφορά του οξυγόνου στο σώμα. Σχηματίζει τη μελανίνη (χρωστική ουσία του δέρματος και των τριχών) και βοηθά στη διαμόρφωση των συνδετικών ιστών όπως είναι το κολλαγόνο και η ελαστίνη. Ο χαλκός έχει επίσης τη δυνατότητα να συντελέσει στη μείωση της χοληστερόλης, βοηθά στην πρόληψη ταγγίσματος των λιπαρών οξέων και διατηρεί την κυτταρική δομή. Ακόμη, μπορεί να βοηθήσει ως αντιφλεγμονώδες ενάντια της αρθρίτιδας.

Ο χαλκός αποτελεί συστατικό πολλών αντιοξειδωτικών ενζύμων με κυριότερο την υπεροξειδική δισμουτάση, η οποία καταλύει την αντίδραση των υπεροξειδικών ανιόντων προς οξυγόνο και νερό (Mates J.M., et al., 1999). Τουλάχιστον μια μελέτη έχει υποδείξει ότι τα συμπληρώματα χαλκού αυξάνουν τα επίπεδα του αντιοξειδωτικού ενζύμου υπεροξειδάση της δισμουτάσης (SOD). Μια πρόσφατη έρευνα συνέδεσε την ανεπάρκεια χαλκού με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου στο κόλον (Coates R.J., et al., 1989, Wu T.J., et al., 2004).

Τέλος, ως μέταλλο το οποίο προσδένεται σε πρωτείνες, προωθεί το σχηματισμό υδροξυλικών ιόντων τα οποία προκαλούν καταστροφή στα βασικά βιολογικά μακρομόρια (Εικ.27).



Πηγή: Young I S., 2001.

Εικόνα 27: Οι κυριότερες πηγές ελευθέρων ριζών και η καταστροφή που επιφέρουν στα βιολογικά μόρια.

Η διαιτητική έλλειψη αυτού του μετάλλου μειώνει αξιοσημείωτα τη δραστηριότητα της Cu,Zn-SOD, οδηγώντας σε υπεροξείδωση των λιπιδίων και σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία (Aruoma OI., 1998)

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Αναιμία, απώλεια τριχών, απώλεια γεύσης, γενική αδυναμία, εύθραυστα οστά, χρόνια ή επαναλαμβανόμενη διάρροια, αποχρωματισμός των τριχών, μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων που οδηγεί σε μειωμένη αντίσταση στη μόλυνση, καθυστερημένη ανάπτυξη, κατακράτηση υγρών, οξυθυμία, υψηλή χοληστερόλη, ανάπτυξη ισχαιμικών καρδιακών παθήσεων, ανωμαλίες κατά τη γέννηση, αποβολή και ατέλειες του νευρικού σωλήνα. Η λήψη αντιόξινων προκαλεί ανεπάρκεια χαλκού.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

2- 3mg να λαμβάνονται με ψευδάργυρο σε αναλογία 10:1 ή 15:1 (ψευδάργυρος: χαλκός). Το RDA είναι 2mg.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

5 mg (μακροπρόθεσμη λήψη), 8 mg (βραχυπρόθεσμη λήψη). Δόσεις 10mg και άνω μπορεί να προκαλέσουν στομαχικούς πόνους, ναυτία, μυϊκούς πόνους, και άλλες παρενέργειες. Ο χαλκός είναι τοξικός και εξαιρετικά υψηλές δόσεις μπορεί να είναι θανατηφόρες.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Καμία γνωστή εκτός από αυτές σε περίπτωση υπερβολικής δόσης.

VII. Διαλυτότητα

Αδιάλυτος στο νερό.

6.3.7 ΦΘΟΡΙΟ

I. Γενική περιγραφή

Το φθόριο προστίθεται στο πόσιμο νερό και τις οδοντόπαστες προς αποτροπή της οδοντικής τερηδόνας.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το φθόριο είναι απαραίτητο για το σχηματισμό των οστών και των δοντιών και μπορεί να προστατεύσει από την οστεοπόρωση.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Κανένα

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Δεν έχει καθιερωθεί RDA.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Να μην λαμβάνεται επιπρόσθετο φθόριο.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Οι παρενέργειες είναι μόνο εμφανείς στην υπερβολική δόση φθορίου.

VII. Διαλυτότητα

Τα άλατα του φθορίου είναι υδατοδιαλυτά.

6.3.8 ΣΙΔΗΡΟΣ

I. Γενική περιγραφή

Βρίσκεται στο συκώτι, την καρδιά, τα νεφρά, τα οστρακόδερμα, τα ξηρά φασόλια, τα φρούτα, τα καρύδια, τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, τα ολόκληρα σιτηρά, τις μελάσες.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Ο σίδηρος είναι ουσιώδης για το σχηματισμό της αιμογλοβίνης, που βρίσκεται στα ερυθροκύτταρα, και της μυογλοβίνης, που είναι ένα μόριο που μεταφέρει οξυγόνο στους μυς. Η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου είναι δυνατό να θεραπεύσει και να αποτρέψει την ανεπάρκεια σίδηρου (αναιμία), καθώς επίσης και να διεγείρει ανοσοποιητικό σύστημα. Ο σίδηρος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη βελτίωση της μυϊκής και αθλητικής απόδοσης και αποτρέπει την κούραση. Στα άτομα που μπορεί

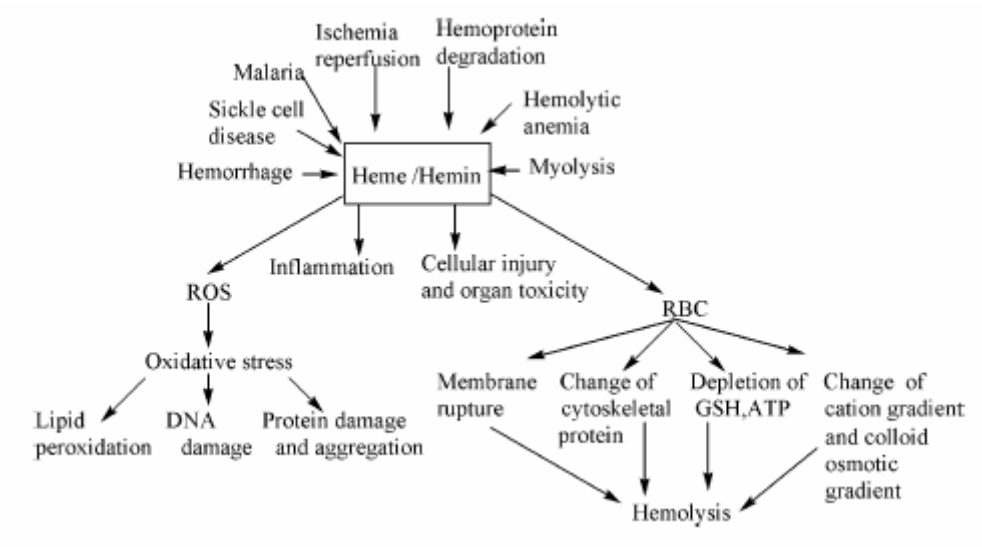
να ωφεληθούν από τα συμπληρώματα σιδήρου περιλαμβάνονται οι χορτοφάγοι, οι αθλητές, εκείνοι που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε χειρουργική επέμβαση, και οι γυναίκες που είναι σε ηλικία τεκνοποίησης.

Ο σίδηρος μαζί με το χαλκό, είναι τα σημαντικότερα μεταβατικά μέταλλα για τον ανθρώπινο οργανισμό. Τα ιχνοστοιχεία αυτά παίζουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή υδροξυλικών ριζών, μέσω της αντίδρασης Fenton (Lesko et al., 1980). Οι ελεύθερες ρίζες που προκύπτουν από το σίδηρο, ενοχοποιούνται για την παθογένεση πολλών αγγειακών και αλλων ασθενειών. Μια πλούσια πηγή οξειδωαναγωγικά ενεργού σιδήρου είναι η αίμη που απελευθερώνεται από ενδοκυττάριες πρωτείνες που περιέχουν αίμη. Η ελεύθερη αίμη προκαλεί καταστροφή στα λιπίδια (Letarte et al., 1993; Wagener et al., 1997; Balla et al., 2000; Lavrovsky et al., 2000), τα νουκλεοτίδια (Rahman et al., 1997) και τις πρωτείνες (Mueller and Aft, 1984) μεσω της παραγωγής ελευθέρων ριζών (Εικ.28)

Ακόμη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα του οργανισμού. Συγκεκριμένα, αποτελεί λειτουργικό συστατικό της καταλάσης η οποία αποτοξινώνει τον οργανισμό από το H_2O_2 μετατρέποντάς το σε οξυγόνο και νερό, μέσω αντίδρασης που πραγματοποιείται σε δύο στάδια:

Καταλάση-Fe(III) + H_2O_2 → σύμπλοκο I

Σύμπλοκο I + H_2O_2 → Καταλάση-Fe(III) + H_2O + O_2



Πηγή: S. Kumar, U., 2005.

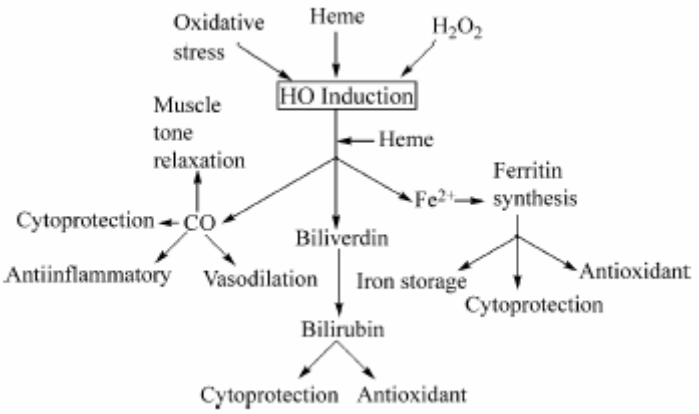
Εικόνα 28: Τοξικές επιδράσεις της ελεύθερης αίμης.

Επιπρόσθετα, οι πρωτεΐνες που είναι συνδεδεμένες με σίδηρο όπως η φερριτίνη, η τρανσφερρίνη, και η λακτοφερρίνη δρουν ως κρίσιμης σημασίας συστατικά για το αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα, δεσμεύοντας το σίδηρο, έτσι ώστε να μην έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει το σχηματισμό υδροξυλικών ριζών. Η σημαντικότερη πρωτείνη που έχει δεσμευμένο χαλκό, η καελουροπλασμίνη, λειτουργεί επίσης ως αντιοξειδωτικό ένζυμο, καταλύοντας την αντίδραση του δισθενή σιδήρου:

$$4Fe(II) + O_2 + 4H^+ \rightarrow 4Fe(III) + 2H_2O$$

Η δισθενής μορφή του σιδήρου, είναι αυτή που οδηγεί στην αντίδραση Fenton. Η ταχύτατη οξείδωση της μορφής αυτής συνεπώς, στην λιγότερο αντιδρώντα μορφή του τρισθενή σιδήρου αποτελεί μια αντιοξειδωτική δραστηριότητα.

Τέλος, η φερριτίνη δεσμεύει τον ελεύθερο σίδηρο προστατεύοντας τα κύτταρα από τις δυσμενείς επιδράσεις του ελεύθερο σιδήρου (Εικ.29) (Eisenstein, R.S., et al.,1991).



Πηγή: S. Kumar, U., 2005

Εικόνα 29: Φυσιολογικός ρόλος των παραγώγων της οξυγενάσης της αίμης (κύριος αποτοξινωτικός μηχανισμός του οργανισμού από την ελεύθερη αίμη).

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Αναιμία (ωχρότητα, αδυναμία, επίμονη κόπωση, πονοκέφαλοι), μικρά παιδιά παρουσιάζεται μειωμένος συντονισμός κινήσεων, μειωμένη διάρκεια προσοχής και μνήμης, μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά εμφανίζουν φτωχή ικανότητα εκμάθησης,

ανάγνωσης και επίλυσης προβλημάτων, μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος με μειωμένη δυνατότητα παραγωγής λευκοκυττάρων για την καταπολέμηση των μολύνσεων.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Το RDA είναι 10mg για τους άνδρες, 18mg για τις γυναίκες. Ειδικοί συστήνουν την κατανάλωση τροφίμων ή ποτών πλούσιων σε βιταμίνη C, όπως είναι ο χυμός από πορτοκάλι, ταυτόχρονα με τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου δεδομένου ότι η βιταμίνη C βελτιώνει την απορρόφηση σιδήρου. Να μην χρησιμοποιείται ο ανόργανος σίδηρος (σιδηρούχο θειικό άλας) ως συμπλήρωμα δεδομένου ότι καταστρέφει τη βιταμίνη E, και αντί αυτού να προτιμάται ο οργανικός σίδηρος (σιδηρούχο fumarate, σιδηρούχο κιτρικό άλας ή σιδηρούχο gluconate).

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Το μέγιστο ασφαλές επίπεδο για το σίδηρο είναι 15mg για μακροπρόθεσμη χρήση και 80mg για βραχυπρόθεσμη χρήση.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Ο σίδηρος μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες όπως κοιλιακό πόνο, διάρροια, ναυτία, και εμετό. Να μην λαμβάνονται συμπληρώματα σιδήρου χωρίς την ύπαρξη εργαστηριακής διάγνωσης αναιμίας. Τα αυξημένα επίπεδα σιδήρου ή φερριτίνης στο αίμα θεωρείται ότι αυξάνουν την καταστροφική δράση των ελευθέρων ριζών, και έχουν συνδεθεί επίσης με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο, διαβήτη, καρδιακή προσβολή, μόλυνση, ερυθηματώδη λύκο (SLE), και ασθένεια του Huntington. Η υπερβολική δόση σιδήρου είναι επικίνδυνη.

VII. Διαλυτότητα

Αδιάλυτος στο νερό.

6.3.9 ΜΑΓΝΗΣΙΟ

I. Γενική περιγραφή

Το μαγνήσιο είναι παρόν στη χλωροφύλλη όλων των πράσινων φυτών. Οι κύριες πηγές είναι τα ανεπεξέργαστα δημητριακά, τα σύκα, τα λεμόνια, τα

γκρέιπφρουτ, τα μήλα, τα φυλλώδη πράσινα λαχανικά, τα φιστίκια, και το ψωμί ολικής αλέσεως. Το μαγνήσιο αποθηκεύεται σε όλο το σώμα και απαιτείται για το σχηματισμό των ενζύμων που απελευθερώνουν την ενέργεια από τα τρόφιμα.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το μαγνήσιο είναι ζωτικής σημασίας, δεδομένου ότι διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Χρησιμοποιείται επίσης κατά την παραγωγή της κυτταρικής ενέργειας και τη δημιουργία των πρωτεϊνών. Ακόμη, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο για το νευρικό σύστημα, τη συστολή των μυών, το σχηματισμό υγιών οστών και δοντιών, βοηθά στην προστασία έναντι των καρδιαγγειακών παθήσεων και μειώνει την υπέρταση. Επειδή το μαγνήσιο εμπλέκεται σε εκατοντάδες ενζυμικές αντιδράσεις, η ανεπάρκειά του μπορεί να έχει επιπτώσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα. Η ικανότητα των ανοσοκυττάρων να προσκολλώνται σε άλλες ουσίες απαιτεί μαγνήσιο. Μερικές μελέτες έχουν προτείνει ότι το μαγνήσιο μπορεί να είναι χρήσιμο στην πρόληψη του διαβήτη τύπου ΙΙ και των επιπλοκών του, ελαχιστοποιούν τη δριμύτητα των ασθματικών κρίσεων και μειώνουν τα συμπτώματα του PMS. Τα συμπληρώματα μαγνησίου είναι σημαντικά για όσους λαμβάνουν διουρητικά. Οι αλκοολικοί και άτομα με οστεοπόρωση μπορούν επίσης να ωφεληθούν από τη λήψη των συμπληρωμάτων του μετάλλου αυτού.

ΙΙΙ. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Απάθεια, κατάθλιψη, αντιληπτικές διαταραχές, σύγχυση, αποπροσανατολισμός, ίλιγγος, μυϊκή αδυναμία, υπερβολική ευερεθιστότητα του νευρικού συστήματος που μπορεί να οδηγήσει στους σπασμούς ή κράμπες, αϋπνία, ευαισθησία στο θόρυβο, οξυθυμία, φτωχή μνήμη, τρόμος ή σπασμοί.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Το RDA του μαγνησίου είναι 400 mg ημερησίως για άτομα ηλικίας 19 έως 30, 420mg ημερησίως για άτομα ηλικίας 31 έως 70. Για τις γυναίκες, το RDA είναι 310mg ημερησίως για τις ηλικίες 19 έως 30, και 320mg για τις ηλικίες 31 έως 70. Το ευρωπαϊκό RDA είναι 300mg.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Το συμπληρωματικό μαγνήσιο είναι συνήθως μόνο απαραίτητο ύστερα από ιατρική συμβουλή. Το μέγιστο ασφαλές επίπεδο είναι 400mg.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Οι άνθρωποι με ασθένεια στα νεφρά ή καρδιακές παθήσεις πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν λάβουν συμπληρωματικό μαγνήσιο.

VII. Διαλυτότητα

Αδιάλυτο στο νερό.

6.3.10 ΜΑΓΓΑΝΙΟ

I. Γενική περιγραφή

Το μαγγάνιο βρίσκεται στα σιτηρά, το πίτουρο, τα μπιζέλια, τα καρύδια, τα φυλλώδη πράσινα λαχανικά, τα παντζάρια, τους κρόκους των αυγών, τις μπανάνες, το συκώτι, τα ζωικά όργανα, και το γάλα.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το μαγγάνιο απαιτείται για την έναρξη ενζυμικών αντιδράσεων ζωτικής σημασίας και τη σωστή ανάπτυξη των οστών καθώς επίσης και τη σύνθεση των μυκοπολυσακχαριδίων. Ακόμη, είναι χρήσιμο στην οστεοαρθρίτιδα. Το πάγκρεας χρειάζεται το μαγγάνιο προκειμένου να λειτουργήσει κανονικά, και απαιτείται επίσης για το φυσιολογικό μεταβολισμό των υδατανθράκων. Παίζει ακόμη σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό της θυροξίνης, ορμόνης που εκκρίνεται από το θυρεοειδή αδένα.

Είναι επίσης ουσιώδες για το σχηματισμό ορισμένων ενζύμων, ένα από τα οποία είναι η δισμουτάση των υπεροξειδίων, ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό που εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες. Η μιτοχονδριακή Mn-SOD, περιέχει ένα άτομο μαγγανίου ανά υπομονάδα (Mates J.M., et al., 1999). Πιστεύεται ότι αυτό το ισχυρό αντιοξειδωτικό ένζυμο παρέχει αντικαρκινική δραστηριότητα (Behrend L.., et al., 2003).

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Απώλεια βάρους, δερματίτιδα, ναυτία, αργή ανάπτυξη και αλλαγές στο χρώμα των τριχών, χαμηλή χοληστερόλη, διαταραχή στο μεταβολισμό και την ανοχή της γλυκόζης, ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να προκαλέσει επιληψία στο παιδί, myasthenia gravis.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

5- 10mg σε συνδυασμό με άλλα μέταλλα. Δεν έχει προσδιοριστεί RDA, εντούτοις συνίσταται 1.8mg για τις γυναίκες και 2.3mg για τους άνδρες.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Το μέγιστο ασφαλές επίπεδο είναι 11mg ημερησίως (σημείωση: το επίπεδο αυτό αφορά την συνολική πρόσληψη από τα τρόφιμα, το νερό και τα διαιτητικά συμπληρώματα – όχι μόνο από τα διατροφικά συμπληρώματα). Η δόση αυτή είναι βασισμένη σε μια πρόσφατη μελέτη, όπου δεν παρουσιάστηκαν παρενέργειες κατά τη διάρκεια μιας εκτεταμένης περιόδου κατανάλωσης 11mg ημερησίως. Μια δόση 15mg ημερησίως βρέθηκε ότι προκαλεί την εμφάνιση συμπτωμάτων της ασθένειας του Parkinson. Σύμφωνα με το National Research Council η ασφαλής και επαρκής ημερήσια δόση είναι 2,5 mg.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Υπερβολική ποσότητα μαγγανίου είναι γνωστό ότι προκαλεί διαταραχές στο νευρικό σύστημα. Το στοιχείο είναι νευροτοξικό και μπορεί να προκαλέσει Parkinson. Ασθενείς με κίρρωση ήπατος, χολόσταση και διαβήτη πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν λάβουν συμπληρώματα μαγγανίου.

VII. Διαλυτότητα

Τα άλατα μαγγανίου είναι υδατοδιαλυτά.

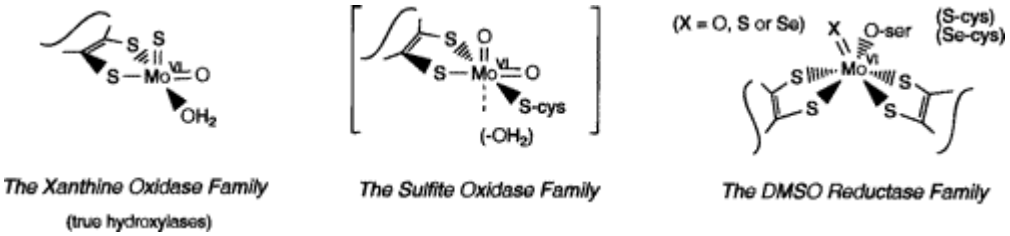
6.3.11 ΜΟΛΥΒΔΑΙΝΙΟ

I. Γενική περιγραφή

Το μολυβδαίνιο λαμβάνεται από τα ζωικά όργανα (συκώτι, νεφρά), το γάλα, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα όσπρια, τα σιτηρά, και τα φυλλώδη πράσινα λαχανικά.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το μολυβδαίνιο είναι ένα μέταλλο που απαιτείται από όλους τους ευκαρυωτικούς και προκαρυωτικούς οργανισμούς. Είναι παρόν σε περίπου πενήντα οξειδωαναγωγικά ένζυμα που χωρίζονται σε τρείς μεγάλες οικογένειες (Sigel, A., et al., 2002, Tunney, J.M., 2004) (Εικ.30). Το μέταλλο αυτό απαιτείται για τη δράση διάφορων ενζύμων στο σώμα και είναι ένα ζωτικής σημασίας συστατικό του ενζύμου που είναι αρμόδιο για τη χρησιμοποίηση του σιδήρου. Το μολυβδαίνιο μπορεί να αποτρέψει την αναιμία και είναι σε θέση να αποτοξινώσει δυνητικά επικίνδυνες ουσίες. Μπορεί να δράσει ως αντιοξειδωτικό και προστατεύει τα δόντια. Βοηθά επίσης στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπών. Μέλη της οικογένειας των ενζύμων της διμεθυλο σουλφιδικής ρεδουκτάσης και σουλφιδικής οξειδάσης καταλύουν αντιδράσεις κλειδία για την αφομοίωση του αζώτου, τον καταβολισμό των αμινοξέων, την αποτοξίνωση και την αναπνοή. Μέλη της οικογένειας της οξειδάσης της ξανθίνης (Μο υδροξυλάσες) είναι υπεύθυνες για αντιδράσεις κατά τον μετταβολισμό των πουρινών, τη σύνθεση ορμονών και ρετινοικών οξέων, το μεταβολισμό των φαρμάκων, την ενεργοποίηση φαρμάκων, την αποτοξίνωση και την ανταπόκριση στο οξειδωτικό στρες. Έλλειψη ή δυσλειτουργία αυτών των ενζύμων οδηγεί σε ασθένειες συνδεόμενες με την οξειδωτική καταστροφή, όπως η αρθρίτιδα, η αθηροσκλήρωση, και νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως οι ασθένειες του Alzheimer και του Parkinson (Pilato, R. S., 1999, Young, C. G., 2005, Dobbek, H., 2002).



Πηγή: Russ Hille, 1996.

Εικόνα 30: Οι κυριότερες οικογένειες των ενζύμων που περιέχουν μολυβδαίνιο.

ΙΙΙ. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Η ανεπάρκεια μολυβδαινίου συνδέεται με τον καρκίνο του οισοφάγου. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η εμφάνιση καρκίνου του οισοφάγου είναι

σημαντικά υψηλότερη από το φυσιολογικό σε ανθρώπους που ζουν σε περιοχές όπου το έδαφος παρουσιάζει ανεπάρκεια σε μολυβδαίνιο.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Η βέλτιστη πρόσληψη είναι ακόμα αβέβαιη και συνεπώς, δεν έχει προσδιοριστεί RDA. Σύμφωνα με το US Food and Nutrition Board, η ημερήσια πρόσληψη 75-250mcg είναι ασφαλής και επαρκής για τους ενήλικες.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Το μέγιστο ασφαλές επίπεδο για μακροπρόθεσμη λήψη είναι 200mcg. Καμία παρενέργεια δεν παρατηρήθηκε με συμπληρώματα 10,000mcg για μικρές χρονικές περιόδους.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Το μολυβδαίνιο συνήθως προκαλεί παρενέργειες μόνο όταν ληφθεί σε υπερβολικές δόσεις. Υπερβολική λήψη μολυβδαινίου μπορεί να εμποδίσει τη δράση ορισμένων ενζύμων.

VII. Διαλυτότητα

Αδιάλυτο στο νερό.

6.3.12 ΦΩΣΦΟΡΟΣ

I. Γενική περιγραφή

Ο φώσφορος βρίσκεται ουσιαστικά σε όλους τους τύπους τροφίμων, ειδικά σε τρόφιμα πλούσια σε πρωτεΐνες όπως το κρέας, τα ψάρια, τα πουλερικά, τα αυγά, το γάλα, το τυρί, τα καρύδια, τα όσπρια και τα δημητριακά. Πολλά επεξεργασμένα τρόφιμα και μη αλκοολούχα ποτά που συντηρούνται με φωσφορικά άλατα έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην ισορροπία ασβεστίου-φωσφόρου στο σώμα.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Ο φώσφορος είναι ουσιαστικός για τη μεταλλοποίηση των οστών και για την φυσιολογική δομή των οστών και των δοντιών. Μπορεί να βοηθήσει στη μυϊκή

κόπωση και συμμετέχει στην κυτταρική δραστηριότητα. Οι μελέτες έχουν δείξει ότι ο φώσφορος είναι σημαντικός για την ομαλότητα των καρδιακών παλμών και απαιτείται επίσης για τη μεταφορά των νευρικών ώσεων. Ο φώσφορος βοηθά ακόμη στη φυσιολογική ανάπτυξη σώματος και στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Η ανεπάρκεια φωσφόρου μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία, αναιμία και αυξημένη ευαισθησία σε μολύνσεις. Μια τυπική διατροφή καθιστά την ανεπάρκεια φωσφόρου σπάνια στις Ηνωμένες Πολιτείες. Όσοι πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια ή γαστρεντερικές ασθένειες μπορεί να παρουσιάσουν σοβαρή ανεπάρκεια. Οι αλκοολικοί και όσοι λαμβάνουν αντιόξινα μπορεί να παρουσιάσουν έλλειψη φωσφόρου.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Δεν απαιτούνται συμπληρώματα εφόσον μέσω της διατροφής παρέχονται ικανοποιητικά ποσά. Το RDA είναι 800-1,200mg για τους ενήλικες. Το Ευρωπαϊκό RDA είναι 800mg.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Το μέγιστο ασφαλές επίπεδο για τους ενήλικες είναι 1,500mg ανά ημέρα.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Καμία γνωστή, ωστόσο υπερβολική δόση φωσφόρου μπορεί να μειώσει τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα.

VII. Διαλυτότητα

Αδιάλυτος στο νερό.

6.3.13 ΚΑΛΙΟ

Ι. Γενική περιγραφή

Βρίσκεται στις μπανάνες, τα βερίκοκα, το μαρούλι, το μπρόκολο, τις πατάτες, τα φρέσκα φρούτα και τους χυμούς φρούτων, τους ηλιόσπορους, τα ανάλατα φιστίκια, τα καρύδια, τη μαγιά της ζυθοποιίας, τα ψάρια, το κάρδαμο, τα σύκα.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το κάλιο είναι σημαντικό για τις ενδοκυττάριες χημικές αντιδράσεις και ρυθμίζει τη μεταφορά των θρεπτικών ουσιών στα κύτταρα. Βοηθά επίσης στη ρύθμιση της ισορροπίας των υγρών στο σώμα, στην ισορροπία υγρών και νατρίου μέσα στα κύτταρα και στη διανομή των υγρών εκατέρωθεν των κυτταρικών μεμβρανών. Δεδομένου ότι το κάλιο είναι ένας ηλεκτρολύτης, παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της συστολής της καρδιάς και των μυών και τη μετάδοση των νευρικών ώσεων. Το κάλιο βοηθά επίσης τα ερυθροκύτταρα στη μεταφορά του οξυγόνου και την αποβολή των υδάτινων αποβλήτων μέσω των νεφρών. Το κάλιο απαιτείται για το σωστό μεταβολισμό των υδατανθράκων και για την αποθήκευση της ενέργειας στους μυς και το ήπαρ. Η έρευνα έχει δείξει ότι το κάλιο μπορεί να μειώσει την υψηλή πίεση του αίματος, τις αλλεργίες και βοηθά στην πρόληψη καρδιακών επεισοδίων. Το κάλιο είναι σημαντικό για τους ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά.

ΙΙΙ. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Γενική μυϊκή αδυναμία, διανοητική σύγχυση, μειωμένα αντανακλαστικά, μαλακοί, αδύναμοι μύες, δυσκοιλιότητα, ακμή στους νέους, ξηρό δέρμα στους ενηλίκους, σοβαρή ανεπάρκεια οδηγεί σε καρδιακά επεισόδια.

ΙV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

2,000-4,000mg. Γενικά τα συμπληρώματα καλίου είναι περιττά εφόσον λαμβάνονται επαρκείς ποσότητες μέσω της διατροφής. Οι αθλητές χρειάζονται μεγαλύτερα ποσά (3.000- 6,000mg) λόγω της έντονης εφίδρωσης.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση σε μορφή συμπληρωμάτων είναι 99mg.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Οι παρενέργειες δεν είναι συνηθισμένες, εκτός από περιπτώσεις υπερβολικής λήψης καλίου. Οι πιθανές παρενέργειες περιλαμβάνουν: μαύρα κόπρανα, αιματηρά κόπρανα, διάρροια, κόπωση, και ενόχληση στο στομάχι. Πολλά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν ενδεχομένως επικίνδυνη αύξηση στα επίπεδα καλίου επομένως εκείνοι που λαμβάνουν οποιαδήποτε μορφή φαρμάκου πρέπει να λάβουν ιατρική συμβουλή πριν πάρουν συμπληρώματα καλίου.

VII. Διαλυτότητα

Τα άλατα καλίου είναι υδατοδιαλυτά

6.3.14 ΣΕΛΗΝΙΟ

I. Γενική περιγραφή

Το σελήνιο είναι ένα απαραίτητο ιχνοστοιχείο που βρίσκεται στα ζωικά όργανα, τον τόνο, τα θαλασσινά, τη μαγιά της ζυθοποιίας, το φρέσκο σκόρδο, τα μανιτάρια και μερικά σιτηρά (Ip C, 1999, Ip C, 1996).

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το σελήνιο είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη του σώματος και την πρωτεϊνοσύνθεση. Αυξάνει την αποτελεσματικότητα της βιταμίνης Ε και ενεργεί ως αντιοξειδωτικό που προστατεύει τα κύτταρα από τις ελεύθερες ρίζες που προκαλούν γήρανση και συνδέονται με πολλές ηλικιακές ασθένειες.

Το σελήνιο είναι πολύ σημαντικό για τον αποτοξινωτικό μηχανισμό του ήπατος, δεδομένου ότι αρκετά ένζυμα που συμμετέχουν σε αυτών εξαρτώνται από το σελήνιο, όπως παραδείγματος χάρη η γλουταθειόνη. Τα χαμηλά επίπεδα σεληνίου έχουν επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του δέρματος (Clark LC, et al., 1989) και του προστάτη (Clark LC, et al., 1996). Το σελήνιο βοηθά επίσης στην αποβολή του αρσενικού και παρέχει προστασία έναντι των επιδράσεων του καδμίου και του υδραργύρου. Το μέταλλο αυτό είναι επίσης συστατικό πολλών ενζύμων, που προστατεύουν τους ιστούς από τις δυσμενείς επιδράσεις της οξείδωσης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (Πίνακας 2). Μελέτες υποδεικνύουν ότι το σελήνιο

και η γλουταθειόνη μπορεί να διαδραματίσουν έναν βασικό ρόλο στην επιβράδυνση της εξάπλωσης της μόλυνσης HIV στο σώμα.

Πίνακας 2: Παρουσιάζονται τα ένζυμα που περιέχουν σελήνιο

Ένζυμο με σελήνιο	Τοποθεσία
Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GSHPx)	Πλάσμα, Θυροειδής
Γεστρεντερική GSHPx	GI σωλήνας
Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (κλασσική)	Κυτταρόπλασμα
Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης φωσφολιπιδικών υδρουπεροξειδίων	Κυτταρικές μεμβράνες
Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης του σπερματικού πυρήνα	Πυρήνες των σπερματοζωαρίων
Ρεδουκτάση της θειορεδοξίνης	Ιστοί, δέρμα, θυροειδής
Σεληνιοπρωτείνη P	Αιμά, θυροειδής
Τύπου I ιωδοθυρονίνη δεϊοδινάση	Ήπαρ, νεφρά, θυρεοειδής
Τύπου I ιωδοθυρονίνη δεϊοδινάση	Εγκέφαλος

Πηγή: Lyn Patrick, ND, 2004

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

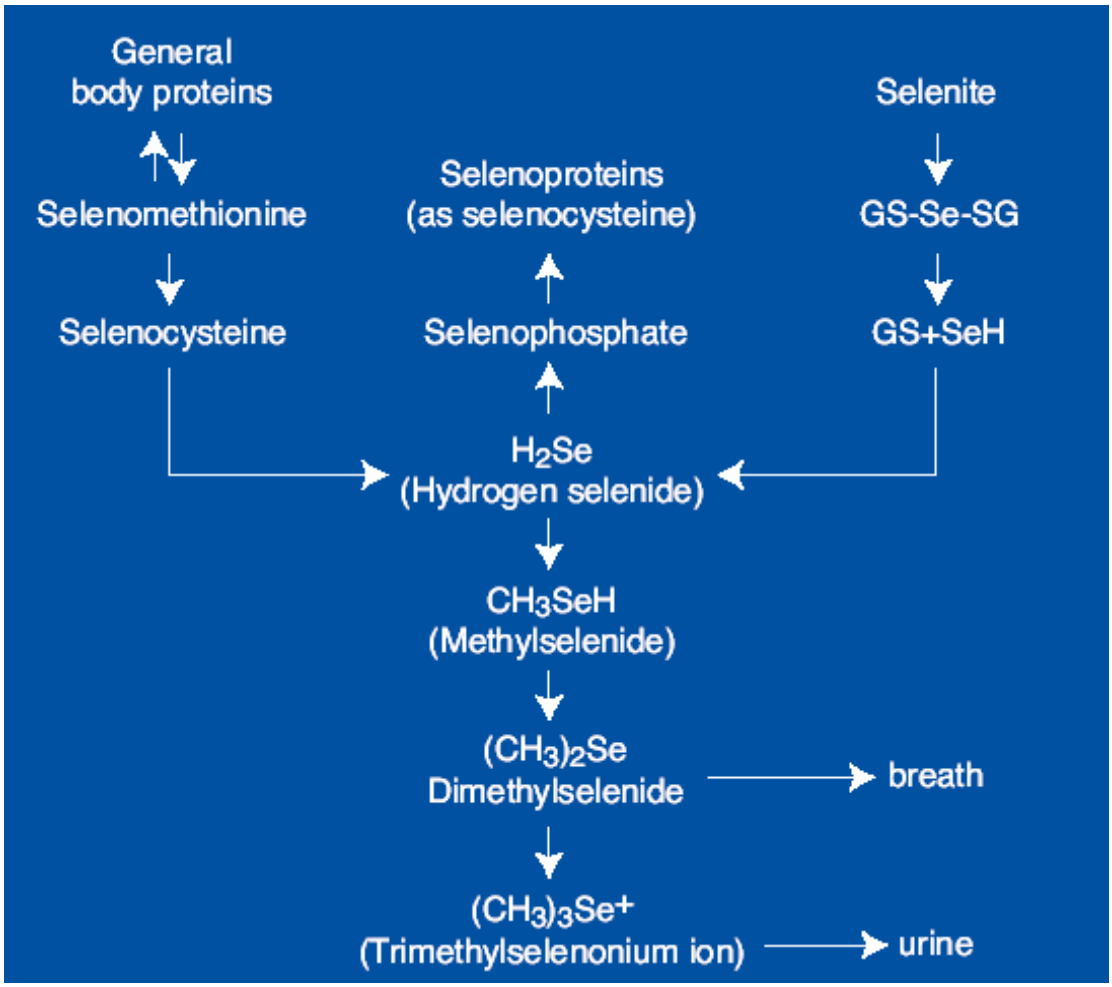
Πιτυρίαση, μειωμένη ανάπτυξη, πρόωρη γήρανση, στειρότητα, και αυξημένος κίνδυνος καρκίνου και καρδιακών παθήσεων. Θάνατοι νηπίων έχουν συνδεθεί επίσης με ανεπάρκεια σεληνίου ή/και βιταμινών Β.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Το RDA για το σελήνιο είναι 55mcg, εντούτοις πολλοί ειδικοί συστήνουν ημερήσια πρόσληψη 100-200mcg.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Το μέγιστο ασφαλές επίπεδο είναι 200mcg για μακροπρόθεσμη χρήση και 700mcg για βραχυπρόθεσμη χρήση. Συμπληρώματα σε δόσεις υψηλότερες από 800mcg ημερησίως μπορεί να είναι τοξικά.



Πηγή: Lyn Patrick, ND, 2004

Εικόνα 31: Ο μεταβολισμός του σεληνίου

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Οι παρενέργειες είναι σπάνιες, αλλά μπορούν να περιλαμβάνουν ίλιγγο, ναυτία, εύθραυστα νύχια και απώλεια τριχών.

VII. Διαλυτότητα

Αδιάλυτο στο νερό.

6.3.15 ΠΥΡΙΤΙΟ

I. Γενική περιγραφή

Το πυρίτιο είναι ένα ιχνοστοιχείο που βρίσκεται στα αμύγδαλα, τα φιστίκια, τους ηλιόσπορους, τα κρεμμύδια, τα φρέσκα φρούτα, τη μαγιά της ζυθοποιίας και τις φυτικές ίνες.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το πυρίτιο απαιτείται για την υγιή δομή των οστών, τη φυσιολογική ανάπτυξη και την παραγωγή κολλαγόνου του συνδετικού ιστού. Κατά συνέπεια, το ιχνοστοιχείο αυτό είναι επίσης σημαντικό για την υγεία του δέρματος, των τριχών, των νυχιών και των οστών. Οι περισσότεροι άνθρωποι λαμβάνουν πυρίτιο, για να βοηθήσουν την τρίχα, το δέρμα και τα νύχια. Το πυρίτιο βοηθά επίσης στη διατήρηση της υγείας των αρτηριών μέσω των αντι-αρτηριοσκληρυντικών ενεργειών του και προλαμβάνει τις καρδιαγγειακές παθήσεις, καθώς επίσης αντιδρά στις τοξικές επιδράσεις του αλουμινίου και βελτιώνει την πρόσληψη ασβεστίου.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Γήρανση του δέρματος (ρυτίδες), εκλέπτυνση ή απώλεια της τρίχας, φτωχή ανάπτυξη των οστών, μαλακά ή εύθραυστα νύχια.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Δεν υπάρχουν διατροφικές συστάσεις. Μέσω της διατροφής λαμβάνονται επαρκής ποσότητες. Δεν έχει προσδιοριστεί RDA. Τα συμπληρώματα συνήθως περιέχουν 1- 2mg.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει προσδιοριστεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Καμία γνωστή.

VII. Διαλυτότητα

Αδιάλυτο στο νερό.

6.3.16 ΝΑΤΡΙΟ (ΧΛΩΡΙΟΥΧΟ ΝΑΤΡΙΟ, ΑΛΑΤΙ)

I. Γενική περιγραφή

Το νάτριο συνήθως λαμβάνεται από το επιτραπέζιο αλάτι και το θαλασσινό νερό. Εντούτοις, βρίσκεται επίσης σε πολλούς τύπους τροφίμων, ειδικά σε τρόφιμα

από ζωικές πηγές, συμπεριλαμβανομένων των οστρακόδερμων, των πουλερικών, του γάλατος και των τυριών. Άλλες πηγές νατρίου είναι τα περισσότερα επεξεργασμένα τρόφιμα.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το νάτριο συνεργάζεται με το κάλιο για τη διατήρηση της κατάλληλης υδάτινης ισορροπίας μεταξύ των κυττάρων. Είναι ένας ηλεκτρολύτης και είναι ζωτικής σημασίας συστατικό των νεύρων δεδομένου ότι υποκινεί τη συστολή των μυών. Το νάτριο βοηθά ακόμη το ασβέστιο και άλλα μέταλλα να παραμένουν διαλυτά στο αίμα, καθώς και διεγείρει τα επινεφρίδια. Τα υψηλά επίπεδα νατρίου μπορούν να προκαλέσουν υπέρταση.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Η ανεπάρκεια νατρίου είναι σπάνια δεδομένου ότι τα περισσότερα τρόφιμα περιέχουν νάτριο, εντούτοις, τα συμπτώματα έλλειψης περιλαμβάνουν πονοκέφαλους, υπερβολική εφίδρωση, αναπνευστική αποτυχία, μυϊκές κράμπες, αδυναμία, ατελεκτασίες, στομαχικά και εντερικά αέρια, χρόνια διάρροια, απώλεια βάρους, νεφρική ανεπάρκεια καθώς και στρεπτοκοκκικές μολύνσεις.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Συμπληρώματα νατρίου απαιτούνται σπάνια, δεδομένου ότι η συνήθης διατροφή παρέχει αρκετό νάτριο. Έχει προταθεί ένα γραμμάριο χλωριούχου νατρίου για κάθε χιλιόγραμμο ύδατος που λαμβάνεται. Το RDA είναι 200-600mg.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Το RDA δεν πρέπει να ξεπεραστεί εφόσον η τοξικότητα του νατρίου μπορεί να έχει σοβαρές επιπτώσεις.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Το νάτριο προκαλεί μόνο παρενέργειες όταν ληφθεί σε υπερβολική δόση.

VII. Διαλυτότητα

Υδατοδιαλυτό.

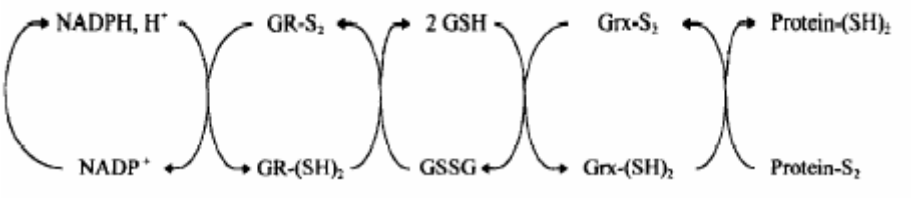
6.3.17 ΘΕΙΟ

Ι. Γενική περιγραφή

Το ιχνοστοιχείο θείο βρίσκεται στα τρόφιμα που είναι πλούσια σε πρωτεΐνες, ιδιαίτερα τα αυγά, τα ψάρια, τα κρεμμύδια, το κατσαρό λάχανο, τη σόγια, τα ξηρά φασόλια.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το θείο βρίσκεται στα κύτταρα, στα αμινοξέα κυστεΐνη, κυστίνη και μεθειονίνη, την αιμογλοβίνη, το κολλαγόνο, την κερατίνη, την ινσουλίνη, τις τρίχες, το δέρμα, τα νύχια και πολλές άλλες βιολογικές δομές. Το θείο απαιτείται για το μεταβολισμό πολλών βιταμινών συμπεριλαμβανομένων της θειαμίνης, της βιοτίνης και του παντοθενικού οξέος. Επιπρόσθετα, είναι απαραίτητο για το μεταβολισμό πολλών αντιοξειδωτικών ενζύμων που περιέχουν θείο, όπως η γλουταθειόνη, το σύστημα της θειοredοξίνης και της γλουταredοξίνης) και για τον αποτοξινωτικό μηχανισμό του ήπατος, καθώς και για το φυσιολογικό μεταβολισμό των υδατανθράκων (Εικ.32).



Πηγή: Gate L., et al. 1999.

Εικόνα 32: Το ενζυμικό σύστημα της γλουταredοξίνης.

Το στοιχείο είναι επίσης απαραίτητο για την κυτταρική αναπνοή και το σχηματισμό του κολλαγόνου του συνδετικού ιστού. Το θείο ενισχύει τις χολικές εκκρίσεις του ήπατος και βοηθά τη μετατροπή των τοξινών σε λιγότερο-επικίνδυνες ουσίες. Το θείο απαιτείται επίσης για τη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας των νεύρων και των μυών, και για τον έλεγχο των αδενικών εκκρίσεων . Είναι απαραίτητο για την υγεία των τριχών, του δέρματος και των νυχιών. Βοηθά επίσης στη διατήρηση της ισορροπίας του οξυγόνου που είναι απαραίτητη για τη λειτουργία του εγκεφάλου.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Τα συμπτώματα ανεπάρκειας είναι σπάνια, αλλά μπορούν να περιλάβουν υπερβολική εφίδρωση, χρόνια διάρροια, ναυτία, αναπνευστική αποτυχία, μυϊκή αδυναμία και πνευματική απάθεια.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Δίαιτα με ικανοποιητικές ποσότητες πρωτεΐνης είναι επαρκής σε θείο. Δεν έχει προσδιοριστεί RDA.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν απαιτούνται συμπληρώματα θείου.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Οι παρενέργειες δεν συνδέονται με φυσιολογικά επίπεδα θείου.

VII. Διαλυτότητα

Αδιάλυτο στο νερό.

6.3.18 Βανάδιο

I. Γενική περιγραφή

Οι πλουσιότερες πηγές βαναδίου είναι τα ψάρια, το μαύρο πιπέρι και οι ηλιόσποροι. Εντούτοις το μέταλλο αυτό μπορεί επίσης να βρεθεί στα σιτηρά, τα κρέατα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το βανάδιο απαιτείται για τον κυτταρικό μεταβολισμό και το σχηματισμό των οστών, των χόνδρων και των δοντιών. Απαιτείται για τη φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη και μιμείται τη δράση της ινσουλίνης στην πρόσληψη και το μεταβολισμό της γλυκόζης στα λιποκύτταρα, αυξάνει το μεταβολισμό της γλυκόζης και τη μετατροπή της σε λιπίδια, ενεργοποιεί τη σύνθεση του γλυκογόνου, βελτιώνει την ανοχή της γλυκόζης και την αποδοτικότητα της ινσουλίνης στα μυϊκά κύτταρα. Κατά συνέπεια, το βανάδιο μπορεί να είναι ευεργετικό για τους διαβητικούς.

Επιπρόσθετα, το βανάδιο είναι ένα μεταβατικό μέταλλο το οποίο παράγεται σε πολλές οξειδωτικές καταστάσεις και μπορεί να συμμετέχει σε αντιδράσεις που προκαλούν το σχηματισμό ελευθέρων ριζών. Το βανάδιο στο πλάσμα ανάγεται ταχύτατα τόσο από ενζυμικά, όπως το NADH (Liochev S.I., et al.,1990) όσο και από μη ενζυμικά, όπως το ασκορβικό οξύ (Ding M., et al., 1994, αντιοξειδωτικά και στη συνέχεια μεταφέρεται και προσδένεται σε πρωτείνες του πλάσματος. Ακολούθως, τα υπεροξείδια του βαναδίου με καταλύτη την SOD οδηγούν σε σχηματισμό H_2O_2 και συνεπώς σε οξειδωτική καταστροφή (Evangelou A.M., et al., 2002).

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Προς το παρόν λίγα είναι γνωστά, αλλά στα συμπτώματα έλλειψης έχουν εμπλακεί η υπέρταση και η αρτηριοσκλήρυνση.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Δεν έχει προσδιοριστεί RDA. Η μέση διατροφή υπολογίζεται ότι παρέχει 15-30mcg βαναδίου ημερησίως.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει προσδιοριστεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Τα υψηλά επίπεδα βαναδίου στο αίμα έχουν συνδεθεί με μανιοκαταθλιπτικές διαταραχές.

VII. Διαλυτότητα

Αδιάλυτο στο νερό.

6.3.19 ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ

I. Γενική περιγραφή

Βρίσκεται στα φρέσκα στρείδια, τις ρέγγες, τους ηλιόσπορους, το γάλα, το βρασμένο στον ατμό καβούρι, τον αστακό, το κοτόπουλο, τις χοιρινές μπριζόλες, τη γαλοπούλα, το συκώτι και τα αυγά (Barceloux DG. 1999).

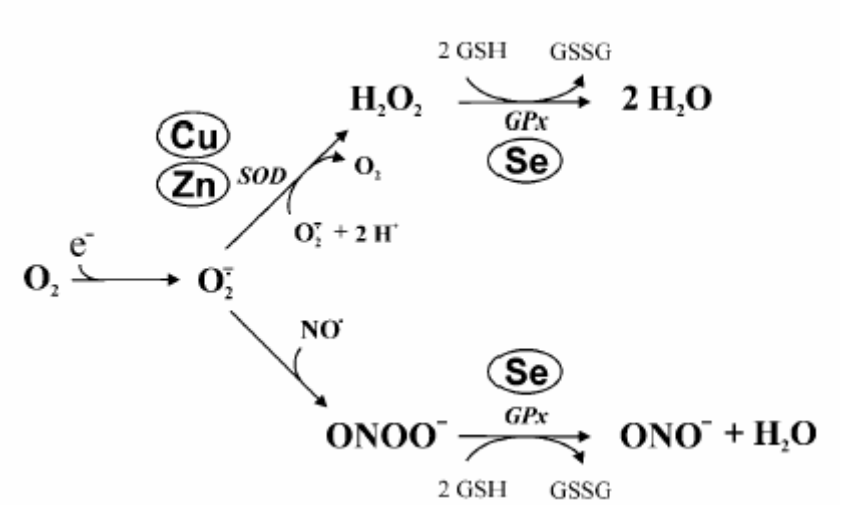
ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Ο ψευδάργυρος αποτελεί μια από τις σημαντικότερες θρεπτικές ουσίες για ένα υγιές ανοσοποιητικό σύστημα και είναι ένα ζωτικής σημασίας συστατικό για ένα αριθμό ενζύμων ουσιωδών για την ανοσολογική λειτουργία. Ο ψευδάργυρος έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη δραστηριότητα των φυσικών κυττάρων δολοφόνων και διεγείρει την παραγωγή αντισωμάτων ως απάντηση στις μολύνσεις. Μπορεί επίσης να επιταχύνει την επούλωση πληγών και μπορεί να φανεί χρήσιμος στη μείωση της διάρκειας του κρυολογήματος.

Ο ψευδάργυρος βρίσκεται σε όλα τα όργανα, τους ιστούς, και τα υγρά του ανθρώπινου οργανισμού. Το δέρμα και είναι πλούσιο σε ψευδάργυρο και περιέχει το 20% της συνολικής ποσότητας του σώματος (Henzel JH, et al., 1970, Reeve VE, et al., 1999). σε κυτταρικό επίπεδο, ο Zn είναι θεμελιώδης σημασίας για την κυτταρική επιβίωση, και επηρεάζει τις διαδικασίες της μετάλλαξης, της μεταγραφής και της αντιγραφής (Vallee BL, et al., 1993, Coleman JE., 1992). Είναι επίσης υπεύθυνος για πολλές ανθρώπινες λειτουργίες όπως η αύξηση, η αναπαραγωγή, ο μεταβολισμός των οστών, η φυσιολογία του νευρικού συστήματος και η επούλωση των πληγών (Henzel JH, et al., 1970). Επιπρόσθετα, μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου και καρδιαγγειακών ασθενειών και προστατεύει το δέρμα έναντι της υπεριώδους ακτινοβολίας.

Ο ψευδάργυρος διαδραματίζει ένα σημαντικό αντιοξειδωτικό ρόλο. Παρέχει προστατευτικές επιδράσεις έναντι στην παραγωγή ελευθέρων ριζών και έναντι στο οξειδωτικό στρες. Σε κυτταρικό επίπεδο αποτελεί μεταβατικό μέταλλο προσδεδεμένο σε σημαντικά ένζυμα με κυριότερο την ZnCuSOD (Parge, H. E., et al., 1992), ένα ισχυρότατο αντιοξειδωτικό ένζυμο και μπορεί να βοηθήσει στην καταπολέμηση του καρκίνου.

Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί ότι παρέχει φωτοπροστατευτικές ιδιότητες στο δέρμα, πιθανότατα επηρεάζοντας τη μεταλλοθειόνη (Morgan AJ, et al., 1993, Hanada K, et al., 1991). Η μεταλλοθειόνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αποτοξίνωση από βαρέα μέταλλα, στην ομοιόσταση του χαλκού και του ψευδάργυρου, καθώς και ως δεσμευτής ελευθέρων ριζών (Hanada K, et al., 1991, Hanada K, et al., 1992, Moffatt P, et al., 1997) (Εικ.33).



Πηγή: Lars-Oliver Klotz, 2003

Εικόνα 33: Η συνεργιστική δράση του χαλκού, του ψευδαργύρου και του σεληνίου έναντι των ελευθέρων ριζών.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Τα συμπτώματα έλλειψης ψευδαργύρου περιλαμβάνουν νύχια με άσπρα στίγματα ή ραβδώσεις, απώλεια όρεξης και όσφρησης, καθυστερημένη σεξουαλική ανάπτυξη στην εφηβεία, υπανάπτυκτο πέος και περιορισμένη τριχοφυΐα στα αγόρια, ανώμαλο εμμηνορροϊκό κύκλο στα κορίτσια, στειρότητα και εξασθενισμένη σεξουαλική λειτουργία στους ενήλικες, καθυστερημένη επούλωση πληγών, απώλεια τριχών, αυξημένη ευαισθησία στις μολύνσεις, δερματικές αλλοιώσεις, μειωμένη απορρόφηση θρεπτικών ουσιών, περιορισμένη ανάπτυξη οστών, μυών και νευρικού συστήματος και νανισμός (Aggett PJ., 1989, Moynahan EJ, 1973, Moynahan EJ, 1974).

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

30-50mg (να λαμβάνεται με χαλκό ώστε να επιτυγχάνεται αναλογία ψευδαργύρου προς χαλκό 10:1). Το RDA είναι 15mg για τους άνδρες και 12mg για τις γυναίκες. Όσοι καταναλώνουν καφέ πρέπει να λαμβάνουν τα συμπληρώματα ψευδάργυρου τουλάχιστον μια ώρα πριν ή δύο ώρες μετά την κατανάλωση καφέ, δεδομένου ότι μειώνει τη δυνατότητα του σώματος να απορροφήσει τον ψευδάργυρο κατά 50%.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Το μέγιστο ασφαλές επίπεδο για μακροπρόθεσμη χρήση είναι 15mg και για βραχυπρόθεσμη χρήση 50mg. Συμπληρώματα σε δόσεις μεγαλύτερες από 80 mg/ημέρα μπορεί να καταστείλουν την ανοσία και να προκαλέσουν άλλες παρενέργειες.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Οι υψηλές δόσεις ψευδάργυρου έχουν επιπτώσεις στην απορρόφηση σιδήρου και χαλκού. Ο ψευδάργυρος πρέπει να λαμβάνεται με φαγητό για να αποφευχθεί ερεθισμός του στομάχου. Οι άνθρωποι με ηπατικά προβλήματα ή εντερικές διαταραχές πρέπει να συμβουλεύονται το γιατρό τους πριν λάβουν συμπληρώματα ψευδαργύρου. Αποτελέσματα διάφορων μελετών που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών έχουν συνδέσει τον ψευδάργυρο με την νόσο του Alzheimer. Εντούτοις, μια μελέτη διαπίστωσε ότι ο ψευδάργυρος εμφανίστηκε να βελτιώνει τη διανοητική λειτουργία σε ασθενείς με Alzheimer. Έως ότου γίνει κατανοητή η επίδραση του ψευδάργυρου στην νόσο του Alzheimer, ασθενείς που πάσχουν από Alzheimer και καθώς και όσοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για την ασθένεια αυτή θα πρέπει να αποφεύγουν τα συμπληρώματα ψευδαργύρου.

VII. Διαλυτότητα

Αδιάλυτος στο νερό.

6.4 co - ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ & co - ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

6.4.1 ΑΛΦΑ ΛΙΠΟΪΚΟ ΟΞΥ

I. Γενική περιγραφή

Το άλφα λιποϊκό οξύ είναι ένα λιπαρό οξύ που περιέχει θείο και βρίσκεται μέσα σε κάθε σωματικό κύτταρο. Το λιποϊκό οξύ διαδραματίζει έναν βασικό ρόλο στο μεταβολισμό δεδομένου ότι βοηθά στη μετατροπή της γλυκόζης σε κυτταρική ενέργεια.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το άλφα-λιποϊκό οξύ είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό. Αντίθετα με άλλα αντιοξειδωτικά που λειτουργούν μόνο στο νερό ή τους λιπαρούς ιστούς, το λιποϊκό οξύ μπορεί να λειτουργήσει τόσο στο νερό όσο και στο λίπος. Πιστεύεται επίσης ότι βοηθά στην ανακύκλωση άλλων αντιοξειδωτικών όπως είναι η βιταμίνη C και η E. Επειδή το λιποικό οξύ είναι λιποδιαλυτό, μπορεί να αποτρέψει την καταστροφή που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες μέσα στα νευρικά κύτταρα. Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες του άλφα λιποϊκού οξέος προσφέρουν προστασία στον οργανισμό έναντι ασθενειών που προκαλούνται από οξειδωτική καταστροφή, όπως είναι ο καρκίνος και οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Παρέχει επίσης διάφορα πιθανά οφέλη για τους διαβητικούς δεδομένου ότι ενισχύει τη λήψη γλυκόζης στους μη ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς, αναστέλλει τη γλυκοζυλίωση και βελτιώνει τη διαβητική νευροπάθεια. Κάποιες έρευνες έχουν δείξει επίσης ότι μπορεί να βελτιώσει την όραση στους ασθενείς με γλαύκωμα. Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι το λιποικό οξύ μπορεί να εμποδίσει την αντιγραφή του ιού HIV, εντούτοις αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σε in vivo έρευνες.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Οι άνθρωποι δεν είναι γνωστό να αναπτύσσουν ανεπάρκειες άλφα λιποϊκού οξέος δεδομένου ότι το σώμα το παρασκευάζει ανάλογα με τις απαιτήσεις.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Η συνηθισμένη δόση για αντιοξειδωτικούς σκοπούς είναι 20- 50mg ημερησίως, εντούτοις οι δόσεις μεταξύ 300 και 600mg μπορούν να δοθούν για την αντιμετώπιση της διαβητικής νευροπάθειας.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Το άλφα λιποϊκό οξύ δεν παρουσιάζει σημαντικές παρενέργειες σε ημερήσιες δόσεις έως 1.800 mg.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Καμία γνωστή. Οι έγκυες γυναίκες και οι ασθενείς που πάσχουν από οποιαδήποτε ασθένεια πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν λάβουν άλφα λιποϊκό οξύ.

6.4.2 ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΗ

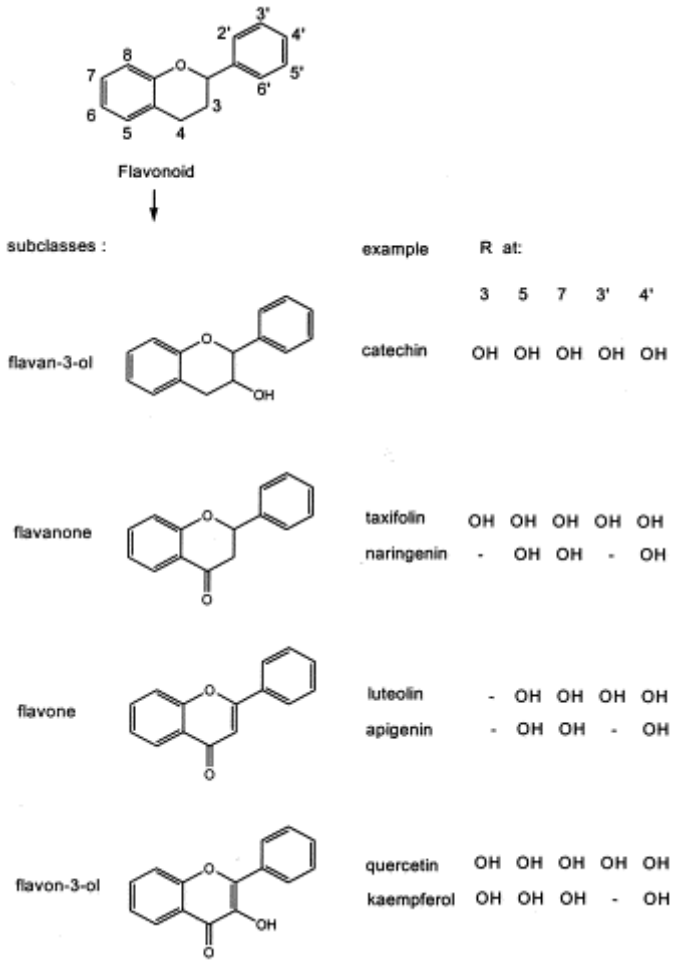
Ι. Γενική περιγραφή

Τα βιοφλαβονοειδή βρίσκονται στο μυελό των οστών (λευκό μέρος) και τον πολτό των πορτοκαλιών, του λεμονιού και του γκρέιπφρουτ, των βερίκοκων, των κερασιών, των σταφυλιών, των πράσινων πιπεριών, των ντοματών, της παπάγιας, του μπρόκολου, του πεπονιού και των σκούρα χρωματισμένων φρούτων και λαχανικών ακόμη περιέχονται στο κρασί, στο τσάι και σε κάποια θεραπευτικά βότανα (Waterhouse AL., 1995, Imai K, 1995, Homma M, 1992).

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Τα φλαβονοειδή (Εικ.34) είναι πολυφαινολικά συστατικά τα οποία παράγονται φυσιολογικά στα φυτά και αντιπροσωπεύουν μια μεγάλη οικογένεια μορίων που χωρίζεται σε 12 υπομονάδες. Τα συστατικά αυτά δεν παράγονται από τα θηλαστικά και η αποθήκευσή τους σε αυτούς τους οργανισμούς είναι πολύ φτωχή.

Τα φλαβονοειδή έχουν τον ίδιο σκελετό με τη βιταμίνη Ε, είναι δυνητικοί δεσμευτές των ελευθέρων ριζών, όπως είναι οι υδροξυλικές και υπεροξειδικές ρίζες, και επίσης σχηματίζουν χηλικές ενώσεις με τα μεταβατικά μέταλλα (Robak J, 1988, Husain SR, 1987). Έχει αναφερθεί ότι δίαιτες πλούσιες σε φλαβονοειδή προλαμβάνουν διάφορες ασθένειες όπως ο καρκίνος (Middleton E, 1993), η στεφανιαία νόσος (Hertog MGL, 1993), και το έμφραγμα (Keli SO, 1996). Αυτά τα πολυφαινολικά συστατικά ασκούν επίσης βιολογικές επιδράσεις έναντι της φλεγμονής και αλλεργικών διαταραχών (Middleton E., 1996). Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι έχουν τη δυνατότητα να αναχαιτίζουν τη δράση της πρωτεινάσης και να δρουν ως εκκαθαριστές οξειδωτικών (Muller E., 1992). Επίπρόσθετα, έχει δειχθεί ότι έχουν αντι-HIV δραστηριότητα (Brinkworth RI, 1992). Τέλος, προστατεύουν τη βιταμίνη C από την οξείδωση και αυξάνουν την απορρόφηση της βιταμίνης Α.



Πηγή: Ivonne M. C. et al., 2002

Εικόνα 34: Χημική δομή των φλαβονοειδών.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Οίδημα ή συσσώρευση υγρών στους ιστούς, αιμορραγία των ιστών (εμφανή ως κόκκινα σημεία που εμφανίζονται κάτω από το δέρμα) ως αποτέλεσμα των εύθραυστων, ελαττωματικών τριχοειδών αγγείων.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Άτομα που καταναλώνουν υγιεινή, ισορροπημένη διατροφή λαμβάνουν τις επαρκείς ποσότητες βιοφλαβονοειδών από τα τρόφιμα. 500-2,000mg, ανάλογα με την ανάγκη. Δεν έχει προσδιοριστεί RDA.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει προσδιοριστεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Καμία γνωστή.

6.4.3 ΒΙΟΤΙΝΗ

I. Γενική περιγραφή

Η βιοτίνη είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη που λειτουργεί συνεργιστικά με τις βιταμίνες Β. Βρίσκεται στη μαγιά, το συκώτι, τα ζωικά όργανα, τον κρόκο των αυγών, τα σιτηρά, τα καρύδια, το κουνουπίδι, τα μπιζέλια, τα φασόλια και τα ψάρια. Η πλειοψηφία των ανθρώπων λαμβάνει επαρκή ποσά βιοτίνης από τη διατροφή, εντούτοις άτομα που πάσχουν από γενετική ανεπάρκεια του ενζύμου βιοτινιδάση (που απαιτείται από το σώμα για να χρησιμοποιήσει τη βιοτίνη), εντερική δυσαπορρόφηση και ανικανότητα απορρόφησης της βιοτίνης ως αποτέλεσμα χειρουργικής αφαίρεσης του στομάχου απαιτούν συμπληρώματα βιοτίνης. Άτομα που λαμβάνουν αντιβιοτικά ή αντιβακτηριακά φάρμακα σουλφοναμίδης μπορούν επίσης να ωφεληθούν από τα συμπληρώματα βιοτίνης. Η ανεπάρκεια βιοτίνης μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια τριχών, δερματίτιδα, υψηλά επίπεδα χοληστερόλης και καρδιακά προβλήματα.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Η βιοτίνη είναι μια από τις βιταμίνες Β που απαιτούνται για το σχηματισμό της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων, και για το μεταβολισμό των αμινοξέων και των υδατανθράκων. Επίσης, απαιτείται για τη διατήρηση της υγείας των τριχών, των νυχιών, του δέρματος, των ιδρωτοποιών αδένων, των νεύρων, του μυελού των οστών και την φυσιολογική ανάπτυξη των οστών. Μπορεί να βοηθήσει στην αποτροπή του συνδρόμου αιφνίδιου θανάτου των βρεφών (SIDS).

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Φολιδωτή δερματίτιδα, ερεθισμένη και ευαίσθητη γλώσσα, απώλεια όρεξης, ναυτία, κατάθλιψη, μυϊκός πόνος, σιτοφοβία (παθολογικός φόβος για το φαγητό), ωχρότητα, αναιμία, ευαίσθητο δέρμα, αϋπνία, υπερβολική κόπωση, αυξημένη χοληστερόλη, κατάπτωση του ανοσοποιητικού συστήματος.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

50- 200mcg (μικρογραμμάρια) σε συνδυασμό με σύμπλοκο Β. Δεν έχει προσδιοριστεί RDA στις ΗΠΑ και συνεπώς συστήνονται ημερήσιες δόσεις 30-100mcg. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, (EU) το RDA για τη βιοτίνη είναι 0.15mcg.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

2.5mg (μακροπρόθεσμα και βραχυπρόθεσμα).

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Οι διαβητικοί πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν λάβουν τις πολύ υψηλές δόσεις (8 mg και άνω ημερησίως).

VII. Διαλυτότητα

Υδατοδιαλυτή.

6.4.4 ΚΑΡΟΤΕΝΟΕΙΔΗ

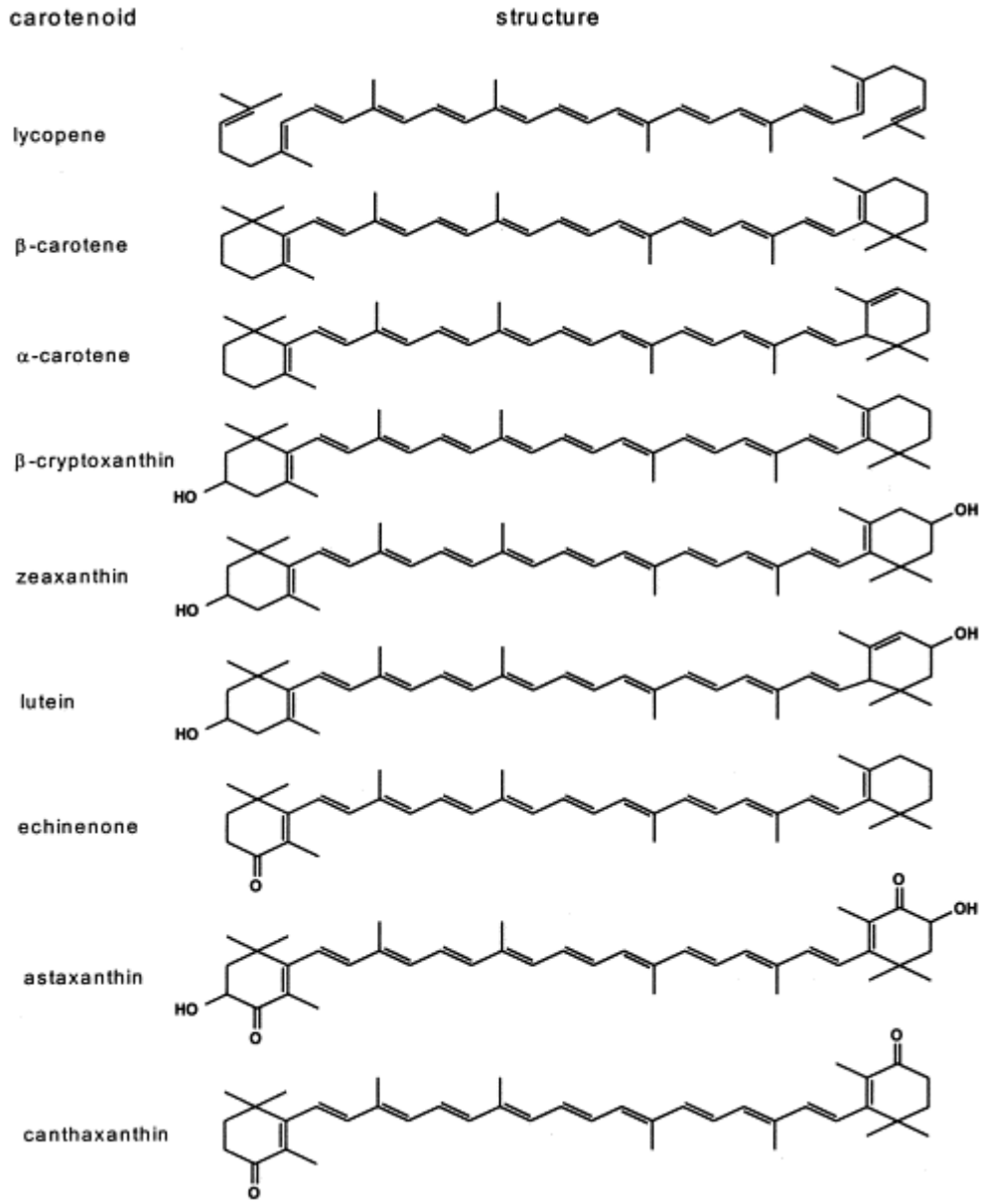
I. Γενική περιγραφή

Τα καροτενοειδή είναι μια κατηγορία φυσικών λιποδιαλυτών χρωστικών ουσιών που βρίσκονται στα φυτά, τα φύκια και τα φωτοσυνθετικά βακτήρια. Οι άνθρωποι και όλα τα ζώα, εμφανίζονται ανίκανοι να συνθέσουν καροτενοειδή, εντούτοις λαμβάνουν τα καροτενοειδή από τη διατροφή, ως βήτα-καροτίνη, λυκοπένιο και λουτεΐνη. Τα καροτενοειδή αποτελούν ισχυρά αντιοξειδωτικά.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Τα καροτενοειδή (Εικ.35) επιτελούν σημαντικές λειτουργίες στον ανθρώπινο οργανισμό. Ο περισσότερο μελετημένος και καλά κατανοητός θρεπτικός ρόλος των καροτενοειδών είναι η δραστηριότητά τους ως προβιταμίνη Α. Η ανεπάρκεια βιταμίνης Α είναι ο κύριος λόγος θνησιμότητας και νοσηρότητας στα αναπτυσσόμενα έθνη. Εντούτοις, το σώμα μπορεί να συνθέσει βιταμίνη Α από μερικά καροτενοειδή, που καλούνται βήτα-καροτίνη. Άλλα καροτενοειδή προβιταμίνης Α περιλαμβάνουν το άλφα-καροτένιο και την κρυπτοξανθίνη. Τα καροτενοειδή ενεργούν ως ισχυρά αντιοξειδωτικά, προστατεύουν τα κύτταρα και τους ιστούς από την οξειδωτική καταστροφική των ελευθέρων ριζών. Έτσι, έχει παρατηρηθεί ότι

προστατεύουν τον οργανισμό από τον καρκίνο, τη γήρανση και άλλες ασθένειες των οποίων η παθογένεση συνδέεται με το οξειδωτικό στρες. Συγκεκριμένα, σχετίζονται με την απενεργοποίηση δύο οξυγονούχων ριζών, του μονήρους μοριακού οξυγόνου $^1O_2$ και των ριζών υπεροξυλίου (Truscott T.G., 1990, Young A.J., 2001). Επίσης, απενεργοποιούν αποτελεσματικά διηγερμένα μόρια που σχετίζονται με την παραγωγή ελευθέρων ριζών και μονήρους οξυγόνου.



Πηγή: Ivonne M. C. et al., 2002

Εικόνα 35: Χημικές δομές των καροτενοειδών.

Επιπρόσθετα, τα καροτενοειδή αλληλεπιδρούν με άλλα συστατικά του σώματος παρέχοντας ακόμη μεγαλύτερη προστασία έναντι στο οξειδωτικό στρες (Truscott T.G. 1996). Φαίνεται ότι τα καροτενοειδή αναγενούν την τοκοφερόλη από τις τοκοφεροξυλικές ρίζες (Niki E., 1995). Οι καροτενοειδής ρίζα που προκύπτει ακόλουθως επιδιορθώνεται από τη βιταμίνη C. Στο δέρμα φαίνεται ότι η συνεργιστική δράση της βιταμίνης E, C και των καροτενοειδών παρέχει προστασία έναντι του οξειδωτικού στρες που διεγείρεται από την υπεριώδη ακτινοβολία. Η αλληλεπίδραση αυτών των αντιοξειδωτικών έχει επίσης αποδειχθεί ότι παρέχει ακόμη πιο αποτελεσματική προστασία έναντι των αντιδρώντων αζωτούχων ριζών (Böhm F., 1998 a,b). Ακόμη έχει αποδειχθεί ότι το β-καροτένιο προλαμβάνει την φωτοξειδωτική καταστροφή και προστατεύει έναντι του εγαύματος (Stahl W.and Sies H., 2001).

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Δεν έχουν αναφερθεί.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Άτομα που καταναλώνουν τουλάχιστον πέντε μερίδες φρούτων και λαχανικών ημερησίως λαμβάνουν άφθονη ποσότητα καροτενοειδών από τη διατροφή. Εντούτοις μερικοί ειδικοί συστήνουν ότι οι περισσότεροι άνθρωποι θα ωφελούνταν από ένα καθημερινό συμπλήρωμα μέχρι 15mg (25.000 I.U) βήτα-καροτίνης και 6 mg άλφα-καροτίνης, λουτεΐνης και λυκοπενίου. Οι καπνιστές δεν θα πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα βήτα-καροτίνης δεδομένου ότι έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των πνευμόνων στους καπνιστές.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχουν προσδιοριστεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Καμία γνωστή.

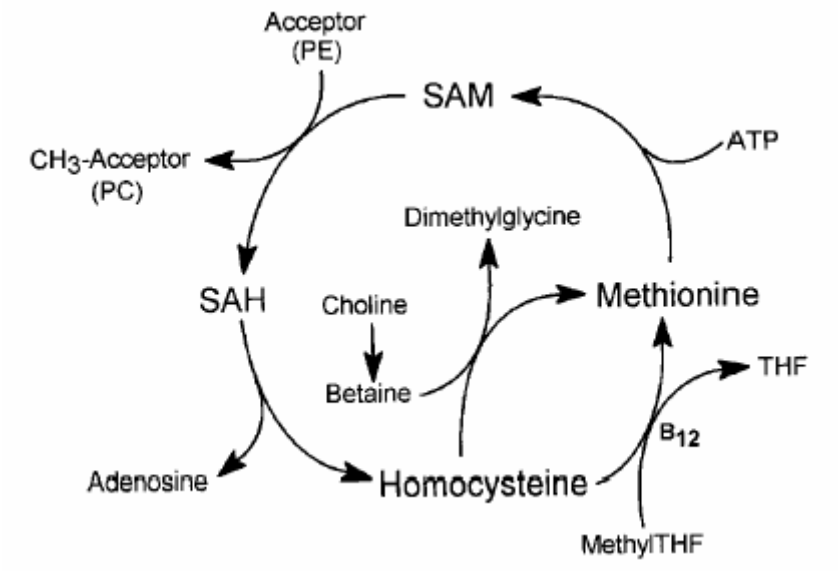
6.4.5 ΧΟΛΙΝΗ

Ι. Γενική περιγραφή

Το σώμα χρησιμοποιεί τη χολίνη για την παρασκευή άλλων πολύτιμων βιοχημικών ουσιών, όπως του νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνη και της φωσφατιδοχολίνης και σφιγγομυελίνης που είναι συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών. Η χολίνη βρίσκεται στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, τα ψάρια, τα φιστικιά, τα ζωικά όργανα, τη σόγια, τη ζύμη, και τη λεκιθίνη.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Υπάρχουν κάποια στοιχεία που δείχνουν ότι η χολίνη μπορεί να βελτιώσει γνωστικές λειτουργίες, όπως είναι η βραχυπρόθεσμη μνήμη, εντούτοις αυτό δεν έχει αποδειχθεί. Η χολίνη θεωρήθηκε αρχικά ότι μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης, εντούτοις εκτεταμένες κλινικές δοκιμασίες έχουν αποτύχει να βρουν οποιαδήποτε στοιχείο που να επιβεβαιώνει ότι η χολίνη έχει ευεργετική επίδραση στα επίπεδα χοληστερόλης. Παρόλα αυτά, πρόσφατα ευρήματα προτείνουν ότι όταν χρησιμοποιείται με άλλους δότες μεθυλίου, όπως το φολικό οξύ, τη μεθειονίνη, και τις βιταμίνες B12 και B6, η χολίνη μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης (Εικ.36). Η χολίνη μπορεί επίσης να έχει αντικαρκινικές ιδιότητες.



Πηγή: Robert A. Jacob, et al., 1999.

Εικόνα 36: Η αλληλεπίδραση της σχέσης της χολίνης στον κύκλο της μεθειονίνης και ο ρόλος στης στην παραγωγή ομοκυστεΐνης.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Στα συμπτώματα ανεπάρκειας της χολίνης περιλαμβάνεται το λιπώδες ήπαρ και η ηπατική βλάβη.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Το RDA για τους άνδρες είναι 550mg και για τις γυναίκες 400mg.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

3.5g

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Όταν λαμβάνονται οι συνιστώμενες δόσεις δεν παρουσιάζονται παρενέργειες, εντούτοις όταν η συνιστώμενη δόση ξεπερνιέται μπορεί να προκληθεί κοιλιακός πόνος, δυσανεξία, ναυτία και διάρροια. Υψηλές δόσεις χολίνης (πάνω από 9g ημερησίως) μπορεί να προκαλέσουν κατάθλιψη.

6.4.6 ΣΥΝΕΝΖΥΜΟ Q-10

I. Γενική περιγραφή

Το συνένζυμο Q10 (CoQ10) είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό που βρίσκεται σε κάθε κύτταρο του σώματος και επιτελεί σημαντικές λειτουργίες μέσα στα μιτοχόνδρια - τα εργοστάσια παραγωγής ενέργειας των κυττάρων.

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το συνένζυμο Q10, αποτελεί μεταφορέα ηλεκτρονίων και πρωτονίων στη λιπαρή φάση όλων των μεμβρανών και των λιποπρωτεινών χαμηλής πυκνότητας. Μέσα στη μιτοχονδριακή μεμβράνη λαμβάνει μέρος αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδρίων και συνεπώς συμμετέχει στην παραγωγή ελευθέρων ριζών (Takahashi T, et al., 1993). Η ανηγμένη μορφή της έχει ισχυρές αντιοξειδωτικές ικανότητες παρόμοιες με αυτές της βιταμίνης Ε. Προλαμβάνει την υπεροξείδωση των λιπιδίων ανάγοντας τις υπεροξυλικές ρίζες (Frei B, et al., 1990). Μέσα στη λιπιδική μεμβράνη αλληλεπιδρά με την α-τοκοφεροξυλική ρίζα αναγεννώντας την βιταμίνη Ε (Kagan VE, et al., 1990).

Στο δέρμα η οξειδωμένη μορφή του συνενζύμου αποτελεί το 90% της συνολικής ποσότητας του ενζύμου στο χόριο, αλλά μόνο το 50% στην επιδερμίδα (Shindo Y, et al., 1994). Αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας της επιδερμίδας δεδομένου ότι όταν το δέρμα βρίσκεται σε οξειδωτική πρόκληση οξειδώνεται ταχύτερα από τη βιταμίνη Ε, που υποδεικνύει ότι χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη ευαισθησία (Shindo Y, et al.,1994, Podda M, et al., 1996). Οι αντιοξειδωτικές δραστηριότητες του συνενζύμου Q10, έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν ισχυρό προστατευτικό μέσω έναντι των περιβαλλοντικών επιβλαβών παραγόντων και της φωτοοξείδωσης.

Η πρόσληψη CoQ10 αποτελεί πολύ δημοφιλή συμπληρωματική θεραπεία για πολλές καρδιακές καταστάσεις στην Ευρώπη, το Ισραήλ και την Ιαπωνία. Οι ερευνητές θεωρούν ότι το CoQ10 βοηθά την καρδιά κατά τη διάρκεια στρεσογόνων καταστάσεων, ενδεχομένως βοηθώντας τη να χρησιμοποιεί την ενέργεια με περισσότερο αποδοτικό τρόπο. Συνηθέστερα χρησιμοποιείται για τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF), εντούτοις η έρευνα έχει δείξει ότι μπορεί να ωφελήσει και σε άλλες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του AIDS, της στηθάγχης, του καρκίνου, του διαβήτη, της ανδρικής στειρότητας, της μυϊκής δυστροφίας, της παχυσαρκίας και του Parkinson. Εντούτοις δεν υπάρχει καμία κλινική απόδειξη της αποτελεσματικότητάς του στη θεραπεία αυτών των καταστάσεων. Το CoQ10 είναι επίσης γνωστό ότι αποτρέπει τη γήρανση του δέρματος.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Κανένα γνωστό.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Η συνιστώμενη δόση για το CoQ10 είναι 30 έως 300 mg ημερησίως, που λαμβάνεται συνήθως σε 2-3 δόσεις. Στην πλειοψηφία τους οι έρευνες για το CoQ10 για τη θεραπεία καρδιακών καταστάσεων χρησιμοποιούν δόσεις που κυμαίνονται μεταξύ 90 και 150mg. Δεν έχει προσδιοριστεί RDA.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχουν προσδιοριστεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Τα CoQ10 μπορεί να αλληλεπιδράσει με πολλούς διαφορετικούς τύπους φαρμάκων επομένως, όποιος λαμβάνει φάρμακα, ειδικά αυτά που μειώνουν τη χοληστερόλη, πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν πάρουν CoQ10. Οι έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν λάβουν CoQ10.

6.5 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ, ΛΙΠΙΔΙΑ & ΕΛΑΙΑ

Είναι μόρια οργανικών οξέων τα οποία αποτελούνται από μια αλυσίδα ατόμων άνθρακα και μια καρβοξυλική ομάδα. Τα λιπαρά οξέα βρίσκονται στα λίπη και τα έλαια, και ως συστατικά ενός ευρύ αριθμού απαραίτητων λιπιδίων, όπως τα φωσφολιπίδια και τα τριγλυκερίδια. Τα λιπαρά οξέα αποτελούν ενεργειακά μόρια.

6.5.1 ΑΛΚΥΛΟΓΛΥΚΟΡΟΛΕΣ (AKG'S)

Ι. Γενική περιγραφή

Οι αλκυλογλυκερόλες είναι λιπίδια με σκελετό γλυκερίνης που διεγείρουν την παραγωγή των λευκών κυττάρων (λευκοκύτταρα) του αίματος σε φυσιολογικά επίπεδα και ενθαρρύνουν την ανάπτυξη των αντισωμάτων. Οι AKG's βρίσκονται στο ανθρώπινο γάλα, το γάλα της αγελάδας και το συκώτι των περισσότερων ζώων και ψαριών. Το συκώτι των καρχαριών περιέχει εξαιρετικά υψηλά επίπεδα σε AKG's. Οι αλκυλογλυκερόλες θεωρούνται ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη υγιούς ανοσοποιητικού συστήματος στα παιδιά.

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Ζωικές μελέτες προτείνουν ότι οι AKG's μπορούν να εμποδίσουν την εξάπλωση του καρκίνου καταστρέφοντας επιλεκτικά τα καρκινικά κύτταρα μέσω της δυνατότητάς τους να προκαλούν απόπτωση. Μερικές μελέτες έχουν επίσης διαπιστώσει ότι οι AKG's βοηθούν το σώμα να αποβάλει ισχυρά τοξικά μέταλλα, όπως ο υδράργυρος και μπορούν να προστατεύσουν τους υγιείς ιστούς από τις

επιδράσεις της χημειοθεραπείας. Επειδή το ανοσοποιητικό σύστημα ενισχύει τις επιδράσεις των αλκυλογλυκερολών, βοηθούν επίσης το σώμα στην πάλη ενάντια των βακτηριακών, των προερχόμενων από ιούς και των παρασιτικών μολύνσεων.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Άτομα με ανεπάρκεια σε αλκυλογλυκερόλες είναι επιρρεπή σε μολύνσεις.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

500-1500mg ημερησίως.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν παρουσιάζονται παρενέργειες με δόσεις έως 6000mg ημερησίως.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Καμία γνωστή.

6.5.2 BORAGE OIL

I. Γενική περιγραφή

Το φυτό borage (Borago officinalis) έχει χρησιμοποιηθεί για τις ιατρικές ιδιότητές του για περισσότερο από 400 έτη. Αν και η έρευνα έχει βρει λίγα στοιχεία για να προταθεί ότι το ίδιο το φυτό έχει οποιαδήποτε οφέλη υγείας, το έλαιο του, που προέρχεται από τους σπόρους, μπορεί να είναι χρήσιμο στη θεραπεία διάφορων καταστάσεων. Το borage oil αποτελεί πλούσια πηγή γ- λινολεϊκού οξέος (GLA), ένα ουσιώδες ωμέγα-6 λιπαρό οξύ που μετατρέπεται από το σώμα στην αντιφλεγμονώδη προσταγλανδίνη E1 (PGE1).

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το borage oil μπορεί να ωφελήσει τους ανθρώπους που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα αποτελέσματα μιας μελέτης που πραγματοποιήθηκε στο πανεπιστήμιο της Πενσυλβανίας αποκάλυψαν ότι υψηλές δόσεις του ελαίου (1,4 γραμμάρια ημερησίως) μείωσαν σημαντικά τον πόνο και τη διόγκωση των αρθριτικών ενώσεων. Άλλες μελέτες προτείνουν ότι το έλαιο καταπολεμά τη

φλεγμονή και μειώνει την καταστροφή των αρθρώσεων, εντούτοις πρέπει να σημειωθεί ότι οι συμμετέχοντες σε αυτές τις μελέτες έλαβαν πολύ υψηλές δόσεις του ελαίου.

Εκτός από τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές του, τα GLA ενισχύουν επίσης τη μετάδοση των νευρικών ώσεων. Τα γεγονότα αυτά προτείνουν ότι το borage oil μπορεί να φανεί χρήσιμο στη θεραπεία των διαταραχών μνήμης του Alzheimer. Ζωικές έρευνες επίσης προτείνουν ότι το έλαιο αυτό μπορεί να βοηθήσει στην καταπολέμηση της υπέρτασης. Το borage oil χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία της ακμής, το έκζεμα, την ενδομητρίωση, τη θηλυκή στειρότητα, την ανικανότητα, το λύκο (SLE),το PMS, την ψωρίαση και τις αναπνευστικές λοιμώξεις.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Δεν έχουν αναφερθεί.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

1.000 - 1.300 mg του borage oil ημερησίως παρέχουν κατά προσέγγιση 240 έως 300 mg GLA. Η πρόσληψη του ελαίου με το φαγητό μπορεί να βελτιώσει την απορρόφηση των GLA.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Πολλές μελέτες που χρησιμοποιούν το borage oil χρησιμοποιούν σχετικά υψηλές δόσεις. Εντούτοις, οι συμμετέχοντες στις μελέτες είναι πάντα υπό στενή ιατρική επίβλεψη. Οι καρποί του φυτού περιέχουν μικρά ποσά ηπατικών τοξινών αποκαλούμενων ως αλκαλοειδών της πυρολιζιδίνης (PA). Έρευνες προτείνουν ότι τα υψηλά επίπεδα του amabiline, ενός αλκαλοειδούς που βρίσκεται στο borage oil, μπορεί να είναι καρκινογόνα και μπορεί να προκαλέσουν ηπατικές βλάβες. Δεν έχει προσδιοριστεί μέχρι σήμερα μέγιστο ασφαλές επίπεδο για το borage oil και καμία μελέτη δεν αποδεικνύει ότι η μακροπρόθεσμη χρήση ή η χρήση υψηλών δόσεων του προϊόντος είναι ασφαλής για την υγεία. Για αυτούς τους λόγους είναι σημαντικό να ακολουθούνται οι προτεινόμενες δόσεις στη συσκευασία.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Το borage oil μπορεί να προκαλέσει ναυτία, πονοκέφαλο και δυσπεψία. Η λήψη του ελαίου με το φαγητό μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο των παρενεργειών. Οι

επιληπτικοί και όσοι λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν πάρουν το borage oil. Λόγω των πιθανών παρενεργειών του συμπληρώματος, οι έγκυες γυναίκες και τα παιδιά δεν πρέπει να λαμβάνουν το έλαιο. Άτομα με ασθένεια του ήπατος δεν πρέπει να πάρουν συμπληρώματα borage oil λόγω του πιθανού κινδύνου ηπατικής βλάβης.

6.5.3 ΈΛΑΙΟ ΝΥΧΤΟΛΟΥΛΟΥΔΟΥ (EVENING PRIMROSE OIL)

Ι. Γενική περιγραφή

Το έλαιο νυχτολούλουδου (EPO) προέρχεται από τους σπόρους του νυχτολούλουδου (Oenothera biennis), που εντοπίζεται στη Βόρεια Αμερική, την Ευρώπη και σε μέρη της Ασίας. Ιθαγενείς Αμερικανοί χρησιμοποιούσαν το EPO για να αντιμετωπίσουν τους μώλωπες, τις αιμορροΐδες, τον πονόλαιμο, και το στομαχόπονο. Το δραστικό συστατικό του EPO είναι το γ-λινολενικό οξύ (GLA), ένα ωμέγα-6 λιπαρό οξύ που μετατρέπεται από το σώμα στην αντιφλεγμονώδη προσταγλανδίνη E1 (PGE1).

ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το EPO μπορεί να θεωρηθεί ως ένα σημαντικό βότανο στην καταπολέμηση των γενικών επιδράσεων της γήρανσης. Με το πέρασμα του χρόνου, το σώμα χάνει την ικανότητά του να μετατρέπει τα διατροφικά λίπη σε GLA, και κατά αυτόν τον τρόπο, το EPO να μπορεί να φανεί χρήσιμο σε καταστάσεις που σχετίζονται με την ηλικία και απορρέουν από την έλλειψη GLA. Επίσης, το EPO χρησιμοποιείται συχνά για την ανακούφιση από τα συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι το EPO μπορεί να ωφελήσει τους διαβητικούς, εφόσον η GLA στο EPO πιστεύεται ότι προλαμβάνει και σε μερικές περιπτώσεις αναστρέφει τη νευροπάθεια, που αποτελεί πολύ κοινή επιπλοκή αυτής της ασθένειας. Καθώς η GLA βοηθά στη διατήρηση της υγείας των νεύρων και στην καταπολέμηση της φλεγμονής, το EPO μπορεί να φανεί χρήσιμο στην πολλαπλή σκλήρυνση. Το συμπλήρωμα επίσης συστήνεται για άτομα που υποφέρουν από προβλήματα μνήμης που προκύπτουν από την ασθένεια Alzheimer, δεδομένου ότι η GLA διεγείρει τη μετάδοση των νευρικών ώσεων. Μερικές μελέτες έχουν προσκομίσει στοιχεία που προτείνουν ότι το EPO μπορεί να μειώσει τα επίπεδα χοληστερόλης, εντούτοις άλλες μελέτες έχουν παράγει

αντικρουόμενα αποτελέσματα. Το EPO πωλείται συχνά για τη θεραπεία του PMS, κάτι το οποίο όμως δεν έχει ερευνητικά υποστηριχθεί.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Δεν έχουν αναφερθεί.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Η βέλτιστη ημερήσια δόση του EPO δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί. Μια τυπική ημερήσια δόση είναι 3.000- 6.000 mg, που περιέχει κατά προσέγγιση 270-540 mg GLA. Η λήψη του EPO με την τροφή βοηθά την απορρόφηση του GLA. Μερικοί ειδικοί συστήνουν συμπλήρωμα που περιέχει μαγνήσιο, ψευδάργυρο, βιταμίνη C, νιασίνη και βιταμίνη B6 ταυτόχρονα με το EPO, δεδομένου ότι το σώμα χρειάζεται όλες αυτές τις θρεπτικές ουσίες προκειμένου να παραχθεί PGE1.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Μέγιστο ασφαλές επίπεδο του EPO δεν έχει προσδιοριστεί. Ούτε υπάρχουν στοιχεία που να επιβεβαιώνουν την ασφάλεια της μακροπρόθεσμης χρήσης του EPO, εντούτοις δεν έχουν διαπιστωθεί σημαντικές τοξικές παρενέργειες που να συνδέονται με το EPO.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Το EPO μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα της χρόνιας επιληψίας. Πρέπει να αποφεύγεται από σχιζοφρενείς ασθενείς που παίρνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα.

6.5.4 ΛΙΝΑΡΕΛΑΙΟ

I. Γενική περιγραφή

Οι καφέ σπόροι των φυτών του λιναριού (Linum usitatissimum) χρησιμοποιήθηκαν πολλούς αιώνες πριν στην Ευρώπη για να προάγουν την επούλωση και να καταπολεμήσουν τη δυσκοιλιότητα. Το έλαιο του λιναριού, που παράγεται από τη συμπίεση των σπόρων, είναι μια πλούσια πηγή των απαραίτητων λιπαρών οξέων, συμπεριλαμβανομένου του λινολεϊκού οξέος και του άλφα λινολεϊκού οξέος (ALA).

II. Ρόλος στην αντιγήρανση

Το λιναρέλαιο εκτός από το γεγονός ότι αποτελεί πλούσια πηγή απαραίτητων λιπαρών οξέων, περιέχει υψηλές συγκεντρώσεις αντιοξειδωτικών ουσιών που μπορούν να ωφελήσουν ορμονοεξαρτώμενες καταστάσεις. Θεωρείται επίσης ότι προστατεύουν ενάντια στη γήρανση και βοηθούν το σώμα στην πάλη του ενάντια σε ορισμένα βακτηρίδια και ιούς. Ακόμη υπάρχουν ορισμένα στοιχεία που προτείνουν ότι μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού, του κόλον, του προστάτη και του δέρματος. Εντούτοις, άλλη έρευνα προτείνει ότι το ALA που περιέχεται στο λιναρέλαιο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού και του προστάτη. Γενικά, η επίδραση του ελαίου λιναριού στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου είναι αδιευκρίνιστη.

Η έρευνα προτείνει ότι το λιναρέλαιο μπορεί να έχει διάφορα οφέλη για την καρδιά. Διάφορες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι το έλαιο μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της χοληστερόλης, γεγονός που αποκαλύπτει ότι μπορεί επίσης να προστατεύσει από την υπέρταση και τη στηθάγχη. Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες του λιναρέλαιου μπορούν επίσης να βοηθήσουν στην προστασία έναντι της οξείδωσης της «κακής» χοληστερόλης LDL.

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Δεν έχουν αναφερθεί.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 1 κουτάλι σούπας (15ml) ελαίου του λιναριού.

V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει προσδιοριστεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Όταν το έλαιο λιναριού λαμβάνεται στις συνιστώμενες δόσεις δεν παρουσιάζονται παρενέργειες, εντούτοις μερικοί άνθρωποι μπορεί να παρουσιάσουν αλλεργική αντίδραση.

6.5.5 ΩΜΕΓΑ-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ, ΙΧΘΥΕΛΑΙΑ, DHA (ΔΕΚΑΕΞΑΝΟΪΚΟ ΟΞΥ), EPA (ΕΙΚΟΣΑΠΕΝΤΑΕΝΟΪΚΟ ΟΞΥ)

Ι. Γενική περιγραφή

Τα Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, που βρίσκονται πρωτίστως στα ιχθυέλαια αλλά είναι επίσης παρόντα στα φυτικά έλαια, είναι απαραίτητα λιπαρά οξέα - δεδομένου ότι δεν συνθέτονται από το σώμα και πρέπει να ληφθούν από τη διατροφή ή από συμπληρώματα διατροφής. Οι επιστήμονες ασχολήθηκαν για πρώτη φορά με τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα όταν αναφέρθηκε ότι ο πληθυσμός των Εσκιμώων, που προσλαμβάνει μια διατροφή πλούσια σε ιχθυέλαια, εμφάνιζε χαμηλό ποσοστό καρδιακών παθήσεων. Το σκουμπρί, ο σολομός, οι θαλασσινές πέρκες, η πέστροφα, οι ρέγγες, οι σαρδέλες, ο μαύρος βακαλάος, οι αντσούγιες και ο τόνος, είναι πλούσιες πηγές του DHA και του EPA. Το ιχθυέλαιο περιέχει δύο τύπους ωμέγα-3 λιπαρών οξέων: DHA (δεκαεξανοϊκό οξύ) και EPA (εικοσαπενταενοϊκό οξύ). Η πλειοψηφία των συμπληρωμάτων ιχθυελαίου περιέχει 18% EPA και 12% DHA.

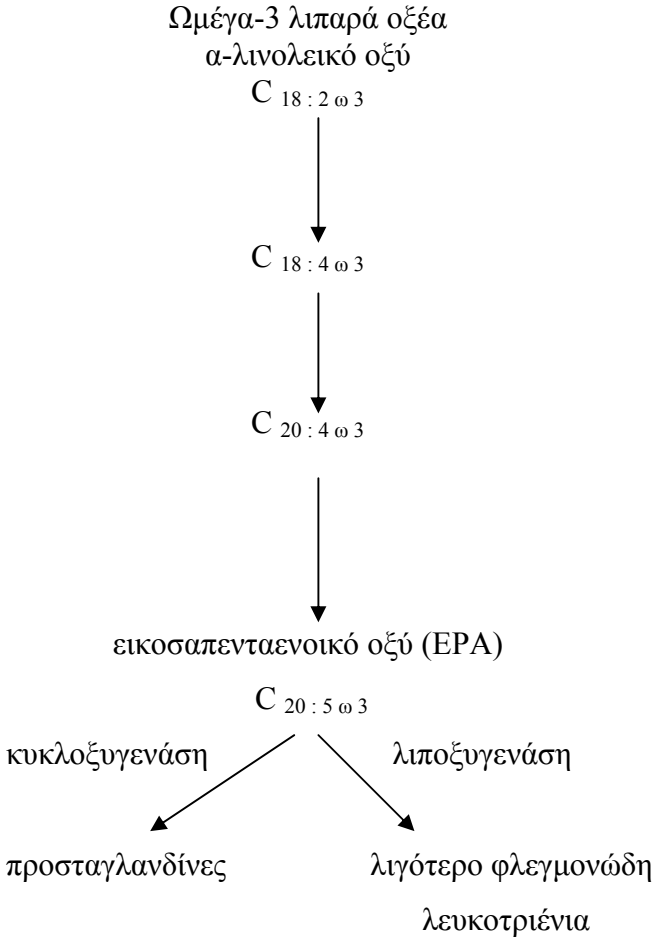
ΙΙ. Ρόλος στην αντιγήρανση

Τα πολυακόρεστα ω-3 λιπαρά οξέα έχει δειχθεί ότι επιδεικνύουν ωφέλιμες επιδράσεις στο δέρμα. Οι σημαντικότερες επιδράσεις τους προέρχονται από τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους. Αυτές οι ιδιότητές τους πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα του ανταγωνισμού τους με τα n-6 PUFAs ως υποστρώματα για την κυκλοξυγενάση και την λιποξυγενάση, που έχει ως συνέπεια το σχηματισμό λιγότερο δραστήριων προσταγλανδινών και λευκοτριενών (Lands WEM. 1992) (εικόνα . Επιπλέον, τα n-3 PUFAs είναι ασταθή συστατικά και οξειδώνονται εύκολα, προστατεύοντας με αυτό τον τρόπο άλλα δομικά μόρια από την επίθεση των ελευθέρων ριζών. Επίσης, έχει δειχθεί ότι ενισχύουν την ανοσοποιητική ανταπόκριση του δέρματος (Boelsma Ester et al., 2001.

Σε πρόσφατες έρευνες διαπιστώθηκε ότι τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα που λαμβάνονται με μορφή συμπληρωμάτων μπορούν να μειώσουν σημαντικά τους κινδύνους που συνδέονται με καρδιακές παθήσεις. Σε μερικές μελέτες επίσης έχει βρεθεί ότι ενώ τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα φαίνεται ότι έχουν μικρή επίδραση στα ολικά επίπεδα χοληστερόλης, μπορούν να μειώσουν σημαντικά τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στον ορό, να χαμηλώσουν την αρτηριακή πίεση και να μειώσουν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα, υψηλά επίπεδα της οποίας συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο

καρδιακών παθήσεων και εμφράγματος. Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης έχουν συνδεθεί επίσης με την ασθένεια του Alzheimer, του Parkinson και την οστεοπόρωση. Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα βοηθούν επίσης τη ρευστότητα του αίματος αποτρέποντας τη συγκέντρωση των αιμοπεταλίων σε θρόμβους και συνεπώς μειώνοντας τον κίνδυνο καρδιακού εμφράγματος. Προκαταρκτικές έρευνες προτείνουν επίσης ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα των ιχθυελαίων μπορούν να ρυθμίσουν τον καρδιακό παλμό, καθώς το EPA και το DHA έχει αναφερθεί ότι βοηθούν στην πρόληψη των καρδιακών αρρυθμιών. Ως ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ουσίες, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα εμποδίζουν την υπερδραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος και είναι έτσι χρήσιμα στη θεραπεία των αυτοάνοσων ασθενειών, όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η νόσος του Crohn και η ψωρίαση.

Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα είναι επίσης εμποδίζουν αποτελεσματικά την φλεγμονώδη απάντηση στα σοβαρά εγκαύματα, τη σηψαιμία, στο σύνδρομο φλεγμονώδους απάντησης (SIRS) και το άσθμα.



Εικόνα 37: Ο μεταβολισμός των προσταγλαδινών

III. Συμπτώματα ανεπάρκειας

Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα απαιτούνται για τη φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο ετών ζωής. Εάν η μητέρα και το νήπιο είναι παρουσιάζουν ανεπάρκεια σε ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, το ανοσοποιητικό και το νευρικό σύστημα του νηπίου μπορεί να μην αναπτυχθούν σωστά.

IV. Θεραπευτικές ημερήσιες δόσεις

Να καταναλώνονται ψάρια αρκετές φορές εβδομαδιαίως ώστε να λαμβάνονται με φυσικό τρόπο τα ωμέγα- 3 λιπαρά οξέα και οι θρεπτικές ουσίες που τα συνοδεύουν. Να χρησιμοποιείται το έλαιο canola στις σάλτσες μαγειρέματος και τις σαλάτες. Οι κάψουλες ιχθυελαίου πρέπει να λαμβάνονται μόνο με την καθοδήγηση ενός καταρτισμένου διατροφολόγου. Η πλειοψηφία των ερευνών σε ότι αφορά την επίδραση των DHA και EPA στους ανθρώπους έχουν χρησιμοποιήσει δόσεις τουλάχιστον 3g DHA συν τα συμπληρώματα EPA. Για να ληφθεί ένα παρόμοιο ποσό DHA και EPA από το ιχθυέλαιο πρέπει να καταναλωθεί ποσότητα τουλάχιστον 10g, δεδομένου ότι τα περισσότερα ιχθυέλαια περιέχουν μόνο 18% EPA και 12% DHA.

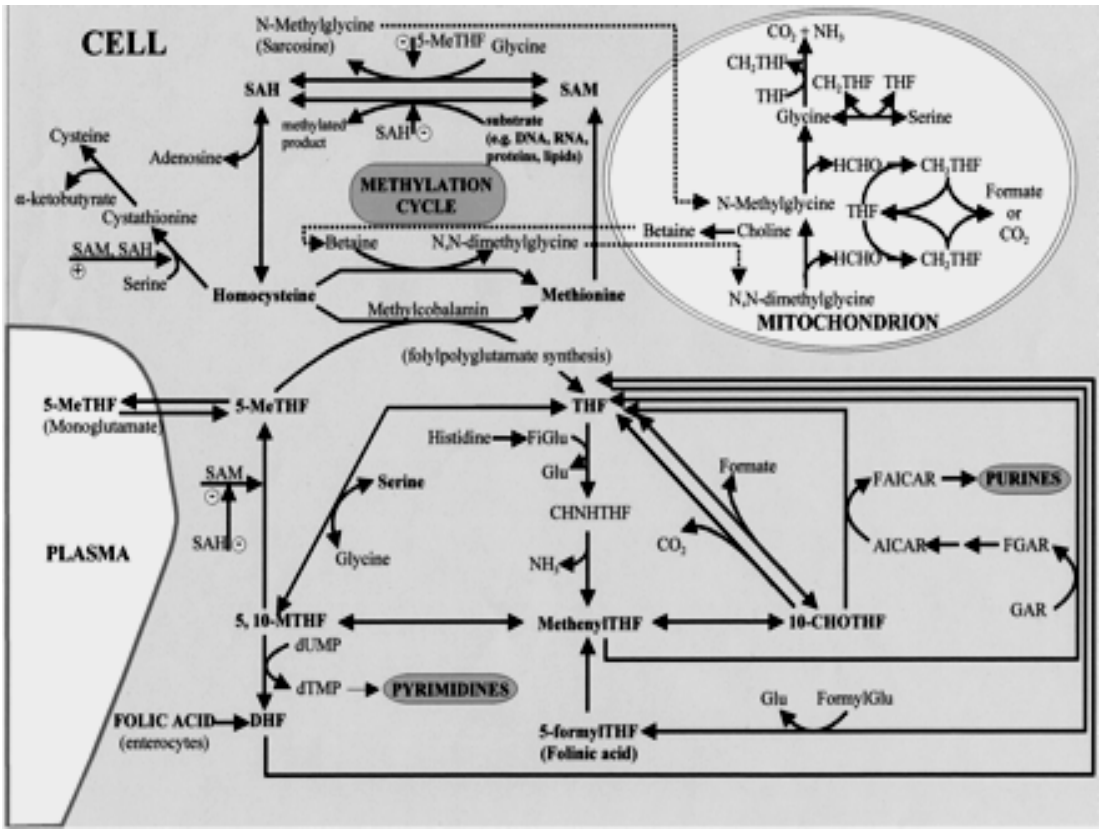
V. Μέγιστα ασφαλή επίπεδα

Δεν έχει προσδιοριστεί.

VI. Ανεπιθύμητες ενέργειες/αντενδείξεις

Άτομα με καρδιακές παθήσεις ή διαβήτη πρέπει να συμβουλευθούν το γιατρό τους πριν λάβουν πάνω από 3g ιχθυελαίου ημερησίως, δεδομένου ότι υπάρχουν κάποια στοιχεία που προτείνουν ότι το συμπλήρωμα αυτό μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα χοληστερόλης και τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

Εν κατακλείδι, παρουσιάζεται μια σχηματική παρουσίαση όλων των εμπλεκόμενων αντιοξειδωτικών κυτταρικών συστατικών και της συνεργιστικής τους δράσης.



Εικόνα 38: Σχηματική παρουσίαση όλων των εμπλεκόμενων αντιοξειδωτικών κυτταρικών συστατικών και της συνεργιστικής τους δράσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^{Ο}

ΑΥΞΑΝΟΝΤΑΣ ΤΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΤΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

7.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Επιδημιολογικά στοιχεία επιβεβαιώνουν ότι, δίαιτες πλούσιες σε φρούτα και λαχανικά, συνδέονται με μειωμένη συχνότητα και σοβαρότητα πολλών ασθενειών (Abeywardena et al, 2002; Afaq et al, 2002; Bagchi et al, 2001; Barbaste et al, 2002; Craig 1997, Daniel et al, 1999; Dragsted 2003; Folts 2002; Frei et al, 2003; Galati et al, 2000; Gee et al, 2001; Gerber 2003; Hertog et al, 1993b; Hertog 1996; Lambert et al, 2003; Rao 2003; Reed 2002; Rodrigo et al, 2002; Rotondo et al, 2000; Scalbert et al, 2002; Sun et al, 2002; Watanabe et al, 2002; Willcox et al, 2003; Youdim et al, 2001; Zava et al, 1997b). Οι επιστήμονες προσπαθούν, για περισσότερο από δύο δεκαετίες, να αναγνωρίσουν συγκεκριμένα συστατικά που περιέχουν τα φρούτα και τα λαχανικά, και στα οποία προσάγονται τα οφέλη που προάγουν την υγεία. Όλο και περισσότερες έρευνες εστιάζουν το ενδιαφέρον τους στους δευτεροβάθμιους φυτικούς μεταβολίτες, πολλοί από τους οποίους, σε συνδυασμό με τα επίπεδα και τα μίγματα βιταμινών, ανόργανων αλάτων και φυτικών ινών, έχουν αντιοξειδωτικές ικανότητες.

Οι δευτεροβάθμιοι φυτικοί μεταβολίτες, συμπεριλαμβανομένων των ενζύμων και των πρωτεϊνών, παράγονται από τα φυτά και ρυθμίζουν τη φυσιολογία και την πορεία ανάπτυξής τους (Daniel et al, 1999). Μερικοί από αυτούς, βοηθούν τα φυτά να ανταπεξέλθουν στις ακραίες περιβαλλοντικές συνθήκες, αποτρέπουν τις παραστικές επιθέσεις ή προλαμβάνουν τις καταστροφικές δράσεις που προκαλούνται, όταν έντομα ή φυτικά παθογόνα, αναπτύσσονται σε επικίνδυνα επίπεδα. Κάποιοι άλλοι διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην επισκευή των τραυματισμένων ιστών, των φύλλων ή των φρούτων, μέσω σχηματισμού χρωστικών ουσιών. Το φωτεινό χρώμα

και το πλούσιο άρωμα, ορισμένων φρούτων και λαχανικών που αναπτύσσονται σε μερικές περιοχές, αποδίδονται σε αυτές τις διαδικασίες αντιοξειδωτικής άμυνας και επούλωσης των τραυμάτων των φυτών. Μετά τη συγκομιδή και κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης, τα φρούτα και τα λαχανικά που περιέχουν υψηλά αντιοξειδωτικά επίπεδα, διαθέτουν χαρακτηριστικά μεγαλύτερη ικανότητα να επιβραδύνουν την έναρξη και την πρόοδο των μολύνσεων που προκύπτουν μετά τη συγκομιδή τους. Αυτή η δραστηριότητα μπορεί να επεκτείνει τη ζωής του προϊόντος που διατίθεται προς κατανάλωση και να ελαττώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης μυκοτοξινών (Daniel et al, 1999).

Ένας μικρός αλλά ενθαρρυντικός αριθμός μελετών έχει εστιάσει στον τρόπο, με τον οποίο οι αγρότες μπορούν να αυξήσουν το μέσο όρο των πολυφαινολικών και αντιοξειδωτικών επιπέδων, μέσω τροποποιήσης των συστημάτων διαχείρισης, όπως είναι η υιοθέτηση των μεθόδων βιολογικής καλλιέργειας. Ένα μεγαλύτερο και ταχύτατα αναπτυσσόμενο τμήμα της έρευνας, διερευνά τους βιολογικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων οι δευτεροβάθμιοι φυτικοί μεταβολίτες προάγουν την υγιή αύξηση των συγκομιδών, σε συνδυασμό με μεθόδους για τη συντήρηση των αντιοξειδωτικών επιπέδων που περιέχονται στα τρόφιμα κατά τη συγκομιδή. Οι γενετικές τεχνικές χαρτογράφησης χρησιμοποιούνται για την απομόνωση γονιδίων που κατευθύνουν τη βιοχημική σύνθεση ορισμένων αντιοξειδωτικών (Jones et al, 2003; Le Gall et al, 2003; Niggeweg et al, 2004).

Από την άλλη, πολλές ερευνητικές ομάδες προσπαθούν να προσδιορίσουν τον τρόπο με τον οποίο τα αντιοξειδωτικά των τροφίμων προάγουν την ανθρώπινη υγεία. Κάποια αντιοξειδωτικά παρουσιάζουν αξιοσημείωτη δραστικότητα στο να διεγείρουν ορισμένες βιολογικές απαντήσεις στα θηλαστικά. Στις αρχές του 2004, μια ομάδα μελετητών, ανακάλυψε έναν δευτεροβάθμιο φυτικό μεταβολίτη, στη σόγια, που διαπιστώθηκε ότι έχει πιο ισχυρή δράση για τη μείωση της LDL και από το πιο δραστικό φάρμακο στην αγορά (Duranti et al, 2004). Άλλοι φυτικοί δευτεροβάθμιοι μεταβολίτες αποτελούν φυσικά αντιβιοτικά, που παρέχουν προστασία στην αναπτυσσόμενη καλλιέργεια έναντι ορισμένων παθογόνων και παρατείτουν τη διάρκεια διατήρησης των προϊόντων που έχουν διατεθεί προς κατανάλωση (Rauha et al, 2000).

Τα φυτικά αντιοξειδωτικά είναι ζωτικής σημασίας συστατικά των τροφίμων. Προάγουν την ανθρώπινη υγεία εξουδετερώνοντας την καταστροφική δράση των ελευθέρων ριζών και υπεροξειδικών μορίων οξυγόνου ή αζώτου. Φυτικά

αντιοξειδωτικά πρέπει να προσλαμβάνονται καθημερινά. Τα αντιοξειδωτικά επίπεδα, μέσα στο σώμα ενός ανθρώπου μια συγκεκριμένη ημέρα, απεικονίζουν τη διατροφή του τις αμέσως προηγούμενες ημέρες. Μέσα σε λίγες ώρες από την κατανάλωση ενός γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε αντιοξειδωτικά, τα επίπεδα τους στο σώμα τείνουν στο μέγιστο και επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα λίγες ώρες αργότερα.

Περισσότερες έρευνες απαιτούνται για να καθοριστεί η βέλτιστη αντιοξειδωτική πρόσληψη. Τα υπάρχοντα δεδομένα, εντούτοις, προτείνουν ότι οι περισσότεροι Αμερικανοί προσλαμβάνουν και απορροφούν ελλειπή επίπεδα αντιοξειδωτικών, και υπολογίζεται ότι η μέση ημερήσια απορρόφηση θα πρέπει να διπλασιαστεί ή να τριπλασιαστεί για απολαμβάνουν οι άνθρωποι τα πλήρη οφέλη, των φυτικών αντιοξειδωτικών, για την προαγωγή της υγείας.

Μέχρι στιγμής έχουν καθοριστεί τέσσερις τρόποι, που μπορούν να αποτελέσουν τμήμα της ημερήσιας διατροφής, και να οδηγήσουν σε πρόσληψη και απορρόφηση υψηλότερων αντιοξειδωτικών επιπέδων:

- Καταναλώστε περισσότερα φρούτα και λαχανικά
- Επιλέξτε φρούτα και λαχανικά που περιέχουν σχετικά υψηλότερα επίπεδα αντιοξειδωτικών ανά μερίδα
- Βελτιώστε την υγεία του γαστρεντερικού συστήματος με τρόπους που βελτιώνουν την απορρόφηση των προσλαμβανόμεων διαιτητικών αντιοξειδωτικών
- Καταναλώστε τρόφιμα που αναπτύσσονται, επεξεργάζονται και προετοιμάζονται με μεθόδους που αυξάνουν τα αντιοξειδωτικά επίπεδα στα τρόφιμα κατά την καλλιέργεια, και διατηρούν στη συνέχεια τα επίπεδα αυτά καθώς τα τρόφιμα μεταφέρονται από το αγρόκτημα προς την κατανάλωση.

7.2 ΟΡΟΛΟΓΙΑ

Υπολογίζεται ότι υπάρχουν περισσότεροι από 50.000 δευτερεύοντες φυτικοί μεταβολίτες και περισσότερα από 4.000 φλαβονοειδή (Daniel et al.1999). Δεκάδες ερευνητικές μελέτες διερευνούν εντατικά τον ρόλο των δευτεροβάθμιων φυτικών μεταβολιτών στην προαγωγή της υγείας των φυτών και των ζώων. Έχουν αναπτυχθεί

πολλά διαφορετικά σχήματα κατηγοριοποίησης, κριτήρια και όροι, και απαριθμούνται στην βιβλιογραφία για να περιγράψουν τη χημική δομή, τις ιδιότητες, και τις βιολογικές λειτουργίες των πολυφαινολών και των αντιοξειδωτικών.

Η πολυπληθής βιβλιογραφία για τους δευτεροβάθμιους φυτικούς μεταβολίτες και τα αντιοξειδωτικά μπορεί να προκαλέσει σύγχυση. Κάποιες αναφορές μπορεί να παρουσιάζουν μια δεδομένη χημική ένωση ως αντιοξειδωτικό, ενώ κάποιες άλλες ως αντιοξειδωτική πολυφαινόλη ή ως φλαβονοειδές με αντιοξειδωτική δραστηριότητα ή ως φυτοχημική ένωση. Για το λόγο αυτό ακολουθεί σύντομη αντιοξειδωτική ορολογία, ώστε ο αναγνώστης του κειμένου να κατανοήσει την έννοια των όρων που περιέχονται σε αυτό.

7.2.1 Αντιοξειδωτική ορολογία

Ι. Δευτεροβάθμιοι φυτικοί μεταβολίτες. Είναι μια ποικίλη ομάδα φυσικά παραγώμενων χημικών ουσιών που συνήθως δεν εξυπηρετούν κάποια θεμελιώδη λειτουργία στην κυτταρική ανάπτυξη των φυτών. Συντίθενται από τα φυτά σε ανταπόκριση σε εξωτερικά ερεθίσματα και συχνά διαδραματίζουν ένα ρυθμιστικό ρόλο, σε μια σειρά μεταβολικών και φυσιολογικών αντιδράσεων, που διεγείρονται από το στρες και τις παρασιτικές επιθέσεις. Κάποιοι δευτεροβάθμιοι φυτικοί μεταβολίτες είναι αντι-θρεπτικά συστατικά, δηλαδή ουσίες που μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα, των πρωτεϊνών και άλλων απαραίτητων θρεπτικών συστατικών, στο ανθρώπινο σώμα.

ΙΙ. Πολυφαινόλες. Περικλείουν πολλές τάξεις ασθενών χημικών οξέων που σχετίζονται ή δομούνται από ένα φαινολικό δακτύλιο. Οι πολυφαινόλες περιέχουν μία ή περισσότερες φαινολικές υδροξυλικές ομάδες, που συνδέονται απευθείας στην ανθρακική αλυσίδα αυτού του αρωματικού φαινολικού δακτυλίου. Οξειδώνονται εύκολα, προς κινόνες, από ενεργά οξυγονούχα είδη, μια ιδιότητα στην οποία βασίζεται η ικανότητά τους να δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες.

Οι πολυφαινόλες, έχουν διάφορες λειτουργίες στα φυτά, και αποτελούν την κυριότερη τάξη δευτεροβάθμιων φυτικών μεταβολιτών. Η ποσοτικά σπουδαιότερη φυτική πολυφαινόλη, είναι η λιγνίνη (Daniel et. al.1999). Οι πολυφαινόλες μπορεί να παρέχουν επωφελείς και/ή επιζήμιες επιδράσεις στα θηλαστικά. Μετά το θάνατο ενός

φυτού, τα φαινολικά σύμπλοκα μπορούν να παραμείνουν σταθερά για εβδομάδες και να επηρεάσουν την αποσύνθεση. Επίσης, ασκούν κάποια επίδραση στη διάρκεια διατήρησης του προϊόντος που έχει διατεθεί προς κατανάλωση.

III. Αντιοξειδωτικά. Είναι χημικές ουσίες που αντιτίθενται ή εξουδετερώνουν την οξείδωση στα κύτταρα. Κάποια από τα πιο σημαντικά είναι απαραίτητες βιταμίνες για τις οποίες το FDA έχει καθορίσει RDA.

Πολλοί δευτεροβάθμιοι φυτικοί μεταβολίτες (όχι όμως όλοι) είναι αντιοξειδωτικά. Οποιαδήποτε χρονική στιγμή, το ανθρώπινο σώμα παράγει, μέσω φυσιολογικών βιοχημικών πορειών, τα περισσότερα αντιοξειδωτικά, ενώ ισορροπία επιτυγχάνεται μέσω της διατροφής. Όλες οι διατητικές πηγές των αντιοξειδωτικών προέρχονται από τους φυτικούς μεταβολίτες. Κάποια αντιοξειδωτικά είναι πολυφαινόλες, ενώ κάποια άλλα σημαντικά δεν είναι, όπως το α- και β- καροτένιο, και το λυκοπένιο. Αυτά τα σημαντικά καροτενοειδή αντιοξειδωτικά στερούνται της φαινολικής δομής που χαρακτηρίζει τις πολυφαινόλες. Τα αντιοξειδωτικά στο γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα, προέρχονται από τα αντιοξειδωτικά και τις πολυφαινόλες, που περιέχονται στο γρασίδι και τους σπόρους που καταναλώνουν οι αγελάδες.

Τα αντιοξειδωτικά δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες, αναχαιτίζοντας τις αντιδράσεις μέσα στα κύτταρα που προάγουν τα διόξυ και υπερόξυ μόρια, που καλούνται επίσης αντιδρώντα είδη οξυγόνου, καθώς επίσης και αντιδρώντα είδη αζώτου. Συνεπώς, η ολική αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού είναι το άθροισμα των αντιοξειδωτικών ενζύμων και οξέων που παρασκευάζονται από το σώμα και των αντιοξειδωτικών που προσλαμβάνονται από τα τρόφιμα.

IV. Φλαβονοειδή. Μερικές φορές αναφέρονται και ως βιοφλαβονοειδή. Είναι δευτεροβάθμιοι φυτικοί μεταβολίτες, των οποίων η σημαντικότερη δράση, στα επίπεδα που συνήθως περιέχονται στα τρόφιμα και τα ροφήματα, είναι η αντιοξειδωτική. Στα φλαβονοειδή περιλαμβάνεται ένα ευρύ και διαδεδομένο φάσμα υδατοδιαλυτών φαινολικών παραγώγων. Κάποια έχουν λαμπερά χρώματα. Απαντώνται στο διάμεσο χώρο των φυτικών κυττάρων και ταξινομούνται βάση της οξειδωτικής κατάστασης του πουρινικού τους δακτυλίου (τμήμα της χημικής τους δομής). Υπάρχουν δεκάδες αναγνωρισμένες τάξεις φλαβονοειδών. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται οι φλαβονόλες, οι φλαβόνες, οι φλαβανόνες και οι ισοφλαβόνες.

Συνεπώς, οι δευτεροβάθμιοι φυτικοί μεταβολίτες ταξινομούνται:

- Ως φυτοχημικά, βάση της βιολογικής δραστηριότητάς τους ή της λειτουργίας τους μέσα στα φυτά. Είναι δηλαδή χημικές ουσίες, οι οποίες παράγονται κατα τη μεταβολική δραστηριότητα των φυτών και εξυπηρετούν συγκεκριμένες λειτουργίες των φυτικών κυττάρων. Βασικές κατηγορίες των φυτοχημικών είναι τα ένζυμα, οι ορμόνες, και οι πρωτεΐνες.
- Ως βιταμίνες, βάση της βιολογικής δραστηριότητάς τους ή της λειτουργίας τους, στα θηλαστικά. Ο όρος αναφέρεται συνεπώς, σε φυτικά συστατικά τα οποία εξυπηρετούν θεμελιώδεις λειτουργίες στους ανθρώπους, που μπορεί να είναι παρόμοιες ή πολύ διαφορετικές από το χημικό τους ρόλο στα φυτικά κύτταρα.
- Ως αντιοξειδωτικά, βάση της ικανότητάς τους να δεσμεύουν ή να εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες στα κύτταρα των θηλαστικών. Τα αντιοξειδωτικά είναι απαραίτητα συστατικά για όλους τους οργανισμούς: φυτά, θηλαστικά, βακτήρια κτλ.
- Ως πολυφαινόλες και φλαβονοειδή, βάση της χημικής τους δομής.

7.2.2 Διεθνείς μελέτες στην πρόσληψη αντιοξειδωτικών

Χρησιμοποιώντας ένα πρωτότυπο πειραματικό σχήμα, μία ομάδα Δανών επιστημόνων αποπειράθηκε να αξιολογήσει ποσοτικά τις αλλαγές στους δείκτες αντιοξειδωτικής άμυνας που επιφέρει η κατανάλωση ρεαλιστικών ποσοτήτων τόσο βιολογικά όσο και συμβατικά ανεπτυγμένων τροφίμων (Grinder & Pedersen, 2003). Οι δίαιτες παρέμβασης ήταν παρόμοιες με την τυπική δίαιτα που καταναλώνουν οι Δανοί. Μετρήθηκε η πρόσληψη και η έκκριση 5 φλαβονοειδών στους ανθρώπους σε μία διασταυρούμενη μελέτη παρέμβασης στην οποία έλαβαν μέρος 16 συμμετέχοντες. Αναφέρθηκε ότι για την αξιολόγηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας χρησιμοποιήθηκαν αρκετοί δείκτες οξειδωτικού στρες συμπεριλαμβανομένων των αναλύσεων TEAC (trolox equivalent antioxidant capacity) και FRAP (ferric reducing ability of plasma).

Η δίαιτα με βιολογικά προϊόντα παρείχε συστηματικά περισσότερη κερκετίνη και καμφερόλη σε σχέση με τη δίαιτα που περιείχε συμβατικά τρόφιμα. Στην περίπτωση της κερκετίνης, το επίπεδο στην βιολογική δίαιτα ήταν 60% υψηλότερο. Τα επίπεδα καμφερόλης στη βιολογική δίαιτα ήταν σχεδόν τα διπλάσια από αυτά στην συμβατική. Η έκκριση κερκετίνης και καμφερόλης στα ούρα ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα που κατανάλωνε βιολογική προϊόντα παρότι παρουσιάστηκε μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των υποκειμένων που έλαβαν μέρος. Ο συγγραφέας προτείνει, ότι ο μεγάλος βαθμός μεταβλητότητας, στη βιοδιαθεσιμότητα, που παρουσιάστηκε σε αυτήν την μελέτη πιθανών να οφείλεται στις διαφοροποιήσεις της εντερικής χλωρίδας. Οι περισσότεροι δείκτες της αντιοξειδωτικής άμυνας δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο μορφών παρέμβασης, μολονότι η βιολογική δίαιτα οδήγησε σε αύξηση της πρωτεϊνικής οξείδωσης και μείωση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας σε σύγκριση με τις φυσιολογικές τιμές.

Μία διατροφική παρέμβαση στη Γαλλία, που αφορούσε υγιείς ενήλικες, σχεδιάστηκε με σκοπό να μετρήσει τις αλλαγές στα αντιοξειδωτικά επίπεδα στο αίμα μετά την κατανάλωση προϊόντων που βασίζονταν στην ντομάτα. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη, για μία περίοδο 3 εβδομάδων, απέφευγαν πλήρως τα προϊόντα ντομάτας, ενώ στη συνέχεια ακολούθησε μία δεύτερη περίοδος 3 εβδομάδων, κατά την οποία η τυπική δίαιτα των υποκειμένων περιείχε συμπλήρωμα 96 gr πολτοποιημένης ντομάτας. Η δίαιτα με το συμπλήρωμα ντομάτας αύξησε στο πλάσμα τα επίπεδα λυκοπενίου, β- καροτενίου και λουτεΐνης, αλλά δεν μετέβαλλε σημαντικά την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα, την βιταμίνη C και E, και τα αντιοξειδωτικά ιχνοστοιχεία στο πλάσμα (Tyssandier et al, 2004). Ωστόσο, η αποφυγή των προϊόντων ντομάτας οδήγησε σε σημαντική μείωση του λυκοπενίου, της βιταμίνης C, του β- καροτενίου, της λουτεΐνης και της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος.

Μία πρόσφατη έρευνα εστίασε στον ρόλο των γλυκαντικών στη δίαιτας στην τροποποίηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας. Η μία ομάδα συμμετεχόντων κατανάλωνε μέλι 1.5 gr ημερησίως, ενώ η άλλη ομάδα κατανάλωνε αντίστοιχη ποσότητα από σιρόπι καλαμποκιού (Schramm, 2003). Το μέλι παρείχε συνολικά 0.79 mgr φαινολικών αντιοξειδωτικών, ενώ το σιρόπι καλαμποκιού περιείχε 0.21. Η αντιοξειδωτική κατάσταση του πλάσματος της ομάδας, που κατανάλωνε το μέλι, αυξήθηκε σημαντικά σε σχέση με την ομάδα που κατανάλωνε σιρόπι καλαμποκιού. Ο συγγραφέας σημειώνει ότι η αντικατάσταση κάποιας ποσότητας, από τη μέση

κατανάλωση γλυκαντικών, με μέλι θα μπορούσε να ενισχύσει αξιοσημείωτα την αντιοξειδωτική κατάσταση του οργανισμού.

7.2.3 Ανασκόπηση των ωφέλιμων επιδράσεων των αντιοξειδωτικών στην ανθρώπινη υγεία

Κάθε χρόνο δημοσιεύονται χιλιάδες αναφορές για τον ρόλο των αντιοξειδωτικών στην προώθηση της υγείας, στην πρόληψη των ασθενειών και στην κάλυψη των θρεπτικών αναγκών. Υπάρχουν πολλά ειδικά περιοδικά τα οποία επικεντρώνονται στη βιολογία των ελευθέρων ριζών και των αντιοξειδωτικών. Αυτό το πεδίο της επιστήμης παίζει κεντρικό ρόλο λόγω του αυξημένου ενδιαφέροντος για τα διατροφικά συμπληρώματα, τα φυσικά θρεπτικά συστατικά και τη χρήση της γενετικής και της βιοτεχνολογίας στην ενίσχυση του αντιοξειδωτικού περιεχομένου των φυτών.

Ενώ υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις που επαληθεύουν τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης φρούτων και λαχανικών και του κινδύνου για την ανάπτυξη ασθενειών, δεν υπάρχουν μελέτες που να αξιολογούν τη αντίστοιχη σχέση από την κατανάλωση βιολογικών φρούτων και λαχανικών. Επιπρόσθετα, υπάρχουν λίγα αποδεικτικά στοιχεία για την άμεση συσχέτιση μεταξύ της αντιοξειδωτικής πρόσληψης και οποιοδήποτε συγκεκριμένου οφέλους για την ανθρώπινη υγεία. Πολλές έρευνες που σχεδιάστηκαν με σκοπό να μελετήσουν μία τέτοια συσχέτιση, απέτυχαν. Η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών και της καλής υγείας προκύπτει από ένα σύνθετο μίγμα μηχανισμών και συνθηκών. Σε μερικές περιπτώσεις, η αυξημένη αντιοξειδωτική πρόσληψη μπορεί απλά να αποτελεί ένα δείκτη αυξημένης κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών. Σε άλλες βέβαια περιπτώσεις, τα αντιοξειδωτικά μπορεί να επιδρούν στην κατάσταση της υγείας με τρόπους που δεν είναι ακόμα διευκρινισμένοι. Η απλή, άμεση σύνδεση της αντιοξειδωτικής πρόσληψης με την προαγωγή της υγείας, στην πραγματικότητα, είναι πολύ πιθανό να αποτελεί την εξαίρεση παρά τον κανόνα.

Τα περισσότερα, αν όχι όλα, οφέλη για την υγεία των αντιοξειδωτικών προκύπτουν από την αντιφλεγμονώδη δραστηριότητά τους μέσα στο σώμα (Middleton E Jr 1998; Middleton 1998). Η επιβλαβής δράση των ελευθέρων ριζών διεγείρεται από τη φλεγμονή, αλλά και η ίδια αποτελεί παράγοντα φλεγμονής. Περιορίζοντας την καταστροφική δράση των ελευθέρων ριζών, τα αντιοξειδωτικά

μειώνουν τη φλεγμονή. Αυτός ο θεμελιώδης ρόλος των αντιοξειδωτικών προάγει την υγεία του καρδιαγγειακού συστήματος, (Arai et al, 2000; Hertog et al, 1993a; Huxley et al, 2003; Huxley et al, 2004; Knekt et al, 1996; Knekt et al, 2002; Mennen et al, 2004; Rissanen et al, 2003) αναχαιτίζει την ανάπτυξη καρκινικών όγκων, (Ferguson et al, 2002; Galati et al, 2004; Galati et al, 2000; Knekt et Al, 1997; Le Marchand et al, 2000; Morton et al, 1999), επιβραδύνει την εξέλιξη της γήρανσης στον εγκέφαλο και το νευρικό σύστημα (Bastianetto et al, 2000; Bickford et al, 2000; Joseph et al, 1998a; Joseph et al, 1998b; Martin et al, 2002; Sun et al, το 2002), και περιορίζει τον κίνδυνο και τη σοβαρότητα των νευροεκφυλιστικών ασθενειών, (Mandel et al, 2004), όπως είναι το Alzheimer, (Barkats et al, 2000; Butterfield et al, 2002; Conte et al, 2003; Fontaine et al, 2000; Ono et al, 2003; Yatin et al, 1999),η ασθένεια του Parkinson (Grunblatt et al, 2000; Youdim et al, 2001; Youdim et al, 2002),και την ασθένεια του Huntington. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην μείωση της σοβαρότητας του άσθματος (Shaheen et al, 2001). Το φλαβονοειδές κερκετίνη έχει δειχθεί ότι βοηθά στην ανακούφιση της χρόνιας ισχυαλγίας, (Shoskes et al, 1999).

7.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΩΝ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΩΝ ΦΥΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΩΝ ΤΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν τα επίπεδα των δευτερογενών φυτικών μεταβολιτών, πολυφαινολών και αντιοξειδωτικών των τροφίμων. Μία ομάδα παραγόντων προκύπτει κατά την καλλιέργεια και περιλαμβάνει την γενετική των φυτών, της πρακτικής της καλλιέργειας, τη γονιμότητα του εδάφους, τον καιρό, την παρασιτική πίεση και τα συστήματα διαχείρισης των παρασίτων, καθώς και την περίοδο συγκομιδής και ωριμότητας. Μία άλλη ομάδα παραγόντων υπεισέρχεται, καθώς τα τρόφιμα απομακρύνονται από το αγρόκτημα και διατίθενται προς κατανάλωση, καθώς ο τρόπος συντήρησης των τροφίμων στο σπίτι και το μαγείρεμα μπορούν να τροποποιήσουν τα αντιοξειδωτικά επίπεδα, μερικές φορές σε εξαιρετικό βαθμό. Ο προσδιορισμός αποτελεσματικών μεθόδων, χαμηλού κόστους, διατήρησης του φαινολικού και αντιοξειδωτικού περιεχομένου των φρούτων, των λαχανικών και των σιτηρών την ώρα της συγκομιδής και κατά την μεταφορά τους προς κατανάλωση, αποτελεί μία μεγάλη πρόκληση.

7.3.1 Ανασκοπήσεις που εξετάζουν τις επιδράσεις των συστημάτων βιολογικής καλλιέργειας

Δύο τεχνολόγοι τροφίμων από το πανεπιστήμιο Otago της Νέας Ζηλανδίας δημοσίευσαν μία περιεκτική ανασκόπηση το 2002 με τίτλο "A comparison of the nutritional value, sensory qualities and food safety of organically and conventionally produced food" (Bourn και Prescott, 2002). Το άρθρο αυτό καλύπτει τις επιδράσεις των μεθόδων καλλιέργειας και των πρακτικών γονιμοποίησης στο θρεπτικό περιεχόμενο των τροφίμων, ιδιαίτερα των περιεχομένων σε βιταμίνες, νιτρικά άλατα, μέταλλα και πρωτεΐνες. Επίσης, αξιολογήθηκε η επίδραση σε παραμέτρους όπως είναι η γεύση και η αίσθηση. Μόνο λίγες από τις υπάρχουσες μελέτες αξιολογούν τις αλλαγές στα επίπεδα αντιοξειδωτικών ή πολυφαινολών πέραν των επιδράσεων στη βιταμίνη C και E.

Σε ότι αφορά τα επίπεδα της βιταμίνης C, οι Bourn και Prescott το 2002, αναφέρουν διάφορες μελέτες στις οποίες συγκρίθηκαν οι καλλιέργειες βιολογικών και συμβατικών συστημάτων. Πολλές από αυτές έδειξαν αυξημένα επίπεδα βιταμίνης C στα βιολογικά τρόφιμα, ενώ άλλες έδειξαν το αντίθετο. Οι συγγραφείς σημειώνουν ότι:

> *«Επειδή το περιεχόμενο σε βιταμίνη C επηρεάζεται πολύ εύκολα από την ωριμότητα της συγκομιδής, τις συνθήκες αποθήκευσης (π.χ. θερμοκρασία), από τη διάβρωση της επιφάνειας και την παρουσία οξυγόνου, ανεξάρτητα από το σύστημα καλλιέργειας, δεν μας εκπλήσσει το γεγονός ότι παρουσιάζεται σημαντική απόκλιση στα αποτελέσματα μεταξύ των μελετών».*

Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι η έρευνα που εστιάζεται στις πολυφαινόλες των βιολογικών προϊόντων έχει μόλις ξεκινήσει, υπάρχει όμως σημαντική βιβλιογραφία που αναφέρεται στις πολυφαινόλες των συμβατικών τροφίμων. Επιπρόσθετα, υπογραμμίζουν το γεγονός ότι πολλές μελέτες έχουν δείξει μία αντίστροφη σχέση μεταξύ της χρήσης αζώτου και της συγκέντρωσης φαινολικών συστατικών. Στα εδάφη που διαπιστώνονται υψηλά επίπεδα αζώτου άμεσα διαθέσιμο για τα φυτά, αυτά μπορούν και τυπικά αναπτύσσονται ταχύτερα και φθάνουν σε ένα σχετικά μεγάλο μέγεθος, αλλά η συγκέντρωσή τους σε πολυφαινόλες και κάποιες

βιταμίνες είναι χαρακτηριστικά χαμηλότερες. Αυτό το φαινόμενο έχει αναφερθεί στο παρελθόν ως «επίδραση διάλυσης» (Davis, 2004; Farrell, 2003). Τα ευρήματα αυτά έχουν επιβεβαιωθεί και εξηγηθεί γενετικά σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε από το USDA και αφορούσε ντομάτες που αναπτύχθηκαν σε συμβατικά συστήματα υψηλού και χαμηλού αζώτου αντίστοιχα (Kumar et al, 2004).

Μία αναφορά που παρουσιάστηκε σε ένα επιστημονικό συνέδριο το 1998, του International Federation of Organic Agriculture Movement (IFOAM), αναφέρει ότι συγκρίθηκαν τα επίπεδα των φαινολικών συστατικών σε συμβατικά και βιολογικά μήλα και προέκυψε ότι όσα αναπτύχθηκαν σε βιολογικές καλλιέργειες περιείχαν υψηλότερα επίπεδα (Weibel et al, 2000). Οι επιστήμονες που εργάζονται στο Danish Institute of Agricultural Sciences δημοσίευσαν μία περιεκτική ανασκόπηση της επίδρασης των μεθόδων βιολογικής καλλιέργειας στη θρεπτική αξία των φυτικών τροφίμων στο *Journal of the Science of Food and Agriculture* (Brandt et al, 2001). Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα, ότι τα μόνα συνεπή πλεονεκτήματα των βιολογικών τροφίμων είναι τα υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης C και τα χαμηλότερα επίπεδα νιτρικών αλάτων.

Η ανασκόπηση των Weibel et al επισημαίνει ότι υπάρχουν 5 σημαντικές κατηγορίες χημικών συστατικών, στα φυτά, που επηρεάζουν την υγεία: βιταμίνες, μέταλλα, πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και δευτερογενείς φυτικοί μεταβολίτες. Όσον αφορά τις πρώτες τέσσερις κατηγορίες χημικών συστατικών, οι συγγραφείς δηλώνουν ότι:

> *«... καμία μελέτη σε ανθρώπους ή ζώα δεν έχει παρουσιάσει επιδράσεις στην υγεία από τη χρήση φυτικών τροφίμων με σχετικά υψηλό ή χαμηλό περιεχόμενο από οποιονδήποτε από τους τέσσερις τύπους θρεπτικών ουσιών, εκτός και αν η διατροφή ήταν σημαντικά ελλιπής σε ένα από αυτά τα θρεπτικά συστατικά..»*

Η επιστημονική κοινότητα συμφωνεί στο γεγονός ότι η αξιολόγηση της θρεπτικής αξίας των τροφίμων ως προς τις βιταμίνες, τα μέταλλα, τις πρωτεΐνες και τους υδατάνθρακες για τις ανεπτυγμένες χώρες δεν αποτελεί σημαντικό στόχο, δεδομένου ότι οποιαδήποτε έλλειψη σε αυτά μπορεί εύκολα να διαπιστωθεί. Σε ότι αφορά τους δευτεροβάθμιους φυτικούς μεταβολίτες όμως, η κατάσταση είναι πολύ διαφορετική. Κανένας από αυτούς δεν είναι τεκμηριωμένο ότι είναι απολύτως απαραίτητος για την μακρόχρονια και υγιή ζωή. Αυτό ισχύει εξ ορισμού, καθώς όταν

αναγνωρίζεται ότι κάποιος από αυτούς παρουσιάζει κάποια συγκεκριμένη βιολογική λειτουργία, μετονομάζεται απευθείας σε βιταμίνη (Brandt et al, 2001).

Παρόλο που κανένας από αυτούς δεν είναι απαραίτητος για την καλή υγεία, σε αρκετές μελέτες φαίνεται, ότι η κατανάλωση μεμονωμένων ή μίγματος δευτεροβάθμιων φυτικών μεταβολιτών βοηθάει στην πρόληψη ή ελαττώνει τη σοβαρότητα των ασθενειών ή ακόμη και επιβραδύνει τη διαδικασία της γήρανσης. Επίσης σημειώνεται ότι:

"Στην πραγματικότητα έχει διαπιστωθεί, ότι όσο μεγαλύτερη είναι η ημερήσια πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, τόσο μικρότερος είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης θανάσιμων ασθενειών, όπως είναι ο καρκίνος, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο διαβήτης."

Λόγω του απεριόριστου αριθμού των δευτεροβάθμιων φυτικών μεταβολιτών, και των σχεδόν απεριόριστων συνδυασμών τους στα τρόφιμα, η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να εστιάσει το ενδιαφέρον της στις κατηγορίες ή τα μίγματα των ενώσεων αυτών. Οι συγγραφείς επισημαίνουν επίσης την επίδραση των δευτεροβάθμιων φυτικών μεταβολιτών που προσλαμβάνονται από την τροφή, στους πληθυσμούς με απεριόριστη πρόσβαση στα τρόφιμα. Κάποιοι δευτεροβάθμιοι φυτικοί μεταβολίτες αποτελούν αντι-θρεπτικές ουσίες, ουσίες δηλαδή που εμποδίζουν τη πρόσληψη πρωτεϊνών ή/και άλλων ουσιαστικών θρεπτικών συστατικών. Οι πληθυσμοί που ουσιαστικά έχουν πρόσβαση σε απεριόριστες προμήθειες τροφίμων τείνουν να υπερκαναλώνουν, αυξάνοντας τον κίνδυνο για ποικίλες ασθένειες. Η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών με υψηλή περιεκτικότητα σε αντι-θρεπτικούς δευτεροβάθμιους μεταβολίτες τείνουν να εξισορροπήσουν τις δυσμενείς επιδράσεις της υπερφαγίας, μειώνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα των θρεπτικών ουσιών.

Οι Brandt et al (2001), πραγματοποιώντας μια αποτίμηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σε ότι αφορά την επίδραση των μεθόδων καλλιέργειας, στους δευτεροβάθμιους φυτικούς μεταβολίτες, σημειώνουν ότι τα επίπεδα γονιμότητας του εδαφους επιδρούν συστηματικά στα επίπεδα των φυτικών μεταβολιτών. Επίσης αναφέρουν, ότι οι βιολογικές συγκομιδές κανονικά αναπτύσσονται σε εδάφη με χαμηλά επίπεδα διαθέσιμου αζώτου, και κατά συνέπεια, τα περισσότερα βιολογικά τρόφιμα περιέχουν χαμηλά επίπεδα νιτρικών αλάτων και πρωτεϊνών. Τέλος σημειώνεται ότι τα φυτά που αναπτύσσονται σε βιολογικά συστήματα

«παρουσιάζουν περισσότερη εγγενή αντίσταση [στα παράσιτα] από τα συμβατικά, δεδομένου ότι μπορούν να αντιμετωπίσουν τις παρασιτικές επιθέσεις σχετικά καλά χωρίς την προστασία φυτοφαρμάκων» (Brandt et al, 2001). Σε ότι αφορά τα επίπεδα των δευτεροβάθμιων μεταβολιτών, δίνεται έμφαση στην έλλειψη καλά σχεδιασμένων μελετών και συχνά συγκρουόμενων αποτελεσμάτων:

"... υπολογίζουμε ότι τα επίπεδα των, σχετικών με την αμυντική υπεράσπιση των φυτών, δευτεροβάθμιων μεταβολιτών στα βιολογικά λαχανικά είναι 10-50% υψηλότερα από τα συμβατικά. Οι διαφορές αυτές πιθανώς είναι μικρότερες στα φρούτα."

Επίσης, επισημαίνουν ότι οι συμβατικοί καλλιεργητές υιοθετούν όλο και περισσότερο βασικές πρακτικές των βιολογικών συτημάτων, οπότε οι αναμενόμενες διαφορές στα επίπεδα των αντιοξειδωτικών μεταξύ των βιολογικών και συμβατικών τροφίμων πιθανότατα συγκλίνουν.

7.3.2 Επιδράσεις των μεθόδων βιολογικής καλλιέργειας στους αντιοξειδωτικούς δευτεροβάθμιους φυτικούς μεταβολίτες

Σε μια καλά σχεδιασμένη μελέτη που δημοσιεύθηκε στο *Journal of Argicultural and Food Chemistry*, μια ομάδα Ιταλών ερευνητών ανέλυσαν την επίδραση των βιολογικών και συμβατικών πρακτικών παραγωγής στα επίπεδα των πολυφαινολών στα δαμάσκηνα, φρούτα που αναπτύσσονται ευρέως στην περιοχή της Μεσογείου και είναι γνωστά για το υψηλό αντιοξειδωτικό τους περιεχόμενο. Μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις τριών βιταμινών: του ασκορβικού οξέος, της βιταμίνης Ε και της βήτα-καροτίνης (Lombardi-Boccia et al, 2004). Στα βιολογικά και συμβατικά εδάφη καλλιεργήθηκε η ίδια ποικιλία και αναπτύχθηκαν οι ίδιες πειραματικές συνθήκες, ελαχιστοποιώντας με τον τρόπο αυτό πιθανές πηγές σφαλμάτων. Τα βιολογικά εδάφη απείχαν τουλάχιστον 600 μέτρα από τα συμβατικά.

Οι βιολογικές καλλιέργειες διαχειρίστηκαν με τρεις μεθόδους:

- όργωμα του εδάφους, όπως ακριβώς η πρακτική καλλιέργειας που χρησιμοποιήθηκε στα συμβατικά εδάφη

- χρήση τριφυλλιού για την κάλυψη της καλλιέργειας κατά τις διαδοχικές αναπαραγωγικές περιόδους και
- κάλυψη του εδάφους με φυσικό, μικτό λιβάδι, που θερίζεται ανάλογα με την εποχή.

Η μελέτη με τα δαμάσκηνα κάλυψε τρεις αναπαραγωγικές φάσεις. Τα βιολογικά δαμάσκηνα περιείχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις σε διάφορα μέταλλα συμπεριλαμβανομένων του ψευδάργυρου και του μαγνήσιου. Η συνολική περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες παρουσίασε μεγάλες διακυμάνσεις. Τα βιολογικά δαμάσκηνα, που αναπτύχθηκαν στα εδάφη, που διαχειρίστηκαν με τη μέθοδο κάλυψης του εδάφους με λιβάδι, περιείχαν τις υψηλότερες συγκεντρώσεις τοκοφερολών. Τα βιολογικά δαμάσκηνα, που καλλιεργήθηκαν στα εδάφη με το οργωμένο χώμα, περιείχαν υψηλότερα επίπεδα β-καροτίνης από τα συμβατικά, αν και τα συμβατικά δαμάσκηνα περιείχαν περισσότερες συνολικά πολυφαινόλες. Τα επίπεδα των πολυφαινολών στα βιολογικά δαμάσκηνα, που παρήχθησαν στα εδάφη που καλύπτονταν από τριφύλλι, ήταν υψηλότερα στις έξι από τις εννέα μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν, όμοια σε μια περίπτωση, και χαμηλότερα στις υπόλοιπες δύο περιπτώσεις.

Ερευνητές στο πανεπιστήμιο California-Davis, πραγματοποίησαν μία μελέτη που αφορούσε τα επίπεδα των πολυφαινολών και των δευτεροβάθμιων μεταβολιτών, σε δύο καλλιέργειες μούρων και μία καλαμποκιού, κάτω υπό συμβατικές, βιολογικές και χαμηλής διαθεσιμότητας μεθόδους καλλιέργειας. (Asami et al, 2003). Η ομάδα ανέλυσε το συνολικό φαινολικό περιεχόμενο των μούρων και του καλαμποκιού στο πλαίσιο και των τριών συστημάτων παραγωγής, καθώς και το συνολικό φαινολικό περιεχόμενο στις φράουλες που αναπτύχθηκαν υπό συμβατικά και σταθερά συστήματα. Ανέλυσαν επίσης την επίδραση τριών κοινών μεθόδων συντήρησης της παραγωγής μετά τη συγκομιδή – την ψύξη, την ξήρανση υπό ψύξη, και την ξήρανση στον αέρα.

Η μέθοδος Folin-Ciocaltheu χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση των συνολικών φαινολικών επιπέδων. Ακόμη, αξιολογήθηκαν ποσοτικά τα επίπεδα ασκορβικού οξέος με HPLC. Οι συμβατικές και σταθερές καλλιέργειες καλαμποκιού και φράουλας διαχειρίστηκαν με ζιζανιοκτόνα, αλλά δεν αναφέρθηκε η εφαρμογή εντομοκτόνου ή μυκητοκτόνου. Η προφανής έλλειψη πίεσης, από φυτικά παθογόνα

και έντομα σε όλα τα αγροτεμάχια, πιθανότατα ελαχιστοποιεί τις διαφοροποιήσεις στα συνολικά επίπεδα των φαινολών. Παρόλα αυτά, ο πειραματικός σχεδιασμός απέτυχε να αξιολογήσει τα επίπεδα των πολυφαινολών ανάλογα με τον τύπο του εδάφους.

Οι Asami et al (2003) μέτρησαν συστηματικά υψηλότερα επίπεδα ασκορβικού οξέος στα βιολογικά τρόφιμα. Επίσης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα ασκορβικού οξέος στα δείγματα που υπέστησαν ξήρανση υπό ψύξη και αέρα, σε σύγκριση με τα δείγματα που υπέστησαν μόνο ψύξη. Η συγκέντρωση ασκορβικού οξέος στο βιολογικά ανεπτυγμένο καλαμπόκι ήταν 66.7 % υψηλότερη από το αντίστοιχο συμβατικό.

Επίσης, τα επίπεδα ολικών φαινολών (TP) ήταν εμφανώς υψηλότερα στα βιολογικά δείγματα. Στην περίπτωση του καλαμποκιού, τα επίπεδα TP αναφέρθηκε ότι ήταν 41 έως 58% υψηλότερα στα βιολογικά δείγματα, ανάλογα με την επεξεργασία που υπέστησαν μετά τη συγκομιδή. Τα επίπεδα TP στα βιολογικά μούρα, που υπέστησαν ψύξη, ήταν 50% υψηλότερα απ' ό,τι στα αντίστοιχα συμβατικά.

Τις υψηλότερες συγκεντρώσεις TP, παρουσίασαν συστηματικά τα δείγματα που επεξεργάσθηκαν υπό ψύξη, ενώ ακολούθησαν όσα αφυδατώθηκαν υπό ψύξη και αέρα αντίστοιχα. Τα βασικότερα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Επίπεδα ασκορβικού οξέος και ολικών φαινολών (mg/100g φρέσκου βάρους) σε υπό ψύξη συμβατικά και βιολογικά μούρα (marionberries) και καλαμπόκι (corn)

	Marionberries				Corn		
	Conventional	Organic	Organic as a Percent of Conventional		Conventional	Organic	Organic as a Percent of Conventional
Ascorbic Acid	ND	ND	ND		2.1	3	152%
Total Phenolics	412	620	150%		24.7	39	158%
Note: Total pheolics is corrected for ascorbic acid content. Similar differences were observed for freeze-dried and air dried marionberries and corn.							
Source: Table 3 and Firgure 1 in Asami et al., 2003							

Ανταποκρινόμενοι στη μελέτη του US-Davis, οι Felsot και Rosen έθεσαν ένα αριθμό θεμάτων υπό συζήτηση, που προέκυψαν από τον τρόπο με τον οποίο οι συγγραφείς ερμήνευσαν και χρησιμοποίησαν την υπάρχουσα βιβλιογραφία για τη διαμόρφωση των υποθέσεων τους και την εξαγωγή συμπερασμάτων (Felsot et al, 2003). Σημειώνουν ότι η δημοσιευμένη ββλιογραφία, συμπεριλαμβανομένης και της προαναφερόμενης μελέτης, υποδεικνύει ότι τα επίπεδα πολυφαινολών είναι αρκετές φορές υψηλότερα στα βιολογικά προϊόντα, αλλά θέτουν υπό αμφισβήτηση τον ισχυρισμό των Asami et al ότι η κατανάλωση βιολογικών τροφίμων βελτιώνει την κατάσταση της υγείας.

Επιπλέον, επικρίνουν τον πειραματικό σχεδιασμό της μελέτης και επισημαίνουν ότι απαιτείται περισσότερο αυστηρή στατιστική επεξεργασία για τη σύγκριση των επιπέδων των πολυφαινολών που περιέχονται στα βιολογικά και συμβατικά ανεπτυγμένα τρόφιμα. Σημειώνουν επίσης, ότι οι διαφοροποιήσεις στη χρήση φυτοφαρμάκων στις βιολογικές και συμβατικές συγκομιδές ήταν από μέτριες έως ανύπαρκτες, και ως εκ τούτου δεν είναι δυνατό να αποδοθούν σε αυτά οι παρατηρηθείσες διαφορές στο συνολικό φαινολικό περιεχόμενο και στα επίπεδα της βιταμίνης C. Παρότι είναι αδύνατο να προσδιοριστούν οι αιτίες διακύμανσης των αντιοξειδωτικών επιπέδων μεταξύ των βιολογικών και συμβατικών δειγμάτων που εξετάστηκαν στη μελέτη των Asami et al (2003), οι αναλυτικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν αποδεικνύουν την ύπαρξη αυτών των διαφορών. Είναι βέβαιο, ότι απαιτείται πολλή περισσότερη έρευνα, για να καθοριστεί ο λόγος που τα αντιοξειδωτικά επίπεδα εμφανίζονται αρκετές φορές υψηλότερα στις βιολογικές συγκομιδές, αλλά σε άλλες περιστάσεις, παραμένουν αμετάβλητα.

Μια ομάδα Ιταλών ερευνητών μελέτησε τις διαφορές στα αντιοξειδωτικά επίπεδα σε συμβατικά και βιολογικά ροδάκινα και αχλάδια. Ένας από τους στόχους τους ήταν να προσδιορίσουν τους βιοχημικούς δείκτες που θα χρησιμοποιηθούν μελλοντικά για να ελέγχεται, εάν οι βιολογικές πρακτικές, που εφαρμόζονται, καλύπτουν τα κριτήρια που έχει θεσπίσει η Ευρωπαϊκή κοινότητα. Υπέθεσαν ότι τα αντιοξειδωτικά επίπεδα θα διαφέρουν ανάμεσα στις βιολογικές και τις συμβατικές συγκομιδές που αναπτύσσονται στην ίδια περιοχή υπό παρόμοιες πρακτικές παραγωγής. Στη συνέχεια, ανέπτυξαν ένα πειραματικό μοντέλο για να εξετάσουν την υπόθεση αυτή. Η έρευνα εστιάστηκε στους δείκτες οξειδωτικής καταστροφής των φρούτων. Επίσης, μέτρησαν τα επίπεδα των συνολικών πολυφαινολών και της πολυφαινολοξειδάσης (PPO), που χρησιμεύουν ως γενικοί δείκτες της συνολικής

αντιοξειδωτικής ικανότητας. Αναλύθηκαν επίσης, το ασκορβικό οξύ, το κιτρικό οξύ, και τα επίπεδα της α- και λ-τοκοφερόλης.

Τα δέντρα που παρήγαγαν αχλάδια και ροδάκινα στη μελέτη είχαν ηλικία 5 ετών και αναπτύχθηκαν σε έναν κυβερνητικό ερευνητικό σταθμό στο Ciampino της Ρώμης. Τα βιολογικά φρούτα αναπτύχθηκαν σύμφωνα με τους κανόνες της ΕΕ, ενώ τα συμβατικά φρούτα διαχειρίστηκαν με τυποποιημένα λιπάσματα και φυτοφάρμακα. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες ποικιλίες στα βιολογικά και συμβατικά αγροτεμάχια. Τα βιολογικά και συμβατικά φρούτα, που επιλέχτηκαν, συλλέχθηκαν στο ίδιο στάδιο ωριμότητας. Συνεπώς, αυτή αποτελεί μια από τις λίγες μελέτες, όπου το πειραματικό σχέδιο εξάλειψε τους περισσότερους από τους παράγοντες που οδηγούν στην αλλαγή των επιπέδων των πολυφαινολών και των αντιοξειδωτικών, πέραν της επιλογής των μεθόδων βιολογικής και συμβατικής παραγωγής, και κατά την οποία σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές στη χρήση φυτοφαρμάκων στα βιολογικά και συμβατικά αγροκτήματα.

Οι συγγραφείς παρατήρησαν «μία παράλληλη αύξηση στην περιεκτικότητα των πολυφαινολών και τη δραστηριότητα της PPO στα βιολογικά ροδάκινα και αχλάδια σε σχέση με τα αντίστοιχα συμβατικά δείγματα» (Carbonaro et al., 2002). Τα βασικά ευρήματα της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Δραστηριότητα της PPO και επίπεδα των συνολικών πολυφαινολών σε συμβατικά και βιολογικά ροδάκινα (peaches) και αχλάδια (pears)

	Peaches				Pears		
	Conventional	Organic	Organic as a Percent of Conventional		Conventional	Organic	Organic as a Percent of Conventional
PPO Activity (UE/100 grams)	2,053	2,655	129%		959	3,021	315%
Total Polyphenols	21.3	29	136%		58.4	64.5	110%
Note: PPO activity measured as chlorogenic acid as enymatic activity (UE). One unit of activity is the amount of enzyme that caused an absorbance increase of 0.001 unit per minute in the conditions of the assay. Total polyphenol concentrations measured as mg tannic acid per 100 grams fresh weight.							
Source: Table 1 (Carbonaro et al., 2002)							

Τα βιολογικά ροδάκινα περιείχαν κατά ένα τρίτο υψηλότερες συγκεντρώσεις πολυφαινολικών ενώσεων από τα συμβατικά, ενώ η δραστηριότητα της PPO στα

βιολογικά αχλάδια ήταν περισσότερο από τρεις φορές υψηλότερη από ότι στα συμβατικά. Όλες οι διαφορές στα επίπεδα αντιοξειδωτικών και πολυφαινολών ήταν στατιστικά σημαντικές και προέρχονταν από το μέσο όρο τουλάχιστον έξι μετρήσεων των αντίστοιχων ζευγαριών. Επιπλέον, τα βιολογικά ροδάκινα είχαν μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε ασκορβικό και κιτρικό οξύ από τα συμβατικά, ενώ τα βιολογικά αχλάδια περιείχαν περισσότερη α-τοκοφερόλη. Η ερευνητική ομάδα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι:

"τα δεδομένα αυτά παρέχουν αποδεικτικά στοιχεία, ότι η βελτίωση του αντιοξειδωτικού αμυντικού συστήματος των φυτών, προκύπτει ως αποτέλεσμα των πρακτικών βιολογικής καλλιέργειας. Είναι πολύ πιθανό, ο μηχανισμός αυτός να ασκεί προστασία στα φρούτα έναντι επικείμενων επιβλαβών ουσιών ή παρασίτων υπό την απουσία φυτοφαρμάκων."

Μια άλλη ομάδα ευρωπαίων επιστημόνων αξιολόγησε τις διαφορές στη συγκέντρωση ρεσβερατρόλης, μιας βασικής πολυφαινόλης στις ιδιότητες της οποίας αποδίδεται το αποκαλούμενο γαλλικό παράδοξο (French Paradox), που αναφέρεται στους βιολογικούς και συμβατικούς αμπελώνες (Levite et al, 2000). Η ομάδα επέλεξε αγροκτήματα, για την βιολογική και συμβατική καλλιέργεια των αμπελώνων, που ουσιαστικά βρίσκονταν δίπλα το ένα με το άλλο, με σκοπό να ελαχιστοποιηθούν οι διακυμάνσεις που προκαλούνται και συνδέονται με διαφορές στον καιρό, την γενετική, και την ποιότητα του εδάφους. Μελετήθηκαν έξι περιοχές σε ολόκληρη τη δυτική Ελβετία.

Τα επίπεδα ρεσβερατρόλης ήταν συστηματικά υψηλότερα στα κόκκινα σταφύλια έναντι των άσπρων σταφυλιών. Τα βιολογικά κρασιά περιείχαν τις υψηλότερες συγκεντρώσεις ρεσβερατρόλης σε επτά από τις εννέα περιπτώσεις, και τα χαμηλότερα επίπεδα στις υπόλοιπες δύο περιπτώσεις. Τα βιολογικά σταφύλια περιείχαν κατά μέσο όρο 32% υψηλότερη συγκέντρωση ρεσβερατρόλης από τα συμβατικά δείγματα. Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Επίπεδα ρεσβερατρόλης σε συμβατικούς και βιολογικούς αμπελώνες της δυτικής Ελβετίας (Vintage 1997).

Variety - Location	Resveratrol Content (ppm)		
	Conventional	Organic	Organic as a Percent of Conventional
Pinot Noir - Neuchatel	13.9	12.7	91%
Pinot Noir - Morges	13.5	17.6	130%
Pinot Noir - Peissy	8	11.0	138%
Pinot Noir - Ligerz	8	14.9	186%
Gamay - Morges	23.6	32.8	139%
Chardonnay - Neuchatel	0.2	0.3	150%
Chasselas - Aubonne	0.1	0.1	130%
Pinot Gris - Neuchatel	0.9	0.8	89%
Eight Comparisons			132%
Note: Data on Chasselas grown in Siere not include (0.0 ppm in conventional; 5.3 ppm in organic).			
Source: Table 1 (Levite et al., 2002)			

Μία έρευνα, που πραγματοποιήθηκε στην Ιαπωνία, μελέτησε πέντε διαφορετικά είδη πράσινων λαχανικών, που αναπτύχθηκαν σε βιολογικά και συμβατικά συστήματα παραγωγής, ως προς το περιεχόμενό τους σε πολυφαινόλες και ως προς την αντικαρκινική τους ικανότητα (Ren H. et al, 2001). Στα λαχανικά συμπεριλήφθηκε το κινέζικο λάχανο, τα ουαλλέζικα κρεμμύδια, το σπανάκι, το πράσινο πιπέρι και το qing-gen-cai.

Για την ανάπτυξη των βιολογικών λαχανικών, χρησιμοποιήθηκε ένας υδατοδιαλυτός τροποποιητής του εδάφους και ένα σπρέι για τα φύλλα. Τα συμβατικά λαχανικά παρήχθησαν σε ένα παρακείμενο αγρόκτημα και διαχειρίστηκαν με τυποποιημένα, επεξεργασμένα λιπάσματα και φυτοφάρμακα. Η αντιοξειδωτική ικανότητα του βιολογικού σπανακιού ήταν κατά 2.2 φορές υψηλότερη από αυτή του συμβατικού και 20 έως 50% υψηλότερη στην περίπτωση των ουαλλέζικων

κρεμμυδιών, του κινεζικού λάχανου και του qing-gen-cai (Ren H. et al, 2001). Τα βιολογικά λαχανικά επέδειξαν αυξημένη αντικαρκινική δραστηριότητα σε σχέση με τα συμβατικά λαχανικά, σε διάφορες κυτταρικές δοκιμασίες που πραγματοποιήθηκαν. Οι χυμοί, που εκχυλίσθηκαν από τα βιολογικά λαχανικά, περιείχαν από 1,3 έως 10,4 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις φλαβονοειδών έναντι των συμβατικών, γεγονός που προτείνει ότι τα συστήματα καλλιέργειας έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην αντιοξειδωτική ικανότητα και στο περιεχόμενο των πολυφαινολών.

Σε μια δεύτερη έκθεση της ίδιας ομάδας παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των αντικαρκινικών αναλύσεων που πραγματοποιήθηκαν σε 11 λαχανικά. Συνολικά, χρησιμοποιήθηκαν 33 δοκιμές για τη σύγκριση την αντικαρκινικής ικανότητας βιολογικά και συμβατικά ανεπτυγμένων λαχανικών. Οκτώ από τις 33 δοκιμές έδειξαν, ότι τα βιολογικά προϊόντα παρείχαν σημαντικά μεγαλύτερη αντικαρκινική δραστηριότητα από τα αντίστοιχα συμβατικά λαχανικά, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις υπόλοιπες 25 περιπτώσεις (Ren et al, 2001a). Η μέγιστη διαφορά στην αντικαρκινική δραστηριότητα παρουσιάστηκε στην περίπτωση του σπανακιού. Η μελέτη επίσης έδειξε, ότι τα βιολογικά λαχανικά είχαν τη μεγαλύτερη διάρκεια ζωής από τη στιγμή που διατέθηκαν προς κατανάλωση και είχαν καλύτερη γεύση από τα αντίστοιχα συμβατικά προϊόντα.

Στη Φινλανδία μελετήθηκαν οι φλαβονόλες και επιλεγμένες φαινολικές ενώσεις σε φράουλες και βατόμουρα (Hakkinen et al, 2000). Τα αποτελέσματα της μελέτης υπέδειξαν σημαντικές διακυμάνσεις ανάμεσα στα διαφορετικά είδη. Σε μια τοποθεσία (ανατολική Φινλανδία), πραγματοποιήθηκαν, σε τρεις διαφορετικές ποικιλίες, τρεις άμεσες συγκρίσεις για το φαινολικό περιεχόμενο βιολογικά και συμβατικά παραγώμενων φραουλών. Η αναφορά δεν περιέχει λεπτομέρειες για τις πρακτικές διαχείρισης, που χρησιμοποιήθηκαν στις βιολογικές καλλιέργειες, για τις διαφορές στον τύπο του εδάφους, για τα φυτοφάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν στα συμβατικά συστήματα, ούτε ακόμη για τις διαφορές στην παρασιτική πίεση.

Αναλύθηκαν τέσσερις φαινόλες: η καμφερόλη, η κερκετίνη, το ελαγικό οξύ και το ρ-κουμαρικό οξύ. Σε δύο από τις ποικιλίες, τα βιολογικά μούρα περιείχαν τα υψηλότερα επίπεδα σε δύο από τις τέσσερις φαινολικές ενώσεις που αναλύθηκαν, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά σε οποιαδήποτε από τις τέσσερις φαινόλες της τρίτης ποικιλίας. Μία ποικιλία, η «Jonsok», περιείχε 12 % υψηλότερα επίπεδα ολικών φαινολών από τα πιό υψηλά επίπεδα ελαγικού οξέος και καμφερόλης, γεγονός που

πιστεύεται ότι οφείλεται στην ισχυρότερη παρασιτική πίεση που δέχονται τα βιολογικά μούρα.

Οι ερευνητές σημειώνουν ότι «απροσδόκητα, η οργανική καλλιέργεια δεν άσκησε καμία συστηματική επίδραση στα επίπεδα των φαινολικών ενώσεων στις φράουλες» (Hakkinen et al., 2000). Λαμβάνοντας υπόψη την πολυπλοκότητα με την οποία οι διάφοροι παράγοντες επιδρούν στα επίπεδα των φυτικών πολυφαινολών, θα πρέπει να αναμένονται αντιφατικά δεδομένα για την περιεκτικότητα σε πολυφαινόλες των βιολογικών και συμβατικών συγκομιδών.

7.3.3 Η επίδραση συγκεκριμένων πρακτικών καλλιέργειας στα αντιοξειδωτικά επίπεδα

Εκατοντάδες μελέτες έχουν αναλύσει τις επιδράσεις των πρακτικών καλλιέργειας στα επίπεδα των αντιοξειδωτικών και των πολυφαινολών, αλλά πολύ λίγες από αυτές έχουν εστιάσει στην εφαρμογή συγκεκριμένων πρακτικών διαχείρισης των βιολογικών συστημάτων καλλιέργειας σε αντιδιαστολή με των συμβατικών. Οι μελέτες που αναφέρονται στη συνέχεια, υποδεικνύουν ότι οι πρακτικές καλλιέργειας ασκούν επίδραση στα αντιοξειδωτικά επίπεδα, αλλά δεν διαλευκάνουν τον τρόπο με τον οποίο προκύπτουν οι διακυμάνσεις ανάμεσα στα βιολογικά και συμβατικά συστήματα.

Σε μια μελέτη, που πραγματοποιήθηκε σε αμπελώνες, μελετήθηκε η επίδραση που έχει ο τύπος του εδάφους και η άρδρευση στην καλλιέργεια. Η έρευνα εστιάστηκε στα επίπεδα των καροτενοειδών των σταφυλιών. Ο τύπος εδάφους Α είχε μεγαλύτερη ικανότητα συγκράτησης του νερού από τον τύπο εδάφους Β. Και τα δύο εδάφη διαχειρίστηκαν με και χωρίς άρδρευση. Όπως ήταν αναμενόμενο, τα σταφύλια που δεν ποτίζονταν είχαν το χαμηλότερο βάρος κατά το χρόνο συγκομιδής (Oliveira et al, 2003), ενώ η διαδικασία της άρδρευσης συνέβαλε στην αύξηση της περιεκτικότητας των υδατανθράκων και στους δύο τύπους εδάφους. Τα επίπεδα των καροτενοειδών παρουσίασαν διακυμάνσεις ανάλογα με τον τύπο του εδάφους. Τα επίπεδα στα φρούτα που αναπτύχθηκαν στο έδαφος Α δεν διαφοροποιήθηκαν από τον τύπο άρδευσης, αλλά τα φρούτα που αναπτύχθηκαν στο έδαφος Β ήταν 60% χαμηλότερα στα φρούτα που ποτίζονταν. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα,

ότι υπάρχει η δυνατότητα να παράγονται μεγαλύτερα, σε μέγεθος, φρούτα με υψηλότερα επίπεδα σακχάρων και παρόμοια επίπεδα καροτενοειδών. Επιπλέον, διαπίστωσαν ότι τα εδαφολογικά χαρακτηριστικά άσκησαν μεγαλύτερη επίδραση στα επίπεδα των καροτενοειδών από ότι οι πρακτικές άρδευσης.

Σε μια μελέτη με συστήματα καλλιέργειας φράουλας, αξιολογήθηκαν οι διακυμάνσεις στα επίπεδα πολυφαινολών μεταξύ των φρούτων που παρήχθησαν σε καλλιέργειες σκεπασμένες με μαύρο προστατευτικό κάλυμμα, και όσων αναπτύχθηκαν σε συστοιχισμένες γραμμές. Τα επίπεδα ασκορβικού οξέος ήταν σημαντικά υψηλότερα στο πρώτο σύστημα καλλιέργειας, όπως επίσης και τα επίπεδα πολλών πολυφαινολών (Wang et al, 2002).Τα επίπεδα συγκεκριμένων πολυφαινολών διέφεραν σε μεγάλο βαθμό μεταξύ των διαφορετικών συστημάτων καλλιέργειας και ποικιλιών. Τέλος, αξιολογήθηκε η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα των φρούτων, με την ανάλυση ORAC, και προέκυψε ότι οι καλυμμένοι καρποί είχαν μεγαλύτερη αντιοξειδωτική ικάνότητα, καθώς και τα επίπεδα των φλαβονοειδών τους ήταν κατά 14% υψηλότερα.

7.3.4 Η επίδραση της ποιότητας του εδάφους και του καιρού

Οι φράουλες αποτελούν μια σημαντική διαιτητική πηγή αντιοξειδωτικών. Μια ομάδα ερευνητών του USDA, ανέλυσαν την επίδραση που έχει η χρήση λιπάσματος και φυσικού λιπάσματος, στις φαινολικές και αντιοξειδωτικές συγκεντρώσεις δύο ποικιλιών φράουλας. Στην πλειοψηφία τους, οι συμβατικοί καλλιεργητές φράουλας στηρίζονται ακόμα στον απολύμανση με καπνό βρωμιούχου μεθυλίου για να διαχειριστούν μια σειρά ασθενειών προερχόμενων από το έδαφος, νηματοειδών και ζιζανίων, αν και μερικοί χρησιμοποιούν λίπασμα. Οι περισσότεροι βιολογικοί καλλιεργητές φράουλας βασίζονται στο φυσικό λίπασμα για να διατηρήσουν τη γονιμότητα του εδάφους, να καλύψουν τις ανάγκες των συγκομιδών σε θρεπτικά συστατικά, και να ενισχύσουν το μικροβιακό φορτίο του εδάφους. Παρότι πολλές μελέτες, σε αυτό το πέδιο έρευνας, τεκμηριώνουν την οφελιμότητα της χρήσης φυσικού λιπάσματος για την παραγωγή, την ποιότητα των φρούτων, όπως οι φράουλες και την περιεκτικότητα σε διαλυτά στερεά, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αξιολογεί την επίδραση του φυσικού λιπάσματος στα επίπεδα των φλαβονοειδών και στην ολική αντιοξειδωτική τους ικανότητα (Wang et al, 2003α).

Οι επιστήμονες του USDA μελέτησαν τα επίπεδα ποικίλων αντιοξειδωτικών συμπεριλαμβανομένου του ασκορβικού οξέος (AsA), της γλουταθειόνης (GHS) και των συνολικών αντιοξειδωτικών (που αξιολογούνται με τη δοκιμή ORAC) σε δοχεία που περιείχαν τέσσερα χώματα: το πρώτο περιείχε 100% χώμα (χωρίς φυσικό λίπασμα ή χημικό λίπασμα), το δεύτερο αποτελούταν από 50% χώμα και 50% άμμο, το τρίτο από 50% φυσικό λίπασμα και 50% χώμα και το τέταρτο από 50% χημικό λίπασμα και 50% χώμα. Οι εδαφολογικές παρεμβάσεις υποδιαιρέθηκαν σε τρεις ομάδες: ομάδα ελέγχου (κανένα λίπασμα), χρήση λιπάσματος δύο φορές την εβδομάδα με λίπασμα μεγάλης ισχύος, και χρήση λιπάσματος δύο φορές την εβδομάδα με την μισή ισχύ (50% λίπασμα). Τα φυτά που αναπτύχθηκαν στα δοχεία που περιείχαν 100% φυσικό λίπασμα, όπως επίσης και όσα βρίσκονταν στο δοχείο που περιείχε 50% φυσικό λίπασμα και 50% χώμα, παρουσίασαν τα υψηλότερα επίπεδα ασκορβικού οξέος και γλουταθειόνης. Τα φυτά που μεγάλωσαν σε δοχείο με φυσικό λίπασμα αλλά επεξεργάσθηκαν με λίπασμα, παρουσίασαν οριακά υψηλότερα επιπεδα ασκορβικού οξέος και γλουταθειόνης από τα δοχεία με φυσικό λίπασμα αποκλειστικά. Τα επίπεδα AsA στα φυτά που καλλιεργήθηακν στο δοχείο με το φυσικό λίπασμα και δεν διαχειρίστηκαν με λίπασμα, ήταν κατά 25% υψηλότερα, από ότι στα δοχεία που περιείχαν μόνο χώμα ή το συνδυασμό χώμα και άμμου. Το μέγεθος της διακύμανσης δεν άλλαξε σημαντικά όταν προστέθηκε λίπασμα.

Στη συνέχεια αξιολογήθηκε η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα του χυμού που εκχυλίστηκε από τις φράουλες, που παρήχθησαν και στις δύο ποικιλίες που καλλιεργήθηκαν. Για τις φράουλες Allstar, οι υψηλότερες τιμές ORAC παρουσιάστηκαν στο χυμό από τα φρούτα που αναπτύχθηκαν στο χώμα που περιείχε φυσικό λίπασμα και διαχειρίστηκε και με τεχνητό, ενώ οι χαμηλότερες τιμές ήταν στο δοχείο που είχε 100% χώμα. Συνεπώς, η διαχείριση του συστήματος με φυσικό λίπασμα αύξησε την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα κατά 50%. Από την άλλη, ο χυμός που παράχθηκε από την ποικιλία Honeoye που αναπτύχθηκε στα δοχεία με 100% φυσικό λίπασμα, παρείχε περίπου 30% υψηλότερες τιμές ORAC. Ακόμη, τα επίπεδα ορισμένων φλαβονοειδών ήταν σχεδόν 50% υψηλότερα στα φυτά που αναπτύχθηκαν στα δοχεία με φυσικό λίπασμα συγκριτικά με αυτά που περιείχαν μόνο χώμα.

Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε με πεπόνια, τα φρούτα που αναπτύχθηκαν σε λεπτόκοκκο αμμώδες χώμα είχαν λιγότερη β-καροτίνη από ότι όσα αναπτύχθηκαν σε λεπτόκοκκο λασπώδες χώμα αργίλου (Lester et al, 1996). Τα

επίπεδα β-καροτίνης παρουσίασαν έως και εξαπλάσιες διακυμάνσεις ανάμεσα στις διάφορες ποικιλίες και τους διαφορετικούς τύπους εδάφους.

Μια μελέτη στη Νέα Ζηλανδία υπογραμμίζει το σπουδαίο ρόλο που διαδραματίζουν τα επίπεδα σεληνίου στο έδαφος στον καθορισμό της αντιοξειδωτικής ικανότητας και την προαγωγή της υγείας ορισμένων τροφίμων. Έλλειψη του εδάφους σε σελήνιο προάγει τρόφιμα με χαμηλή περιεκτικότητα σε σελήνιο, γεγονός που οδηγεί σε ανεπάρκη επίπεδα στο αίμα. Το σελήνιο ενισχύει την ενζυμική δράση πολλών ενζύμων που παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της οξειδωτικής καταστροφής του DNA (Ferguson et al, 2004). Στη Νεα Ζηλανδία διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου παχέος εντέρου και των επιπέδων σεληνίου στο έδαφος. Μια άλλη εργασία έδειξε ότι άνδρες, μέσης ηλικίας, με επίπεδα σεληνίου στο αίμα χαμηλότερα από 100ng/ml, έχουν μειωμένη ικανότητα πρόληψης έναντι της οξειδωτικής κυτταρικής καταστροφής. Οι Ferguson et al σημειώνουν ότι:

"Αν και υπάρχει μια ευρεία κλίμακα, δυνητικά αντιμεταλλαξιογόνων φρούτων, λαχανικών και δημητριακών, διαθέσιμη σε αυτούς τους πληθυσμούς, η συνήθης πρόσληψη είναι γενικά μικρότερη από το απαιτούμενο επίπεδο για την προστασία από διαιτητικά ή ενδογενή μεταλλαξιογόνα."

Σε μια μελέτη των ερευνητών του USDA, οι συμμετέχοντες επικέντρωσαν την προσοχή τους στα επίπεδα σελήνιου στο μπρόκολο, ένα φυτό που είναι γνωστό ότι βιοσυσσωρεύει επίπεδα σεληνίου σε πολύ μεγαλύτερες συγκεντρώσεις από τις εδαφολογικά προερχόμενες. Οι ερευνητές καλλιέργησαν μπρόκολο σε εδάφη εμπλουτισμένα με σελήνιο. Τα προϊόντα που προέκυψαν περιείχαν πάνω από 500 mg σεληνίου/gr μπρόκολου (Finley 2003). Στη συνέχεια το μπρόκολο δόθηκε προς κατανάλωση σε αρουραίους με χημικά προκληθέντα καρκίνο του παχέος εντέρου. Οι καρκινικές επιπτώσεις στην ομάδα παρέμβασης ήταν 50% χαμηλότερες από ότι στην ομάδα ελέγχου. Ακόμη, το σελήνιο των εμπλουτισμένων μπρόκολων επιβράδυνε το ρυθμό ανάπτυξης των καρκίνων του μαστού στους αρουραίους. Οι συντάκτες καταλήξαν στο συμπέρασμα, ότι η υιοθέτηση μεθόδων εμπλουτισμού του μπρόκολου με επίπεδα σεληνίου μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση των ιδιοτήτων του που προάγουν την υγεία.

Στις ντομάτες, οι έρευνες έχουν δείξει ότι τα υψηλότερα επίπεδα λυκοπενίου προκύπτουν σε εδάφη με σχετικά χαμηλές, αλλά επαρκείς συγκεντρώσεις αλάτων αζώτου, ενώ τα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου στο χώμα προάγουν την περιεκτικότητα της ντομάτας σε λυκοπένιο (Dumas et al, 2003). Επίσης, τα συστήματα παραγωγής ντομάτας με υψηλά επίπεδα αζώτου φαίνεται ότι μειώνουν συστηματικά την περιεκτικότητα του προϊόντος σε βιταμίνη C, ενώ η απόδοση της καλλιέργειας αυξάνεται χαρακτηριστικά. Η σχέση μεταξύ των επιπέδων αζώτου, της απόδοσης της καλλιέργειας, και της περιεκτικότητας σε βιταμίνη C έχει ονομαστεί «επίδραση διάλυσης» (Davis et al, 2004, Farrell 2003) και προφανώς ισχύει εξίσου για τα συμβατικά και τα βιολογικά συστήματα.

7.3.5 Η επίδραση της γενετικής των φυτών

Όταν τα φυτά μιας δεδομένης ποικιλίας αυξάνονται κάτω από διαφορετικές συνθήκες ή σε διαφορετικές χρονικές περιόδους, παρουσιάζουν αξιοσημείωτες διακυμάνσεις στα επίπεδα πολυφαινολικών δευτεροβάθμιων μεταβολιτών που παράγουν. Ομοίως, τα επίπεδα δεδομένων φρούτων, λαχανικών και σιτηρών διαφέρουν σημαντικά, ανάλογα με την ποικιλία στην οποία συγκαταλέγονται. Λόγω της πολύ μεγάλης φυσικής διακύμανσης στα αντιοξειδωτικά επίπεδα των τροφίμων που προκαλείται από την επιλογή της ποικιλίας, η οριστική απομόνωση των μικρότερων αλλά συχνών επιδράσεων που ασκούν οι αλλαγές στις μεθόδους καλλιέργειας στα αντιοξειδωτικά επίπεδα. αποτελεί μια πρόκληση

Για το λόγο αυτό, μελετήθηκε το συνολικό φαινολικό περιεχόμενο και οι αντιοξειδωτική ικανότητα 11 ποικιλιών σιτηρών, καθώς και η περιεκτικότητά τους σε ένα μεγάλο αριθμό συγκεκριμένων φλαβονοειδών. Παρατηρήθηκαν μέτριες διαφορές στα επίπεδα συγκεκριμένων φλαβονοειδών. Μέτριες διακυμάνσεις παρατηρήθηκαν σχεδόν σε όλες τις δοκιμασίες που πραγματοποιήθηκαν στο φυτοχημικό περιεχόμενο των σιτηρών (Adom et al, 2003), αν και αξιοσημείωτες διαφορές σημειώθηκαν ως προς την περιεκτικότητα τους σε καροτενοειδή και σίδηρο. Σε ότι αφορά τα επίπεδα λουτεΐνης, ζεαξανθίνης και β-κρυπτοξανθίνης, ανάμεσα στις διαφορετικές ποικιλίες, το εύρος της διακύμανσης ήταν πενταπλάσιο, τριπλάσιο και δωδεκαπλάσιο αντίστοιχα.

Στις ντομάτες, η μεγαλύτερη συγκέντρωση φλαβονοειδών εντοπίζεται στη φλούδα. Μέχρι σήμερα πολλές ομάδες εξετάζουν μεθόδους με τις οποίες να αυξήσουν την περιεκτικότητα της σάρκας της ντομάτας σε φλαβονοειδή και με αυτό τον τρόπο το συνολικό φαινολικό περιεχόμενο. Για το λόγο αυτό, μια ομάδα ανέπτυξε μια διαγενετική ποικιλία ντομάτας που να μπορεί να εκφράσει σε μεγαλύτερο βαθμό δύο παράγοντες μεταγραφής (Le Gall et al, 2003). Η σάρκα της τροποποιημένης ντομάτας βρέθηκε να περιέχει εννέα σημαντικά φλαβονοειδή, έξι από τα οποία αναγνωρίσθηκαν για πρώτη φορά στην ντομάτα. Μια ποικιλία (Line 2059) περιείχε 10 φορές υψηλότερα επίπεδα ολικών φλαβονοειδών, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ το 60% του συνολικού περιεχομένου των φλαβονοειδών ήταν γλυκοζυλιωμένη καμφερόλη. Επιπρόσθετα, η παρουσία νέων φλαβονολικών γλυκοζυλίων στις μεταλλαγμένες ποικιλίες θεωρήθηκε πολύ σημαντική, αφού προέκυψε ότι το υδατανθρακικό τμήμα των φλαβονολών αυτών απορροφάται πιο γρήγορα από το στομάχι. Συμπερασματικά, οι μεταλλαγμένες ντομάτες μπορούν τόσο να παράγουν υψηλότερα επίπεδα φλαβονολών όσο και περισσότερο βιοδιαθέσιμες μορφές αντιοξειδωτικών.

Η μελέτη αυτή υποδεικνύει ότι οι γενετικές τεχνικές μπορούν, αφενός μεν να αυξήσουν τη συνολική συγκέντρωση των φαινολών, αφετέρου δε να οδηγήσουν στην παραγωγή νέων χημικών ουσιών, κάτι το οποίο απαιτεί βέβαια εκτενείς δοκιμές ασφάλειας, δεδομένου ότι αυτές οι ντομάτες δεν είναι «ουσιαστικά ισοδύναμες» με τις συμβατικές ποικιλίες. (Η «ουσιαστική ισοδυναμία» είναι ένας όρος της γενετικής που υιοθετήθηκε από το FDA για να συγκρίνει τα συμβατικά τρόφιμα με παρόμοια τρόφιμα που παράγονται από γενετικά σχεδιάσμένες ποικιλίες (GE). Τα GE τρόφιμα κρίνονται «ουσιαστικά ισοδύναμα» με αυτά της συμβατικής ποικιλίας, όταν τα επίπεδα σε μακρο- και μικρο- θρεπτικά συστατικά είναι ουσιαστικά τα ίδια).

Μια ομάδα Ισπανών ερευνητών εργάστηκε με εννέα εμπορικές ποικιλίες ντομάτας και μέτρησε τα ολικά επίπεδα φαινολών, αντιοξειδωτικών και λυκοπενίου. Προέκυψε ότι το μεγαλύτερο σε αφθονία φλαβονοειδές ήταν η κερκετίνη, της οποίας η συγκέντρωση παρουσίασε, ανάμεσα στις διάφορες ποικιλίες, έως και εξαπλάσιες διακυμάνσεις (Martinez-Valverde et al, 2002). Τα υπόλοιπα φλαβονοειδή παρουσίασαν πιο μικρές διαφορές.

Σε μια άλλη μελέτη, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμή ORAC για να αξιολογηθεί η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα σε οκτώ ποικιλίες μπρόκολου, απομονώνοντας τα ολικά υδατοδιαλυτά και λιποδιαλυτά αντιοξειδωτικά εκχυλίσματα. Η

αντιοξειδωτική ικανότητα των υδάτοδιαλυτών εκχυλισμάτων στις οκτώ ποικιλίες κυμαινόταν από 65 έως 122 μmol ισοδύναμων Trolox/ gr ιστού, ενώ τα λιποδιαλυτά επίπεδα κινήθηκαν από 3,9 έως 17,5 μmol ισοδύναμων Trolox/ gr εκχυλίσματος (Kurilich et al, 2002).

Οι φράουλες είναι γνωστό ότι περιέχουν σχετικά υψηλά επίπεδα του φλαβονοειδούς ελαγγικό οξύ. Σε μια μελέτη με τέσσερις ποικιλίες φράουλας, αναφέρθηκε σχεδόν διπλάσια διαφορά στις συγκεντρώσεις του ελαγγικού οξέος στις ποικιλίες (Williner et al, 2003), με το υψηλότερο επίπεδο να καταγράφεται στα άγουρα φρούτα.

Σημαντικές διαφορές διαπιστώθηκαν επίσης, στο φαινολικό περιεχόμενο, από μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Πορτογαλία και διερεύνησε έξι ποικιλίες αχλαδιών. Βρέθηκε ότι η φλούδα περιείχε τη μεγαλύτερη συγκέντρωση φλαβονοειδών, ενώ στην σάρκα εντοπίστηκε μόνο το χλωρογενές οξύ (Sanchez et al, 2003). Σε αυτή την μελέτη, τα φαινολικά επίπεδα στη φλούδα των φρούτων, ήταν 30 φορές υψηλότερα από αυτά που περιέχονταν στη σάρκα. Παρόμοια ευρήματα έχουν διαπιστωθεί και σε άλλες μελέτες, υπογραμμίζοντας με αυτό τον τρόπο τη σημασία της κατανάλωσης των φρούτων με τη σάρκα τους (Daniel et al, 1999). Δυστυχώς, τα υπολειμμάτα φυτοφαρμάκων επίσης τείνουν να συσσωρεύονται στη φλούδα πολλών φρούτων και λαχανικών (Benbrook, 2004), γεγονός που οδηγεί πολλούς καταναλωτές να πλύνουν και να ξεφλουδίσουν τα φρέσκα φρούτα πριν τα καταναλώσουν.

Στο πανεπιστήμιο του Αρκάνσας αξιολογήθηκε η αντιοξειδωτική δραστηριότητα και το φαινολικό περιεχόμενο πέντε ποικιλιών βατόμουρων του εμπορίου που αναπτύχθηκαν στην ίδια τοποθεσία επί δύο έτη. Μετρήθηκαν οι διακυμάνσεις στα αντιοξειδωτικά (ORAC), στο συνολικό φαινολικό περιεχόμενο (TPH), στις ολικές ανθοκυάνες (ACY), στα ολικά υδροκινναμικά οξεα (HCA), και στα συνολικά φλαβονοειδή (FLA). Η περιεκτικότητα σε φλαβονοειδή παρουσίαζε πολύ μεγαλύτερες διακυμάνσεις ανάλογα με την ποικιλία παρά με την εποχή καλλιέργειας και συγκομιδής (Howard et al, 2003). Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν την ομάδα στο συμπέρασμα, ότι οι περιβαλλοντικές συνθήκες ανάπτυξης ασκούν διαφορετική επίδραση στα επίπεδα των φαινολών και της αντιοξειδωτικής ικανότητας, ανάλογα με τον γονότυπο, και ότι οι ποικιλίες θα πρέπει να αξιολογούνται κατά τη διάρκεια των πολλών φάσεων της ανάπτυξης τους, ώστε να εκτιμηθεί η αλληλεπίδραση καιρού-γονότυπου. Συγκεκριμένα σημειώνουν ότι:

"Γενικά, οι γονότυποι των μικρότερων μούρων είχαν υψηλότερες τιμές ORAC και υψηλότερα επίπεδα των TPH, ACY, HCA και FLA συγκριτικά με τους γονότυπους που αποδίδουν μεγαλύτερα μούρα."

Μια ομάδα στην Ισπανία, που εργάστηκε με 18 ποικιλίες αρακά, οδηγήθηκε σε παρόμοια συμπεράσματα. Αξιολογήθηκε ένα ευρύ φάσμα θρεπτικών συστατικών στις ποικιλίες που μελετήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων πολλών φλαβονοειδών και χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι δείκτες για τον προσδιορισμό των πρωτεϊνικών και υδατανθρακικών επιπέδων. Αναφέρεται ότι οι μικρότεροι καρποί παρείχαν τις υψηλότερες συγκεντρώσεις σε πρωτεΐνη, πενταφωσφορική ινοσιτόλη, και βιταμίνες B1 και B2 (Vidal-Valverde et al, 2003).

7.3.6 Η επίδραση του χρόνου συγκομιδής και της ωριμότητας

Οι Howard et. al. (2000) χρησιμοποίησαν τρεις ποικιλίες πιπεριάς για να αξιολογήσουν την επίδραση που ασκεί το στάδιο ωριμότητας των φρούτων στη συνολική περιεκτικότητά τους σε φαινόλες και φλαβονοειδή,. Γενικά, προέκυψε ότι στις πιπεριές, η συγκέντρωση των πολυφαινολών αυξήθηκε με την ωριμότητα, και τα επίπεδα βιταμίνης C ξεπέρασαν χαρακτηριστικά τη συνιστώμενη ημερήσια δόση μιας τυποποιημένης μερίδας (Howard et al, 2000). Τα επίπεδα διαφόρων πολυφαινολών ποίκιλαν σημαντικά ανάμεσα στις ποικιλίες και διαφοροποιούνταν σε σχέση με το επίπεδο ωριμότητα. Σε μια άλλη μελέτη, αξιολογήθηκαν τα επίπεδα 23 φλαβονοειδών στο περικάρπιο της πιπεριάς σε τέσσερα στάδια ωριμότητας (Marin et Al, 2004). Οι ανώριμες πράσινες πιπεριές είχαν πολύ υψηλό συνολικό φαινολικό περιεχόμενο, ενώ οι ανώριμες και οι ώριμες κόκκινες πιπεριές είχαν τέσσερις έως πέντε φορές χαμηλότερα επίπεδα. Το μείζων αντιοξειδωτικό των καρπών ήταν το ασκορβικό οξύ και η συγκέντρωσή του αυξήθηκε ανάλογα με το στάδιο ωριμότητας.

Οι Kennedy et al, (2000) παρατήρησαν, ότι η ποσότητα και ο τύπος των φλαβονοειδών που περιέχονται στα σταφύλια Cabernet sauvignon, άλλαζει κατά τη διάρκεια της πορείας ωρίμανσης, με το επίπεδο όλων των φαινολών να μειώνεται με το βαθμό ωριμότητας (Kennedy et al, το 2000). Διαπιστώθηκε επίσης, ότι το επίπεδο υγρασίας των αμπελιών μεταβάλει την περιεκτικότητά τους σε πολυφαινόλες. Μια άλλη ομάδα εστίασε στις διακυμάνσεις στα επίπεδα ελαγγικού οξέος και ολικών

πολυφαινολών, σε οκτώ ποικιλίες σταφυλιών μοσχοφίλερου σε δύο επίπεδα ωριμότητας (Lee et al, 2004). Όλες οι φαινολικές συγκεντρώσεις γενικά αυξήθηκαν με την ωριμότητα και ήταν υψηλότερες στη σάρκα των ώριμων σταφυλιών. Οι χυμοί που εξήχθησαν με ζεστή πίεση περιείχαν εμφανώς χαμηλότερες συγκεντρώσεις σε σχέση με τα ολόκληρα σταφύλια.

Σε μια άλλη μελέτη, αξιολογήθηκε η ολίκη αντιοξειδωτική ικανότητα και το ολικό φαινολικό περιεχόμενο (με τη δοκιμασία ORAC) των καρπών και των φύλλων διαφόρων ποικιλιών βατόμουρου και φράουλας. Τα σκουρόχρωμα βατόμουρα και οι φράουλες είχαν τις υψηλότερες τιμές ORAC στο στάδιο ανωριμότητας, ενώ τα κόκκινα βατόμουρα είχαν υψηλότερη αντιοξειδωτική ικανότητα, στο στάδιο ωριμότητας (Wang et al, 2003b). Σε όλα τα βατόμουρα διαπιστώθηκε ότι η περιεκτικότητα των φρούτων σε ολικές ανθοκυανίνες αυξανόταν αναλογικά με την πρόοδο της ωριμότητας. Οι τιμές ORAC στα φύλλα των φυτών κυμαίνονταν από 69,7 έως 182,2 μmol Trolox equivalent gr φρέσκου βάρους, ενώ τα επίπεδα στα φρούτα κυμάνθηκαν από 7,8 έως 33,7 μmol Trolox equivalent gr φρέσκου βάρους. Επίσης, τα επίπεδα στα φύλλα μειώνονταν με την ωριμότητα των φυτών. Βάση του φρέσκου τους βάρους, τα μαύρα σμέουρα της ποικιλίας Jewel και τα σκούρα βατόμουρα, φαίνεται να είναι οι πλουσιότερες πηγές αντιοξειδωτικών, ενώ οι φράουλες περιείχαν τις υψηλότερες συγκεντρώσεις βάση του ξηρού τους βάρους. Μια παρόμοια μελέτη, έδειξε ότι τα επίπεδα ελαγγικού οξέος στις φράουλες ήταν υψηλότερα στα πράσινα φρούτα, μέτρια στα ωριμάζοντα φρούτα, και χαμηλά στην περίοδο της ωριμότητας (Williner et al, 2003).

Οι Connor et al. (2002) διενέργησαν μία μελέτη, κατά την οποία μετρήθηκε η αντιοξειδωτική δραστηριότητα, η συγκέντρωση ανθοκυανιδών, το συνολικό φαινολικό περιεχόμενο, και πραγματοποιήθηκαν έξι άλλες δοκιμασίες για την αξιολόγηση της ποιότητας των φρούτων σε εννέα ποικιλίες βατόμουρων (Connor et al, 2002). Όλα τα φρούτα συντηρήθηκαν σε αποθηκευτικό χώρο υπό ψύξη. Στις έξι ποικιλίες η αντιοξειδωτική δραστηριότητα αυξήθηκε κατά 29%, ενώ στις υπόλοιπες παρέμεινε αμετάβλητη. Επίσης, διαπιστώθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της αντιοξειδωτικής δραστηριότητας των ολικών φαινολών και των επιπέδων ανθοκυανινών.

Αρκετές μελέτες υποδεικνύουν ότι τα φαινολικά επίπεδα στις ντομάτες αυξάνονται σταθερά κατά την πορεία από το στάδιο ανωριμότητας προς την πλήρη

ωριμότητα. Ειδικότερα, οι συγκεντρώσεις λυκοπενίου, αυξάνουν σημαντικά κατά τη διάρκεια των τελευταίων ημερών ωρίμανσης (Dumas et al, 2003).

7.3.7 Η επίδραση της αποθήκευσης, της επεξεργασίας και της προετοιμασίας των τροφίμων

Μέχρι σήμερα, έχουν πραγματοποιηθεί εκτενείς ερευνητικές μελέτες σχετικά με τη σταθερότητα των ισοφλαβονών στο γάλα σόγιας και τα προϊόντα σόγιας, εξαιτίας της αυξανόμενης σημασίας τους στην διατροφή. Οι συγκεντρώσεις συγκεκριμένων παραγώγων, που περιέχονται στο γάλα της σόγιας, μειώνονται σημαντικά στην θερμοκρασία περιβάλλοντος, ακολουθώντας κινητική πρώτου επιπέδου (Eisen et al, 2003) και επιταχύνεται έως και 40 φορές σε υψηλές θερμοκρασίες (70 έως 90 °C). Μια μελέτη απέδειξε ότι η ξήρανση των αχλαδιών στον ήλιο προκαλεί πτώση κατά 64% στο συνολικό φαινολικό περιεχόμενο (Ferreira et al, 2002). Οι προκυανιδίνες αποτελούν το 96% του συνολικού φαινολικού περιεχομένου. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι η αποθήκευση του σιτάλευρου για έξι μήνες οδηγεί σε μείωση κατά 70% στις συγκεντρώσεις των φαινολικών οξέων (Sosulski et al, 1988).

Σε μια λεπτομερή μελέτη, αξιολογήθηκε η επίδραση διαφόρων μεθόδων επεξεργασίας της ντομάτας στα επίπεδα συνολικών πολυφαινολών, βιταμίνης C, και στην συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα (Gahler et al, 2003). Μελετήθηκαν ο χυμός ντομάτας, οι ψημένες ντομάτες, η σάλτσα ντομάτας και η ντοματόσουπα. Η περιεκτικότητα των προϊόντων σε βιταμίνη C μειώθηκε κατά τη διάρκεια της θερμικής επεξεργασίας, ενώ η συγκεντρώση των φαινολών και η δραστηριότητα των υδατοδιαλυτών αντιοξειδωτικών αυξήθηκε. Μια άλλη ερευνητική ομάδα, αξιολόγησε τρεις από αυτές τις τεχνικές επεξεργασίας και κατέληξε στο συμπέρασμα, ότι οι επεξεργασίες της ντομάτας οδηγούν σε βελτίωση των επιπέδων μεμονωμένων αντιοξειδωτικών (Re et al, 2002).

Σε μια άλλη μελέτη διαπιστώθηκε μια εξαίρεση του συμπεράσματος αυτού. Οι ερευνητές απέδειξαν ότι η επεξεργασία της ντομάτας προκαλεί μέτριες μειώσεις στα επίπεδα των καροτενοειδών (Takeoka et al, 2001). Μια τρίτη λεπτομερής μελέτη εστίασε την προσοχή της στην επίδραση των μεθόδων επεξεργασίας στα επίπεδα της βιταμίνης C, του λυκοπενίου και της συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας στις ανεπεξέργαστες και τις θερμικά επεξεργασμένες ντομάτες. Καταγράφηκε σημαντική

μείωση στα επίπεδα της βιταμίνης C, ενώ τα επίπεδα λυκοπενίου αυξήθηκαν κατά 2,5 φορές μετά από 30 λεπτά επεξεργασίας και η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα αυξήθηκε περίπου κατά 50% (Dewanto et al, 2002). Οι συντάκτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι:

" Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι η θερμική επεξεργασία ενισχύει τη θρεπτική αξία της ντομάτας ενισχύοντας τη βιοδιαθεσιμότητα του περιεχόμενου λυκοπενίου, καθώς και τη συνολική αντιοξειδωτική δραστηριότητα και εναντιώνονται στην άποψη ότι η επεξεργασία των φρούτων και λαχανικών μειώνει τη θρεπτική αξία των φρέσκων φρούτων."

Εντατικά, έχουν μελετηθεί επίσης, οι τεχνικές επεξεργασίας μεγάλης κλίμακας και η παστερίωση του χυμού των πορτοκαλιών. Οι Gil-Izquierdo et al, το 2002, μελετήσαν πέντε βιομηχανικές διαδικασίες που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή χυμών, μαζί με τη συμπίεση με το χέρι που κατατάσεται στις οικιακές τεχνικές (Gil-Izquierdo et al, το 2002). Η βιομηχανική συμπίεση οδήγησε σε πτώση κατά 22% και περισσότερο στα συνολικά φαινολικά επίπεδα σε σχέση με τη συμπίεση στο χέρι. Η ψύξη, από την άλλη, προκάλεσε δραματική πτώση των φαινολών και η παστερίωση του πολτού οδήγησε σε υποβάθμιση των φαινολικών ενώσεων, με απώλεια περίπου του 1/3 του συνόλου των ενώσεων αυτών. Η παστερίωση αύξησε τα επίπεδα βιταμίνης C, αλλά δεν άλλαξε σημαντικά τη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα του χυμού. Υπολογίστηκε ότι το 77 με 96% της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του χυμού οφειλόταν στο L-ασκορβικό οξύ. Η παστερίωση μείωσε τη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα στον πολτό των εσπεριδοειδών κατά 47% (Gil-Izquierdo et al, 2002). Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε με χυμό μήλων, η ποικιλία των μήλων που πιέστηκαν υπέστει την μεγαλύτερη μεταβολή της στη συγκέντρωση σε πολυφαινόλες (Guyot et al, 2003).

Διάφορες μελέτες πιστοποιούν σημαντική υποβάθμιση της αντιοξειδωτικής ικανότητας στο χυμό μήλου που παρασκευάζεται με συμβατικές τεχνικές επεξεργασίας. Εφαρμόζοντας ένα βήμα εκχύλισης του χυμού ή του πολτού των μήλων με οινόπνευμα, παρατηρήθηκε ότι ο χυμός μήλου επιφορτίστηκε, μέσω αυτού του προστιθέμενου βήματος, κάτα 1,4 έως 9 φορές υψηλότερα επίπεδα επιλεγμένων φλαβονοειδών και 5 φορές υψηλότερη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα (van der Sluis et al, 2004). Με την προσθήκη αυτής της νέας μεθόδου, ο χυμός μήλου

διατήρησε το 52% της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας των φρέσκων φρούτων που χρησιμοποιήθηκαν για την εκχύλιση του χυμού. Η μέθοδος αυτή, εντούτοις, αλλοίωσε τη γεύση και το χρώμα του χυμού.

Σε μια μελέτη με ελιές, ο τύπος επεξεργασίας δεν άσκησε καμία επίδραση στο πολυφαινολικό περιεχόμενο του ελαίου, αλλά είχε επιπτώσεις στα επίπεδα του χυμού της ελιάς (Romero et αl, 2004b). Οι έγχρωμες ελιές είχαν περίπου έξι φορές υψηλότερα επίπεδα πολυφαινολών από τις οξειδωμένες ελιές. Οι άθικτες ελιές από όλες τις ποικιλίες, περιείχαν τις υψηλότερες συγκεντρώσεις πολυφαινολών συγκριτικά με τις χτυπημένες ελιές, ενώ οι γεμισμένες ελιές απέδωσαν τα χαμηλότερα επίπεδα.

Ο επίδραση του μαγειρέματος των λαχανικών, στα επίπεδα των πολυφαινολών τους, παρουσιάζει εξαιρετικές διακυμάνσεις. Η θερμική επεξεργασία, στις ντομάτες και το γλυκό καλαμπόκι, μπορεί να αυξήσει τη συνολική αντιοξειδωτική τους ικανότητα παρότι μειώνεται η περιεκτικότητά τους σε βιταμίνη C (Jiratanan et al, 2004b). Η θερμική επεξεργασία των μπατζαριών οδήγησε σε οριακά υψηλότερη ολική αντιοξειδωτική ικανότητα παρά την απώλεια κατά 8% του περιεχομένου τους σε βιταμίνη C. Στα φασόλια, η βιταμίνη C και το φολικό οξύ παρέμειναν σταθερά, αλλά καταγράφηκε μείωση κατά 32% της συνολικής περιεκτικότητάς τους σε φαινόλες (Jiratanan et al, 2004b).Οι συντάκτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι:

"... τα βέλτιστα οφέλη για την υγεία μπορούν να επιτευχθούν όταν ενσωματώνονται στη διατροφή μια ευρεία ποικιλία φυτικών τροφίμων (φρούτων, λαχανικών και σιτηρών) και μεθόδων προετοιμασίας."

Οι Aziz et al.(1998) αναφέρουν ότι τα κρεμμύδια και οι ντομάτες χάνουν τα τρία τέταρτα ή και περισσότερο της περιεκτικότητάς τους σε κερκετίνη μετά από δεκαπεντάλεπτο βρασμό, το 65% μετά από μαγείρεμα σε μικροκύματα, και το 30% μετά από επεξεργασία στο τηγάνι (Aziz et al, 1998). Το μαγείρεμα των λαχανικών στον ατμό αποτελεί τη συνιστώμενη μέθοδο προετοιμασίας για τη διατήρηση του πολυφαινολικού τους περιεχομένου, δεδομένου ότι αποφεύγεται η διύλιση. Ουσιαστικά, η μέγιστη πρόσληψη πολυφαινολών επιτυγχάνεται όταν τα φρούτα και τα λαχανικά καταναλώνονται με το δέρμα τους. Η επεξεργασία και προετοιμασία, που απαιτεί απομάκρυνση της φλούδας και των εξωτερικών τμημάτων των

φυλλώδων λαχανικών, μειώνει εντυπωσιακά την πρόσληψη των πολυφαινολών, συχνά ίσως και περισσότερο από 90% (Manach et al, 2004).

Η περιεκτικότητα των σταφυλιών και του πολτού των σταφυλιών σε φλαβονοειδή, κατεχίνες, προκυανιδίνες και ρεσβερατρόλη, μετά από πίεση, για την παραγωγή κρασιού ή χυμού, έχει μελετηθεί για ένα ευρύ φάσμα παραμέτρων αποθήκευσης, ωριμότητας και επεξεργασίας. Σε μια έρευνα, που εξετάστηκαν οι παράγοντες που επιδρούν στα επίπεδα των φλαβονοειδών, διαπιστώθηκε ότι η μέθοδος πίεσης των σταφυλιών είχε τη μεγαλύτερη επίπτωση στη συγκέντρωση των φλαβονοειδών, ενώ ακολούθησαν η ποικιλία, η παστερίωση και η εποχή του τρύγου (Fuleki et al, 2003). Η παστερίωση των χυμών που παράγονται υπό πίεση σε χαμηλές θερμοκρασίες, αυξάνουν τη συγκέντρωση των κατεχινών, ενώ αντίθετα η παστερίωση των χυμών που προκύπτουν από θερμή πίεση οδηγεί σε μείωση των επιπέδων αυτών. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η παραγωγή χυμών ή μαρμελάδων φρούτων στις μεγάλες μονάδες βιομηχανικής παραγωγής, περιλαμβάνουν συχνά επεξεργασίες που αποσκοπούν στην απομάκρυνση των φλαβονοειδών που είναι υπεύθυνα για το θάμπωμα ή τον αποχρωματισμό των φρούτων.

Σε μια Νορβηγική μελέτη για την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα, χρησιμοποιώντας την ανάλυση FRAP, προέκυψε ότι τα αποξηραμένα βερίκοκα και δαμάσκηνα περιείχαν δύο έως έξι φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις αντιοξειδωτικών, σε σχέση με τα φρέσκα φρούτα (Halvorsen et al, 2002). Οι σταφίδες, εντούτοις, περιείχαν χαρακτηριστικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις αντιοξειδωτικών έναντι των φρέσκων σταφυλιών, γεγονός που υποδεικνύει είτε τη διαφορετική επίδραση που μπορεί να ασκεί η διαδικασία ξήρανσης ανάλογα με το φρούτο, είτε τις εμφανώς διαφορετικές πρακτικές καλλιέργειας που χρησιμοποιούνται στους αμπελώνες που αναπτύσσουν σταφύλια για την κατανάλωση τους ως φρέσκα έναντι αυτών που προορίζονται για σταφίδες.

7.4 ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Για την αύξηση της αντιοξειδωτικής πρόσληψης απαιτείται πρόοδος σε τέσσερα μέτωπα:

- κατανάλωση περισσότερων φρούτων και λαχανικών

- επιλογή φρούτων και λαχανικών που περιέχουν υψηλά επίπεδα σχετικά βιοδιαθέσιμων αντιοξειδωτικών και πολυφαινολών
- ανάπτυξη, επεξεργασία και μαγείρεμα των τροφίμων με τρόπους που διατηρούν ή αυξάνουν το αντιοξειδωτικό τους περιεχόμενο
- κατανάλωση φρούτων και λαχανικών με το δέρμα τους σε ένα βέλτιστο στάδιο ωριμότητας.

Δεδομένης της αναγκαιότητας για την αύξηση πρόσληψης των αντιοξειδωτικών, πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση βιολογικών προϊόντων μπορεί να προσφέρει μια φυσική εναλλακτική επιλογή για την επίτευξη του στόχου αυτού. Για να εξετάσουμε την ορθότητα αυτής της υπόθεσης, στη συνέχεια παρουσιάζουμε τα τελευταία δεδομένα των ερευνών για το αντιοξειδωτικό περιεχόμενο των βιολογικών και συμβατικών προϊόντων, τις τυχόν διαφοροποιήσεις που παρουσιάζουν στην ποιότητα των θρεπτικών συστατικών, την επίδραση που ασκούν σε αυτά οι επιτρεπόμενες για κάθε κατηγορία μέθοδοι επεξεργασίας και παρασκευής, καθώς και η προσφορά τους στην προαγωγή της υγείας.

7.4.1 Τα αντιοξειδωτικά στα βιολογικά και συμβατικά τρόφιμα

Σχετικά λίγες καλά σχεδιασμένες μελέτες έχουν συγκρίνει τα επίπεδα αντιοξειδωτικών σε μια δεδομένη σοδειά που καλλιεργείται κάτω από συμβατικά και βιολογικά συστήματα, όπου ένα μεγάλο μέρος μεταβλητών που συγχέονται αποβάλλονται ή ελέγχονται.

Υπάρχουν 15 ποσοτικές συγκρίσεις των επιπέδων αντιοξειδωτικών σε βιολογικά έναντι συμβατικών φρούτων και λαχανικών στους Πίνακες 1, 2 και 3. Τα βιολογικά παραγόμενα προϊόντα είχαν υψηλότερα επίπεδα σε 13 από τις 15 περιπτώσεις. Κατά μέσο όρο, οι βιολογικές συγκομιδές περιείχαν κατά 1/3 υψηλότερη περιεκτικότητα αντιοξειδωτικών και/ή φαινολών σε σύγκριση με τα συμβατικά προϊόντα. Διάφορες μελέτες έχουν εντοπίσει επίπεδα συγκεκριμένων βιταμινών, φλαβονοειδών ή αντιοξειδωτικών σε βιολογικά τρόφιμα δύο ή τρεις φορές υψηλότερα από τα επίπεδα αυτών στα αντίστοιχα δείγματα συμβατικών τροφίμων.

Ένα άλλο σύνολο μελετών δείχνει ότι αρκετές πρακτικές στην καλλιέργεια βιολογικών φρούτων και λαχανικών – η χρήση φυσικού λιπάσματος, η κάλυψη των συγκομιδών, οι αργές μορφές απελευθέρωσης αζώτου — μπορούν να αυξήσουν την περιεκτικότητα σε αντιοξειδωτικά και πολυφαινόλη σε σύγκριση με συμβατικές πρακτικές που βασίζονται στα εμπορικά λιπάσματα και φυτοφάρμακα.

Σαφέστατα υπάρχει μία σύνδεση μεταξύ των επιπέδων στρες των φυτών και της παραγωγής δευτερογενών μεταβολιτών, συμπεριλαμβανομένων πολλών πολυφαινολών και αντιοξειδωτικών. Υπάρχει πλήρη συμφωνία μεταξύ των παθολόγων των φυτών, των φυσιολόγων και των εντομολόγων ότι:

- παράγονται σχετικά υψηλότερα επίπεδα αντιοξειδωτικών δευτερογενών φυτικών μεταβολιτών από τα φυτά σε στρες και
- τα παραγόμενα επίπεδα είναι μία λειτουργία της γενετικής, των μεθόδων καλλιέργειας και της υγείας των φυτών.

Αυτά τα γεγονότα έχουν οδηγήσει πολλούς επιστήμονες στην υπόθεση, ότι τα φυτά σε βιολογικές καλλιέργειες παράγουν υψηλότερα επίπεδα πολυφαινολών και αντιοξειδωτικών, επειδή βρίσκονται κάτω από ισχυρότερη πίεση εξαιτίας των παρασίτων και ως εκ τούτου έχουν στρες, μιας και η εφαρμογή συνθετικών φυτοφαρμάκων είναι απαγορευμένη.

Το στρες, που προκαλείται στα φυτά από τα παράσιτα, δεν αποτελεί τον μόνο παράγοντα που οδηγεί σε υψηλότερα επίπεδα αντιοξειδωτικών στα βιολογικά τρόφιμα, μιας και η πίεση από τα παράσιτα είναι συχνά μειωμένη σε καλά διαχειριζόμενες βιολογικές καλλιέργειες. Στην πραγματικότητα, ο λειτουργικός στόχος σε επιτυχημένες βιολογικές καλλιέργειες είναι η πρόληψη και η αποφυγή των καταστρεπτικών επιπέδων πίεσης από τα παράσιτα, περισσότερο από ότι η παραγωγή συγκομιδών με πολύ ισχυρούς αμυντικούς μηχανισμούς ικανούς να επιδιορθώσουν την καταστροφή που προκλήθηκε από παρασιτικούς πληθυσμούς. Μέχρι τώρα, η έρευνα για την βιολογική καλλιέργεια και τις πολυφαινόλες – αντιοξειδωτικά έχει εστιάσει στις σχέσεις μεταξύ της πίεσης των παρασίτων, το στρες των φυτών και των επιπέδων πολυφαινόλης – αντιοξειδωτικών. Η έρευνα θα πρέπει να εστιάσει και στο ρόλο των αμυντικών μηχανισμών των φυτών, που καθοδηγούνται από τις πολυφαινόλες και τα αντιοξειδωτικά, στην προαγωγή της υγιούς ανάπτυξης των φυτών και στην απόκρουση των παρασίτων, σε αντιδράσεις που μπορούν να

αποτρέψουν τον περιορισμό των φυτών από τις πληγές και το στρες που προκαλείται από επιτυχείς επιθέσεις παρασίτων.

Αναμφισβήτητα υπάρχει κάποια σχέση ανάμεσα στο στρες των φυτών και τα επίπεδα αντιοξειδωτικών. Τα φυτά όμως παράγουν δευτερογενείς φυτικούς μεταβολίτες και πολυφαινολικά αντιοξειδωτικά για φυσιολογικούς και μεταβολικούς λόγους επιπρόσθετα με την ανταπόκριση στο στρες και στις επιθέσεις παρασίτων.

Τα βιολογικά συστήματα τείνουν να προσφέρουν θρεπτικές ουσίες σε φυτά, δέντρα και αμπέλια πιο αργά και περισσότερο σύμφωνα με τις ανάγκες, μεταβάλλοντας το ρυθμό της φυσιολογικής ανάπτυξης της συγκομιδής και συχνά το μέγεθος της συγκομιδής των φρούτων ή του σιταριού. Η καλύτερη γεύση και τα υψηλότερα επίπεδα βιταμινών σε πολλά βιολογικά τρόφιμα πιθανών να σχετίζεται με αυτές τις διαφορές στα φυσιολογικά πρότυπα ανάπτυξης. Θα μπορούσαν η μορφή, η πηγή και τα επίπεδα των θρεπτικών ουσιών για τα φυτά στο έδαφος να έχουν και αυτά μία επίδραση στα επίπεδα αντιοξειδωτικών στα φυτά και να παράγουν ή να μεταβάλλουν ποιοτικά το μίγμα και τη διανομή συγκεκριμένων αντιοξειδωτικών;

Τα βιολογικά συστήματα καλλιέργειας χρησιμοποιούν σχετικά υψηλότερα επίπεδα μικροβιακής ποικιλομορφίας και δραστηριότητας στο έδαφος σε σχέση με τις συμβατικές καλλιέργειες (Letourneau et al, 1996; Reganold 2004; Reganold et al, 2001). Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε πιο σύνθετες αλληλεπιδράσεις φυτών-μικροβίων, σε υψηλότερα επίπεδα θρεπτικών συστατικών και σε αλλαγές στο μεταβολισμό και τη βιοχημεία των φυτών. Πως μπορούν αυτοί οι παράγοντες να επηρεάσουν τα πολυφαινολικά-αντιοξειδωτικά επίπεδα στις συγκομιδές των βιολογικών καλλιεργειών; Κατά πάσα πιθανότητα, εδάφη πλούσια σε οργανικό υλικό αποσάθρωσης φυτών και βιολογικά ενεργά έχουν τη δυνατότητα να αλλάξουν τόσο τα επίπεδα όσο και το μίγμα των αντιοξειδωτικών σε σχέση με εδάφη που περιοδικώς καίγονται, δέχονται ισχυρά λιπάσματα και είναι γενικά λιγότερο βιολογικά ενεργά ως αποτέλεσμα εντατικών, συμβατικών τεχνικών οργώματος, φύτευσης και διαχείρισης των παρασίτων.

7.4.2 Διαφοροποιήσεις στην ποιότητα των θρεπτικών συστατικών

Όπως φαίνεται, η ποιότητα των θρεπτικών συστατικών και τα αντιοξειδωτικά διαφέρουν μεταξύ των συμβατικά και βιολογικά ανεπτυγμένων τροφίμων, ως

αποτέλεσμα των διαφορετικών μεθόδων και τεχνολογίας παραγωγής μεταξύ των συμβατικών και βιολογικών καλλιεργειών. Οι διαφορές αυτές είναι μικρότερες μεταξύ των μεθόδων και τεχνικών καλλιέργειας που βασίζονται σε μία καλά οργανωμένη βιολογική καλλιέργεια και αυτών που βρίσκονται κοντά σε συμβατικές καλλιέργειες, αλλά έχουν επιλέξει να υιοθετήσουν περισσότερο βιολογικές μεθόδους για τη διαχείριση των παρασίτων και για τη διατήρηση της γονιμότητας του εδάφους.

Ένας αυξανόμενος αριθμός συμβατικών καλλιεργητών υιοθετούν προληπτικά συστήματα διαχείρισης παρασίτων, τα οποία περιλαμβάνουν πολλές από τις βασικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται στις βιολογικές καλλιέργειες. Πολλοί συμβατικοί καλλιεργητές, για παράδειγμα, βασίζονται κυρίως σε «λιγότερο ισχυρά» φυτοφάρμακα και ο παρασιτικός πληθυσμός διαχειρίζεται με μεθόδους βασισμένες σε βιολογικές πρακτικές.

Όσο οι καλλιεργητές συμβατικών φρούτων και λαχανικών συνεχίζουν να απομακρύνονται από τα σκληρά χημικά συστήματα διαχείρισης των παρασίτων, οι διαφοροποιήσεις στα αντιοξειδωτικά επίπεδα που σχετίζονται με τη διαχείριση αυτή θα γίνουν πιο σπάνιες και λιγότερο σημαντικές στα συμβατικά έναντι των βιολογικών τροφίμων.

Νέες τεχνολογίες και καινοτομίες στις μεθόδους και στα συστήματα βιολογικής παραγωγής είναι επίσης πιθανό να αλλάξουν την κατανομή των πολυφαινολών και των αντιοξειδωτικών στα βιολογικά προϊόντα, τουλάχιστον κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες. Καινοτομίες στον χειρισμό, τη συσκευασία και τη διαφημιστική προώθηση των φρεσκοκομμένων και άλλων φρέσκων μορφών, τόσο συμβατικών όσο και βιολογικών τροφίμων επίσης πιστεύεται ότι επιδρά στα επίπεδα και στην πρόσληψη αντιοξειδωτικών. Πολλοί καλλιεργητές πειραματίζονται με έναν αριθμό μεθόδων φιλικών προς τα αντιοξειδωτικά ώστε να πιέσουν, να ψύξουν, να διατηρήσουν, να τεμαχίσουν, να μαγειρέψουν και να συνδυάσουν τα τρόφιμα. Κάποιες από αυτές τις τεχνολογίες φαίνεται ότι προσφέρουν τρόπους χαμηλού κόστους για την αύξηση της ολικής αντιοξειδωτικής πρόσληψης, αλλά παραμένει αδιευκρίνιστο κατά πόσο οι δυνάμεις της εκάστοτε αγοράς και τα standard για την ποιότητα των τροφίμων θα χρηματοδοτήσουν τέτοιες καινοτομίες.

Τα εργαλεία της μοριακής βιολογίας βοηθούν επίσης τους αγρότες να προσδιορίσουν τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή συγκεκριμένων δευτερογενών φυτικών μεταβολιτών. Πολλές ερευνητικές ομάδες εργάζονται με σκοπό να απομονώσουν τα γονίδια που παράγουν τις ορμόνες και τα ένζυμα, που

ελέγχουν τις φυσιολογικές και βιοσυνθετικές βιοχημικές πορείες που προσδίδουν τα φυτικά αντιοξειδωτικά. Πολλές γενετικά σημαντικές ανακαλύψεις δυνητικά μπορούν να βοηθήσουν τους αγρότες να χρησιμοποιήσουν παραδοσιακές μεθόδους φυτικής αναπαραγωγής, σε συνδυασμό με τεχνικές γενετικής προσημείωσης, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε νέες καλλιέργειες με υψηλότερα αντιοξειδωτικά επίπεδα σε όλα τα συστήματα παραγωγής.

7.4.3 Η επίδραση των μεθόδων επεξεργασίας και παρασκευής των τροφίμων

Ο τρόπος με τον οποίο τα τρόφιμα επεξεργάζονται, αναμιγνύονται με άλλα τρόφιμα, μαγειρεύονται, διατηρούνται και προετοιμάζονται προς κατανάλωση μπορεί να ασκήσει δραματική επίδραση στα επίπεδα των αντιοξειδωτικών πολυφαινολών. Βραχυπρόθεσμα, η αύξηση της διατήρησης των αντιοξειδωτικών των τροφίμων κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας και προετοιμασίας τους είναι πιθανό να προσφέρει την καλύτερη προοπτική για την αύξηση της μέσης πρόσληψης των αντιοξειδωτικών, ειδικά εάν οι καταναλωτές ενδιαφέρονται και χρηματοδοτούν πρότυπα, που θέτουν ως προτεραιότητα την ενίσχυση των αντιοξειδωτικών μέσω της βιομηχανικής επεξεργασίας και παρασκευής των τροφίμων.

Υπάρχουν μερικές σημαντικές διαφοροποιήσεις στην τεχνολογία επεξεργασίας και παρασκευής των τροφίμων που επιτρέπονται και τυπικά χρησιμοποιούνται σε επιχειρήσεις που παρασκευάζουν βιομηχανικά βιολογικά τρόφιμα σε αντιδιαστολή με τα συμβατικά τρόφιμα. Κάποιες από αυτές τις διαφοροποιήσεις είναι γνωστό ότι ασκούν σημαντική και συστηματική επίδραση στα επίπεδα των αντιοξειδωτικών πολυφαινολών. Για παράδειγμα, το συνθετικό χημικό εξάνιο είναι ένα από τα πολλά χημικά που χρησιμοποιούνται για την προαγωγή της εκχύλισης ελαίων από τη συμβατική συγκομιδή, κατά την οποία τα φυτά επεξεργάζονται υπό υψηλή θερμοκρασία και πίεση. Αυτό το συνθετικό χημικό δεν χρησιμοποιείται για την εκχύλιση βιολογικών ελαίων. Το εξάνιο είναι γνωστό εξάλλου ότι προάγει την απομάκρυνση των αντιοξειδωτικών.

Κάποιες μονάδες επεξεργασίας βιολογικών προϊόντων για την εκχύλιση βιολογικών ελαίων από τα φυτά χρησιμοποιούν μεθόδους ψυχρής πίεσης, που πιστεύεται γενικότερα ότι αποδίδουν έλαια πλουσιότερα σε φλαβονοειδή και διατηρούν περισσότερα από τα θρεπτικά συστατικά των τροφίμων που

επεξεργάζονται. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να πιστοποιηθεί ο βαθμός στον οποίο οι εγκεκριμένες βιολογικές μέθοδοι εκχύλισης ελαίων μπορούν να οδηγήσουν σε υψηλότερα αντιοξειδωτικά επίπεδα.

Τα επίπεδα των υδατοδιαλυτών αντιοξειδωτικών τείνουν να μειώνονται όταν τα φρούτα ή άλλα επεξεργασμένα τρόφιμα διαχειρίζονται με νερό, ατμό ή άλλες θερμικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης της παστερίωσης. Μη θερμικές τεχνικές επεξεργασίας ή μέθοδοι που σχετίζονται με χαμηλότερες θερμοκρασίες θα πρέπει να μελετηθούν διεξοδικότερα, ώστε να προσδιοριστεί ο βαθμός στον οποίο μπορούν να βοηθήσουν για τη διατήρηση των αντιοξειδωτικών στα φρέσκα φρούτα κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας.

7.4.4 Κατανόηση της σχέσης αντιοξειδωτικών και υγιεινής διατροφής

Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε από Δανούς επιστήμονες, παρείχε άμεσες αποδείξεις ότι η βιολογική διατροφή αυξάνει σημαντικά την πρόσληψη φλαβονοειδών και την αντιοξειδωτική δραστηριότητα του σώματος κατά τουλάχιστον 60-100%, για κάποια θεμελιώδη φλαβονοειδή, όπως είναι η κερκετίνη και η καμφερόλη (Grinder- Pedersen et al, 2003). Εκατοντάδες έρευνες έχουν προτείνει ή τεκμηριώσει, ότι η αύξηση στην ημερήσια πρόσληψη αντιοξειδωτικών, βοηθά στην καθυστέρηση της έναρξης ασθενειών καθώς και της γήρανσης, στην μείωση της σοβαρότητας των ασθενειών, ειδικά σε όσες η φλεγμονή διαδραματίζει κάποιο ρόλο, και στην προαγωγή της υγείας του νευρικού συστήματος. Είναι πολύ πιο δύσκολο να αποδείξουμε, ότι αυξάνοντας την κατανάλωση συγκεκριμένων αντιοξειδωτικών φλαβονοειδών θα μειωθεί ο κίνδυνος για μία δεδομένη ασθένεια και αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο οι επιστήμονες συνεχίζουν να δίνουν έμφαση στην αναγκαιότητα πρόσληψης ποικίλλων μορφών και τύπων τροφίμων. Επιπρόσθετα, προκύπτουν συνεχώς νέες έρευνες, οι οποίες προσθέτουν νέα δεδομένα στην κατανόηση του πολύπλοκου τρόπου με τον οποίο τα αντιοξειδωτικά μπορούν να επιδράσουν στην υγεία.

Στη συνέχεια ακολουθούν δύο παραδείγματα. Μια ομάδα ερευνητών έδειξε ότι το αντιοξειδωτικό και δευτερογενής φυτικός μεταβολίτης ρεσβερατόλη μιμείται τις επιδράσεις του θερμιδικού περιορισμού και μπορεί να παρατείνει τη διάρκεια ζωής, μέσω ενός μηχανισμού, ο οποίος δεν σχετίζεται καθόλου με τα αντιφλεγμονώδη

οφέλη των περισσότερων αντιοξειδωτικών (Wood et al, 2004). Αντίθετα, δρα ενεργοποιώντας ένζυμα τα οποία είναι γνωστά ως sirtuins, που διαδραματίζουν έναν βασικό ρόλο στη σίγαση των γονιδίων, στην επιδιόρθωση του DNA και στην πορεία της γήρανσης. Μία άλλη πρόσφατη μελέτη, που διερεύνησε τα αντιοξειδωτικά των μήλων, παρουσιάζει στοιχεία που προτείνουν, ότι η αύξηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας στο πλάσμα των ανθρώπων ύστερα από κατανάλωση μήλων αντανακλά την επίδραση της φρουκτόζης των μήλων στην ουρία παρά αυτήν των αντιοξειδωτικών των μήλων (Lotito και Frei, 2004).

Εν κατακλείδι, απαιτούνται περισσότερες και καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες για να προσδιοριστεί, κατά πόσο και με ποιο τρόπο, οι μέθοδοι βιολογικής καλλιέργειας και οι αποδεκτές τεχνολογίες επεξεργασίας των βιολογικών τροφίμων, μπορούν να βοηθήσουν στην αύξηση της μέσης αντιοξειδωτικής πρόσληψης. Επίσης απαιτείται ακόμα μεγαλύτερη ερευνητική προσπάθεια για να πιστοποιηθεί καλύτερα το ποσοστό οφέλους που μπορεί να επιτευχθεί για την ανθρώπινη υγεία. Ωστόσο, το γεγονός ότι απαιτούνται περισσότερες έρευνες, δεν υποσκελίζει την ευρύτητα και τη σημασία της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, που προτείνει ότι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών προάγει την καλή υγεία και ότι τα αντιοξειδωτικά στα φρούτα και τα λαχανικά παίζουν ένα πολύπλοκο και σημαντικό μερικές φορές ρόλο στην επίτευξη του στόχου αυτού.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τον αιώνα που διανύουμε η εξέλιξη της επιστήμης της αντι-γήρανσης αποτελεί πλέον αναγκαιότητα και όχι πολυτέλεια. Όλο και περισσότερες έρευνες πραγματοποιούνται για την αποσαφήνιση τόσο των αιτιολογικών παραγόντων που οδηγούν στη γήρανση, όσο και των μηχανισμών που λαμβάνουν χώρα και επηρεάζουν την εξέλιξη της. Από το 1956 που για πρώτη φορά ο D.Harman διατύπωσε τη θεωρία των ελευθέρων ριζών, πολυάριθμες μελέτες εισάγουν νέες θεωρίες και δεδομένα για την εξήγηση του πολυπαραγοντικού φαινομένου της γήρανσης. Παρόλα αυτά η πλέον αποδεκτή και καλύτερα τεκμηριωμένη θεωρία παραμένει η θεωρία των ελευθέρων ριζών, που παρέχει πλήρη αποδεικτικά στοιχεία για τον τρόπο με τον οποίο αλληλεπιδρούν, η γενετική προδιάθεση και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, οδηγώντας στον εκφυλισμό των κυττάρων, στη δυσλειτουργία των ιστών, στη διαταραχή των οργανικών συστημάτων και επακόλουθα στη γήρανση.

Το δέρμα ως όργανο επικοινωνίας του ανθρώπινου σώματος με το εξωτερικό περιβάλλον αποτελεί τον αρχικό αποδέκτη των επιβλαβών περιβαλλοντικών και ενδογενών παραγόντων, αλλά και την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού. Για το λόγο αυτό παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον η μελέτη της επίδρασης των παραγόντων αυτών στο δέρμα, η ανάλυση του πολύπλοκου αντιοξειδωτικού δικτύου που διαθέτει ο οργανισμός για την προστασία των συστημάτων και η ανταπόκρισή του στο οξειδωτικό στρες. Τα τελευταία τεχνολογικά δεδομένα μας δίνουν τη δυνατότητα να αξιολογήσουμε μη επεμβατικά το οξειδωτικό στρες και την αντιοξειδωτική ικανότητα του δέρματος (μέθοδοι Raman Spectroscopy, cyclic voltammetry). Παρόλα αυτά οι ερευνητικές μελέτες που αφορούν την εγκυρότητα αυτών των μεθόδων είναι αντικρουόμενες. Συνεπώς, κρίνεται αποδοτικότερη η αξιολόγηση του ολικού οξειδωτικού στρες του οργανισμού και της συνολικής αντιοξειδωτικής του ικανότητας, με έγκυρους βιοχημικούς δείκτες που μετρώνται στο πλάσμα (μέτρηση των πρωτεινικών καρβονυλίων, της 8-oxoGua, των ισοπροστανών).

Δεδομένου ότι ο οργανισμός αποτελεί ένα ενιαίο σύνολο, στο πλαίσιο του οποίου τα διάφορα λειτουργικά όργανα επικοινωνούν, συνεργάζονται και αλληλεπιδρούν, οποιεδήποτε παρέμβασεις αποσκοπούν στην επιβράδυνση της εξέλιξης της γήρανσης θα πρέπει να στοχεύουν στην ευημερία όλων των

λειτουργικών συστημάτων του οργανισμού. Βάση αυτών των στοιχείων εξετάστηκαν τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα στον τομέα της διατροφής για την πρόληψη και επιβράδυνση της εξέλιξης της γήρανσης, καθώς και για την βελτίωση της ποιότητας ζωής στην Τρίτη ηλικία. Τα τελευταία ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αύξηση της πρόσληψης των αντιοξειδωτικών, ενισχύει την αντιοξειδωτική θωράκιση του οργανισμού, μειώνει τους βιοχημικούς δείκτες του οξειδωτικού στρες, επιβραδύνει την εξέλιξη της γήρανσης και μειώνει τη σοβαρότητα των ασθενειών που αποδίδονται στο γήρας. Για το σκοπό αυτό η επιστήμη της αντιγήρανσης έχει στραφεί τα τελευταία χρόνια σε φυσικές μεθόδους, όπως ειδικά διαμορφωμένα διατροφικά σχήματα τα οποία περιέχουν θρεπτικά συστατικά υψηλής αντιοξειδωτικής αξίας και απομακρύνονται όλο και περισσότερο από τη σύσταση φαρμακευτικών σκευασμάτων. Μια στρατηγική που προτείνετε προς την κατεύθυνση αυτή ειναι και η υιοθέτηση βιολογικών προιόντων στην ημερήσια διατροφή. Οι έρευνες που εξετάζουν το αντιοξειδωτικό περιεχόμενο των συμβατικών έναντι των βιολογικών τροφίμων παρουσιάζουν αντικρούμενα αποτελέσματα. Παρόλα αυτά η πλειοψηφία των δεδομένων υποδεικνύει ότι οι διαφορετικές μεθοδολογίες καλλιέργειας, και επεξεργασίας των βιολογικών τροφίμων προάγουν και διατηρούν το αντιοξειδωτικό περιεχόμενο των τροφίμων.

Τέλος, παραθέτονται τέσσερα απλά στρατηγικά βήματα που μπορούν να ακολουθηθούν για την ενίσχυση της αντιοξειδωτικής ικανότητας του οργανισμού:

- κατανάλωση περισσότερων φρούτων και λαχανικών
- επιλογή φρούτων και λαχανικών που περιέχουν υψηλά επίπεδα σχετικά βιοδιαθέσιμων αντιοξειδωτικών και πολυφαινολών
- ανάπτυξη, επεξεργασία και μαγείρεμα των τροφίμων με τρόπους που διατηρούν ή αυξάνουν το αντιοξειδωτικό τους περιεχόμενο
- κατανάλωση φρούτων και λαχανικών με το δέρμα τους στο βέλτιστο στάδιο ωριμότητάς τους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τον αιώνα που διανύουμε η εξέλιξη της επιστήμης της αντι-γήρανσης αποτελεί πλέον αναγκαιότητα και όχι πολυτέλεια. Όλο και περισσότερες έρευνες πραγματοποιούνται για την αποσαφήνιση τόσο των αιτιολογικών παραγόντων που οδηγούν στη γήρανση, όσο και των μηχανισμών που λαμβάνουν χώρα και επηρεάζουν την εξέλιξη της. Από το 1956 που για πρώτη φορά ο D.Harman διατύπωσε τη θεωρία των ελευθέρων ριζών, πολυάριθμες μελέτες εισάγουν νέες θεωρίες και δεδομένα για την εξήγηση του πολυπαραγοντικού φαινομένου της γήρανσης. Παρόλα αυτά η πλέον αποδεκτή και καλύτερα τεκμηριωμένη θεωρία παραμένει η θεωρία των ελευθέρων ριζών, που παρέχει πλήρη αποδεικτικά στοιχεία για τον τρόπο με τον οποίο αλληλεπιδρούν, η γενετική προδιάθεση και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, οδηγώντας στον εκφυλισμό των κυττάρων, στη δυσλειτουργία των ιστών, στη διαταραχή των οργανικών συστημάτων και επακόλουθα στη γήρανση.

Το δέρμα ως όργανο επικοινωνίας του ανθρώπινου σώματος με το εξωτερικό περιβάλλον αποτελεί τον αρχικό αποδέκτη των επιβλαβών περιβαλλοντικών και ενδογενών παραγόντων, αλλά και την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού. Για το λόγο αυτό παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον η μελέτη της επίδρασης των παραγόντων αυτών στο δέρμα, η ανάλυση του πολύπλοκου αντιοξειδωτικού δικτύου που διαθέτει ο οργανισμός για την προστασία των συστημάτων και η ανταπόκρισή του στο οξειδωτικό στρες. Τα τελευταία τεχνολογικά δεδομένα μας δίνουν τη δυνατότητα να αξιολογήσουμε μη επεμβατικά το οξειδωτικό στρες και την αντιοξειδωτική ικανότητα του δέρματος (μέθοδοι Raman Spectroscopy, cyclic voltammetry). Παρόλα αυτά οι ερευνητικές μελέτες που αφορούν την εγκυρότητα αυτών των μεθόδων είναι αντικρουόμενες. Συνεπώς, κρίνεται αποδοτικότερη η αξιολόγηση του ολικού οξειδωτικού στρες του οργανισμού και της συνολικής αντιοξειδωτικής του ικανότητας, με έγκυρους βιοχημικούς δείκτες που μετρώνται στο πλάσμα (μέτρηση των πρωτεινικών καρβονυλίων, της 8-oxoGua, των ισοπροστανών).

Δεδομένου ότι ο οργανισμός αποτελεί ένα ενιαίο σύνολο, στο πλαίσιο του οποίου τα διάφορα λειτουργικά όργανα επικοινωνούν, συνεργάζονται και αλληλεπιδρούν, οποιεδήποτε παρέμβασεις αποσκοπούν στην επιβράδυνση της

εξέλιξης της γήρανσης θα πρέπει να στοχεύουν στην ευημερία όλων των λειτουργικών συστημάτων του οργανισμού. Βάση αυτών των στοιχείων εξετάστηκαν τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα στον τομέα της διατροφής για την πρόληψη και επιβράδυνση της εξέλιξης της γήρανσης, καθώς και για την βελτίωση της ποιότητας ζωής στην Τρίτη ηλικία. Τα τελευταία ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αύξηση της πρόσληψης των αντιοξειδωτικών, ενισχύει την αντιοξειδωτική θωράκιση του οργανισμού, μειώνει τους βιοχημικούς δείκτες του οξειδωτικού στρες, επιβραδύνει την εξέλιξη της γήρανσης και μειώνει τη σοβαρότητα των ασθενειών που αποδίδονται στο γήρας. Για το σκοπό αυτό η επιστήμη της αντιγήρανσης έχει στραφεί τα τελευταία χρόνια σε φυσικές μεθόδους, όπως ειδικά διαμορφωμένα διατροφικά σχήματα τα οποία περιέχουν θρεπτικά συστατικά υψηλής αντιοξειδωτικής αξίας και απομακρύνονται όλο και περισσότερο από τη σύσταση φαρμακευτικών σκευασμάτων. Μια στρατηγική που προτείνετε προς την κατεύθυνση αυτή ειναι και η υιοθέτηση βιολογικών προιόντων στην ημερήσια διατροφή. Οι έρευνες που εξετάζουν το αντιοξειδωτικό περιεχόμενο των συμβατικών έναντι των βιολογικών τροφίμων παρουσιάζουν αντικρούμενα αποτελέσματα. Παρόλα αυτά η πλειοψηφία των δεδομένων υποδεικνύει ότι οι διαφορετικές μεθοδολογίες καλλιέργειας, και επεξεργασίας των βιολογικών τροφίμων προάγουν και διατηρούν το αντιοξειδωτικό περιεχόμενο των τροφίμων.

Τέλος, παραθέτονται τέσσερα απλά στρατηγικά βήματα που μπορούν να ακολουθηθούν για την ενίσχυση της αντιοξειδωτικής ικανότητας του οργανισμού:

- κατανάλωση περισσότερων φρούτων και λαχανικών
- επιλογή φρούτων και λαχανικών που περιέχουν υψηλά επίπεδα σχετικά βιοδιαθέσιμων αντιοξειδωτικών και πολυφαινολών
- ανάπτυξη, επεξεργασία και μαγείρεμα των τροφίμων με τρόπους που διατηρούν ή αυξάνουν το αντιοξειδωτικό τους περιεχόμενο
- κατανάλωση φρούτων και λαχανικών με το δέρμα τους στο βέλτιστο στάδιο ωριμότητάς τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- A.M. Thielemann, H. Chavez and A. Sandoval , A quantitative method for assessing cosmetics for efficacy at reducing wrinkles. J. Soc. Cosmet. Chem. 41 (1990), pp. 243–248.
- Abdel-Mageed AB., Oehme FM. A review of the biochemical roles, toxicity, and reactions of zinc, copper and iron. Ref. Hum. Toxicol., 1990, 32(1): 34-9.
- Abeywardena, M., Runnie, I., Nizar, M., Suhaila, M., and Head, R. Polyphenol-enriched extract of oil palm fronds (Elaeis guineensis) promotes vascular relaxation via endothelium-dependent mechanisms. Asia Pac.J Clin Nutr. 11 Suppl 7, S467-S472. 2002.
- Abordo, E.A., Minhas, H.S. and Thornalley, P.J. Accumulation of alpha-oxoaldehydes during oxidative stress: a role in cytotoxicity. Biochem. Pharmacol. 1999, 58: 641–648.
- Adams, G.E., Willson, R.L., Aldrich, J.E., Cundall, R.B., 1969. On the mechanism of radiation induced inactivation of lysozyme in dilute aqueous solutions. Int. J. Radiat. Biol. 16, 333–342.
- Adelman R, Saul RL, Ames BN. Oxidative damage to DNA: relation to species metabolic rate and life span. Proc Nat1 Acad Sci USA 1988 ; 85 : 2706-8.
- Adom, K. K., Sorrells, M. E., and Liu, R. H. Phytochemical profiles and antioxidant activity of wheat varieties. J Agric Food Chem. 51(26), 7825-7834. 12-17-2003.
- Afaq, F., Adhami, V. M., Ahmad, N., and Mukhtar, H. Botanical antioxidants for chemoprevention of photocarcinogenesis. Front Biosci. 7, d784-d792. 4-1-2002.
- Aggett PJ. Severe zinc deficiency. In: Mills C, ed. Zinc in Human Biology . London: Springer-Verlag, 1989: 259– 279.
- Ahmad, J., Cooke, M.S., Hussieni, A., Evans, M.D., Patel, K., Burd, R.M., Bleiker, T.O., Hutchinson, P.E., Lunec, J., 1999. Urinary thymine dimers and 8-oxo-20-deoxyguanosine in psoriasis. FEBS Lett. 460 (3), 549–553.

- Ahotupa, M., Asankari, T.J., 1999. Baseline diene conjugation in LDL lipids: an indicator of circulating oxidized LDL. Free Radic. Biol. Med. 27 (11–12), 1141–1150.
- Akaike, T., Inoue, K., Okamoto, T., Nishino, H., Otagiri, M., Fujii, S., Maeda, H., 1997. Nanomolar quantification and identification of various nitrosothiols by high performance liquid chromatography coupled with flow reactors of metals and Griess reagent. J. Biochem. (Tokyo) 122 (2), 459–466.
- Alaluf S., Heinrich U., Stahl W., Tronnier H. and Wiseman S. Dietary Carotenoids contribute to normal human skin color and UV photosensitivity. Journal of Nutrition 2002; 132:399-403.
- Alaluf, S., Muir-Howie, H., Hu, H.-L., Evans, A., Green, M.R., 2000. Atmospheric oxygen accelerates the induction of a post-mitotic phenotype in human dermal fibroblasts: the key protective role of glutathione. Differentiation 66, 147–155.
- Alexander RW. Theodore Cooper Memorial Lecture. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis: oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. Hypertension 25: 155–161, 1995.
- Allerheiligen, S.R., Ludden, T.M., Burk, R.F., 1987. The pharmacokinetics of pentane, a by-product of lipid peroxidation. Drug Metab. Dispos. 15 (6), 794–800.
- Altmeyer P, Erbler H, Krömer T, Duwe HP, Hoffmann K. Interferometry: a new method for no-touch measurement of the surface and volume of ulcerous skin lesions. Acta Derm Venerol 1995: 75: 193–197.
- Ames B.N, Gold LS, Willett WC. The cause and prevention of cancer. Proc Nat1 Acad Sci USA 1995 ; 92 : 5258-65.
- Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, et al. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 1981;78:6858–62.
- Ames BN, Gold LS. Endogenous mutagens and the cause of aging and cancer. Mutat Res 1991 ; 250 : 3-16.
- Ames BN, Shigenagu MK, Gold LS. DNA lesions, inducible DNA repair, and cell division: three key factors in mutagenesis and carcinogenesis. Envirom Health Perspect 1993 ; 101 Suppl5 : 35-44.

- Ames, B. N., M. K. Shigenaga, and T. M. Hagen. Oxidants, anti- oxidants, and the degenerative diseases of aging. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 7915–7922, 1993.
- Amstad P, Cerutti P. Genetic modulation of the cellular antioxidant defense capacity. Environ Health Perspect 1990;88: 77-82.
- Amstad P, Peskin A, Shah G et al. The balance between Cu,Zn-superoxide dismutase and catalase affects the sensitivity of mouse epidermal cells to oxidative stress. Biochemistry 1991;30:9305-9313.
- Anbar, M., Neta, P., 1967. A compilation of specific bimolecular rate constants for the reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals with inorganic compounds in aqueous solution. Int. J. Appl. Radiat. Isot. 18, 493–523.
- Andreoni, K.A., Kazui, M., Cameron, D.E., Nyhan, D., Sehnert, S.S., Rohde, C.A., Bulkley, G.B., Risby, T.H., 1999. Ethane: a marker of lipid peroxidation during cardiopulmonary bypass in humans. Free Radic. Biol. Med. 26 (3–4), 439–445.
- Andres, E., Loukili, N.H., Noel, E., Kaltenbach, G., Abdelgheni, M.B., Perrin, A.E., Noblet-Dick, M., Maloisel, F., Schlienger, J.L., & Blickle, J.F. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. Canadian Medical Association Journal. 2004, 171: 251–259.
- Andrieu-Abadie N., Jaffrezou J.P., Hatem S., Laurent G., Levade T., Mercaider J.J., l-Carnitine prevents doxorubicin-induced apoptosis of cardiac myocytes: role of inhibition of ceramide generation, FASEB J. 13 (1999) 1501–1510.
- Angel P, Karin M. The role of Jun, Fos and the AP-1 complex in cell-proliferation and transformation. Biochim Biophys Acta 1991; 1072: 129-57
- Aninat C., Andre F., Delaforge M. Oxidative metabolism by P450 and function coupling to efflux systems: Modulation of mycotoxin toxicity Food Additives and Contaminants, April 2005; 22(4): 361–368
- Anna Pastore, Giorgio Federici, Enrico Bertini, Fiorella Piemonte. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. Clinica Chimica Acta 333 (2003) 19–39.
- Anon, 2000. 7th Annual Meeting of The Oxygen Society. November 16–20, 2000. San Diego, California, USA. Free Radic. Biol. Med. 29 (Suppl. 1), S1–S143.

- Anon, 2001. Comparison of negative and positive ion electrospray tandem mass spectrometry for the liquid chromatography tandem mass spectrometry analysis of oxidized deoxynucleosides. J. Am. Soc. Mass Spectrom. 12 (1), 80–87.
- Apfeld, J., and Kenyon, C (1998). Cell nonautonomy of C. elegans daf-2 function in the regulation of diapause and life span. Cell 95 199-210.
- Appling DR. Compartimentation of folate-mediated one carbon metabolism in eukaryotes. FASEB J 5:2645–2651, 1991.
- Arai, Y., Watanabe, S., Kimira, M., Shimoi, K., Mochizuki, R., and Kinae, N. Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration. J Nutr. 130(9), 2243-2250. 2000.
- Arantes-Oliveira N, Apfeld J, Dillin A, and Kenyon C. Regulation of life-span by germ-line stem cells in Caenorhabditis elegans. Science 295: 502-505, 2002.
- Arking R, Buck S, Novoseltev VN, Hwangbo DS, and Lane M. Genomic plasticity, energy allocations, and the extended longevity phenotypes of Drosophila. Ageing Res Rev 1: 209-228, 2002
- Arnaiz, S. L., M. Travacio, S. Llesuy, and A. Boveris. Hydrogen peroxide metabolism during peroxisome proliferation by fenofibrate. Biochim. Biophys. Acta 1272: 175–180, 1995.
- Arnao, M.B., Cano, A., Hernandez-Ruiz, J., Garcia-Canovas, F., Acosta, M., 1996. Inhibition by Lascorbic acid and other antioxidants of the 2:20-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid) oxidation catalyzed by peroxidase: a new approach for determining total antioxidant status of foods.Anal. Biochem. 236 (2), 255–261.
- Arnheim, N., and G. Cortopassi. Deleterious mitochondrial DNA mutations accumulate in aging human tissues. Mutat. Res.275: 157–167, 1992.
- Arrigo AP. Gene expression and the thiol redox state. Free Radic Biol Med 1999;27:936–44.
- Arstall MA, Yang J, Stafford I, et al. Nacetylcysteine in combination with nitroglycerin and streptokinase for the treatment of evolving acute myocardial infarction. Safety and biochemical effects. Circulation 1995;92:2855- 2862.

- Arts, M.J., Haenen, G.R., Voss, H.P., Bast, A., 2001. Masking of antioxidant capacity by the interaction of flavonoids with protein. Food Chem. Toxicol. 39 (8), 787–791.
- Aruoma I, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of taurine, hypotaurine and their metabolic A precursors. Biochem J 1988 : 256 : 251-5.
- Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of N acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. Free Radic Biol Med 1989;6:593-597.
- Aruoma OI. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. J Am Chem Soc. 1998, 75:199
- Aruoma OI. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. J. Am. Chem. Soc., 1998, 75: 199.
- Asami, D. K., Hong, Y. J., Barrett, D. M., and Mitchell, A. E. Comparison of the total phenolic and ascorbic acid content of freeze-dried and air-dried marionberry, strawberry, and corn grown using conventional, organic, and sustainable agricultural practices. J.Agric.Food Chem. 51(5), 1237-1241. 2-26-2003.
- Aslund F., Berndt K. D. and Holmgren A. (1997) Redox potentials of glutaredoxins and other thiol-disul®de oxidoreductases of the thioredoxin superfamily determined by direct protein-protein redox equilibria. Journal of Biological Chemistry 272, 30780±30786.
- Asmis, R., Jelk, J., 2000. Vitamin E supplementation of human macrophages prevents neither foam cell formation nor increased susceptibility of foam cells to lysis by oxidized LDL. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 20 (9), 2078–2086.
- Asplund K. Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systemic review. J. Intern. Med., 2002, 251 (5): 372-392).
- Assoul M, Zahidi M, Corcuff P, Mignot J. Three-dimensional measurements of skin topography by triangulation with a new laser profilometer. J Med Eng Technol 1994: 18:11–21.
- Astley, S., Langrish-Smith, A., Southon, S., Sampson, M., 1999. Vitamin E supplementation and oxidative damage to DNA and plasma LDL in type 1 diabetes. Diabetes Care 22 (10), 1626–1631.

- Atanasiu RL, Stea D, Mateescu MA, et al. Direct evidence of caeruloplasmin antioxidant properties. Mol Cell Biochem 1998;189:127–35.
- Auch-Schwelk W, Bossaller C, Claus M, Graf K, Grafe M, and Fleck E. Local potentiation of bradykinin-induced vasodilation by converting-enzyme inhibition in isolated coronary arteries. J Cardiovasc Pharmacol 9 Suppl: S62–S67, 1992.
- Austad, S.N. 1997. Comparative aging and life histories in mammals. Exp Gerontol 32:23-38.
- Aziz, A. A., Edwards, C. A., Lean, M. E., and Crozier, A. Absorption and excretion of conjugated flavonols, including quercetin-4'-O-beta-glucoside and isorhamnetin-4'-O-beta-glucoside by human volunteers after the consumption of onions. Free Radic.Res 29(3), 257-269. 1998.
- Azzi A, Cantoni 0, &er N, Boscoboinik D, Spycher S. The role of hydrogen peroxide and RRR-a-tocopherol in smooth muscle cell proliferation. Cell Death Differ 1996;3:79-90.
- Babior, B. M. (2000). The NADPH oxidase of endothelial cells. IUBMB Life, 50, 267–269.
- Babior, B.M., Lambeth, J. D.,&Nauseef, W. (2002). The neutrophil NADPH oxidase. Archives of Biochemistry and Biophysics, 397, 342–344.
- Bae YS, Kang Sw, Seo MS, Baines IC, Tekle E, Chock PB, and Rhee SG. Epidermal growth factor (EGF)-induced generation of hydrogen peroxide. J Biol Chem 272: 217–221, 1997.
- Bagchi, D., Das, D. K., Tosaki, A., Bagchi, M., and Kothari, S. C. Benefits of resveratrol in women's health. Drugs Exp.Clin Res. 27(5-6), 233-248. 2001.
- Bailin AK. The free radical theory of aging. In: Richard C. Adelman, George S. Roth, editors. Testing the theories of aging. Boca Raton: CRC Press, 1982:138-82.
- Baker AF, Briehl MM, Dorr R, Powis G. Decreased antioxidant defense and increased oxidant stress during dexamethasone- induced apoptosis: bcl-2 prevents the loss of antioxidant enzyme activity. Cell Death Differ 1996;3:207-213.
- Baker, G. T. D., and R. L. Sprott. Biomarkers of aging. Exp. Gerontol. 23: 223–239, 1988.

- Balin AK, Allen RG. Mechanisms of biologic aging. In: Gilchrest BA, editor. Dermatologic clinics, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1986;4:347-58.
- Balin AK, Vilenchik MM. Oxidative damage. In: Encyclopedia of gerontology. Vol. 2. Birren JE, editor. New York: Academic Press, 1996:233-46.
- Balin, A. K., D. B. Goodman, H. Rasmussen, and V. J. Cristofalo. The effect of oxygen and vitamin E on the life span of human diploid cells in vitro. J. Cell Biol. 74: 58–67, 1977.
- Ball RY, Carpenter KL, Mitchinson MJ. What is the significance of ceroid in human atherosclerosis? Arch Pathol Lab Med 1987;111:1134–40.
- Balla, J., Balla, G., Jeney, V., Kakuk, G., Jacob, H.S., Vercellotti, G.M., 2000. Ferriporphyrins and endothelium: a 2-edged swordpromotion of oxidation and induction of cytoprotectants. Blood 95, 3442–3450.
- Ballas, C.B., Davidson, J.M., 2001. Delayed wound healing in aged rats is associated with increased collagen gel remodeling and contraction by skin fibroblasts, not with differences in apoptotic or myofibroblast cell populations. Wound Repair Regeneration 9, 223–237.
- Barbaste, M., Berke, B., Dumas, M., Soulet, S., Delaunay, J. C., Castagnino, C., Arnaudinaud, V., Cheze, C., and Vercauteren, J. Dietary antioxidants, peroxidation and cardiovascular risks. J Nutr.Health Aging 6(3), 209-223. 2002.
- Barceloux DG. Zinc. J Toxicol Clin Toxicol. 1999, 37: 279–292.
- Barkats, M., Millecamps, S., Abrioux, P., Geoffroy, M. C., and Mallet, J. Overexpression of glutathione peroxidase increases the resistance of neuronal cells to Abeta-mediated neurotoxicity. J Neurochem. 75(4), 1438-1446. 2000.
- Bartosz, G., Bartosz, M., 1999. Antioxidant activity: What do we measure? Acta Biochim. Pol. 46 (1), 23–29.
- Bartosz, G., Janaszewska, A., Ertel, D., 1998a. Spectrophotometric determination of peroxyl-radical trapping capacity. Curr. Top. Biophys. 22 (Suppl. B), 11–13.
- Bartosz, G., Janaszewska, A., Ertel, D., Bartosz, M., 1998b. Simple determination of peroxyl radicaltrapping capacity. Biochem Mol. Biol. Int. 46 (3), 519–528.
- Bastianetto, S., Zheng, W. H., and Quirion, R. Neuroprotective abilities of resveratrol and other red wine constituents against nitric oxide-related toxicity in cultured hippocampal neurons. Br.J Pharmacol. 131(4), 711-720. 2000.

- Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. Diabetes 40: 405–412, 1991.
- Bayreuther, K., Francz, P.I., Gogol, J., Kontermann, K., 1992. Terminal differentiation, ageing, apoptosis and spontaneous transformation in fibroblast stem cell systems in vivo and in vitro. Ann. New York Acad. Sci. 663, 167–179.
- Bayreuther, K., Rodemann, H.P., Hommel, R., Dittmann, K., Albiez, M., Francz, P.I., 1988. Human skin fibroblasts in vitro differentiate along a terminal cell lineage. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, 5112–5116.
- Beausejour CM, Krtolica A, Galimi F, Nerita M, Lowe S, Yaswen Y, and Campisi J. Reversal of human cellular senescence: roles of the p53 and p16 pathways. EMBO J. In press.
- Beckman KB, Ames BN. Oxidative decay of DNA. J Biol Chem 1997 ; 272 : 19633-6.
- Beckman, K. B., and B. N. Ames. Oxidative decay of DNA. J.Biol. Chem. 272: 19633–19636, 1997.
- Behrend L.., Henderson G, Zwacka R.M., Reactive oxygen species in oncogenic transformation, Biochem. Soc. Trans. 31 (2003) 1441–1444.
- Bekman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. Physiol Rev 1998 ; 78 : 547-81.
- Benbrook, C. M. Minimizing Pesticide Dietary Exposure Through the Consumption of Organic Food. State of Science Review, 1-63. Organic Center for Education and Promotion.
- Bendich A., Machlin L., Scandurra J., Burton GW. and Wayner DDM. The antioxidant role of vitamin C. Advances in free Radical Biology Medicine, 1986, 2: 419-444
- Benedetti, A., Malvaldi, G., Fulceri, R., Comporti, M., 1984. Loss of lipid peroxidation as a histochemical marker for preneoplastic hepatocellular foci of rats. Cancer Res. 44 (12 Pt 1), 5712–5717.
- Benzie, I.F., Strain, J.J., 1996. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of ‘‘antioxidant power’’: the FRAP assay. Anal. Biochem. 239 (1), 70–76.

- Benzie, I.F., Strain, J.J., 1999. Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. Methods Enzymol. 299, 15–27.
- Berlett, B.S., Stadtman, E.R., 1997. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. J. Biol. Chem. 272 (33), 20313–20316.
- Bernstein, E.F., Chen, Y.Q., Tamai, K., 1994. Enhanced elastin and fibrillin gene expression in chronically photodamaged skin. J. Invest. Dermatol. 103, 182–186.
- Bernstein, E.F., Fisher, L.W., Li, K., LeBaron, R.G., Tan, E.M.L., Uitto, J., 1995. Differential expression of the versican and decorin genes in photoaged and sun-protected skin: comparison by immunohistochemical and Northern analysis. Lab. Invest. 72, 662–669.
- Bernstein, E.F., Uitto, J., 1996. The effect of photodamage on dermal extracellular matrix. Clin. Dermatol. 14, 43–51.
- Berton, A., Godeau, G., Emonard, H., Baba, K., Bellon, P., Hornebeck, W., Bellon, G., 2000. Analysis of the ex vivo specificity human gelatinases A and B towards skin collagen and elastic fibers by computerized morphometry. Matrix Biol. 19, 139–148.
- Bickford, P. C., Gould, T., Briederick, L., Chadman, K., Pollock, A., Young, D., Shukitt-Hale, B., and Joseph, J. Antioxidant-rich diets improve cerebellar physiology and motor learning in aged rats. Brain Res 866(1-2), 211-217. 6-2-2000.
- Biewenga, G.P., Veening-Griffioenen, D.H., Nicastia, A.J., Haenen, G.R.M.M., 1998. Effects of dihydrolipoic acid on peptide methionine sulfoxide reductase – implications for antioxidant drugs. Arneimittel-Forschung-drug Res. 48, 144–148.
- Bikle DD., Chang S., Crumrine D., et al. 25 Hydroxyvitamin D1 alpha-hydroxylase is required for optimal epidermal differentiation and permeability barrier homeostasis. J. Invest. Dermatol., 2004, 122: 984-992.
- Bikle DD., Nemanic MK., Gee E. & Elias P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 production by human keratinocytes. Kinetics and regulation. J. Clin. Invest., 1986, 78: 557-566.

- Bikle, D. D. (2004) Vitamin D: Role in Skin and Hair in: Vitamin D Feldman, D., Glorieux, F. H., Pike, J. W., eds.), 2nd ed. Academic Press, San Diego, CA.
- Bindoli A, Rigobello MP, Deeble DJ (1992) Biochemical and toxicological properties of the oxidation products of catecholamines. Free Rad Biol Med 13: 319–415
- Binienda Z., Ali S.F., Neuroprotective role of l-carnitine in the 3-nitropropionic acid induced neurotoxicity, Toxicol. Lett. 125 (2001) 67–73.
- Birkadel, A., Hansen, H., 1987. Catabolism and turnover of collagens: collagenase. Methods Enzymol. 144, 140–171.
- Birkadel, A., Hansen, H., Moore, W.G., Bodden, M.K., 1993. Matrix metalloproteinases; a review. Crit. Rev. Oral Biol. Med. 4, 197–250.
- Bissett DL, Oblong JE, Berge CA. Niacinamide: A B vitamin that improves aging facial skin appearance. Dermatol Surg. 2005, 31: 860-5; discussion 865
- Blair, P.V., Kobayashi, R., Edwards III, H.M., Shay, N.F., Baker, D.H. and Harris, R.A. () Dietary thiamin level influences levels of its diphosphate form and thiamin-dependent enzymic activities of rat liver. J. Nutr., 1999, 129: 641–648.
- Blois, M.S., 1958. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. Nature 181, 1199–1200.
- Blum J. and Fridovich I. (1985) Inactivation of glutathione peroxidase by superoxide radical. Archives of Biochemistry and Biophysics 240, 500±508.
- Blumberg JB, Considerations of the scientific substantiation for antioxidant vitamins and beta-carotene in disease prevention, Am J Clin Nutr 6 Suppl (1993), pp. 1521–1526.
- Bode AM., Cunningham L., and Rose RC. Spontaneous decay of oxidized ascorbic acid (dehydro-L-ascorbic acid) evaluated by high-pressure liquid chromatography, Clin Chem 36 (1990), pp. 1807–1809.
- Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, Harley CB, Shay JW, Lichtsteiner S, and Wright WE. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. Science 279: 349-352, 1998
- Boelsma Ester, Henk FJ. Hendriks, and Roza Lena. Nutritional skin care: health effects of micronutrients and fatty acids. Am. J. Clin. Nutr., 2001, 73: 853-64.

- Boerringter M.E., Franceschi C., Arrigoni-Martelli E.,.Wei J.Y, Vijg J., The effect of l-carnitine and acetyl-l-carnitine on the disappearance of DNA single-stand breaks in human peripheral blood lymphocytes, Carcinogenesis 14 (1993) 2131–2136.
- Boers GH. Hyperhomocysteinaemia: a newly recognized risk factor for vascular disease. Neth J Med 1994;45:34–41.
- Boffoli, D., Sacco, S.C., Vergani, R., Solarino, G., Santacroce, G., and Papa, S. (1994). Decline with age of the repiratory chain sactivity in human skeletal muscle. Biochim. Biophys. Acta 1226, 73-82.
- Böhm F., Edge R., Land E.J., McGarvey D.J. and Truscott T.G. Carotenoids enhance vitamin E antioxidant efficiency. J. Am. Chem. Soc. 119 (1997), pp. 621–622.
- Böhm F., Edge R., Lange L.and Truscott T.G. Enhanced protection of human cells against ultraviolet light by antioxidant combinations involving dietary carotenoids. J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 44 (1998), pp. 211–215.
- Böhm F., Edge R., McGarvey D.J. and Truscott T.G. Beta-carotene with vitamins E and C offers synergistic cell protection against NO_x. FEBS Lett. 436 (1998), pp. 387–389.
- Bohr, V. A., and R. M. Anson. DNA damage, mutation and fine structure DNA repair in aging. Mutat. Res. 338: 25–34, 1995.
- Bolognia, J.L., 1993. Dermatologic and cosmetic concerns of the older woman. Clin. Geriatr. Med. 9, 209–229.
- Boogaerts MA., Van De Broeck J., Deckmyn H., Roelant C., Vermylen J., and Verwilghen RL. Protective effect of vitamin E on immune triggered, granulocyte mediated endothelial injury, Thromb Haemost 1 (1984), pp. 89–92.
- Bostick RM., Potter JD., Sellers TA., McKenzie DR., et al. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to incidence of colon cancer among older women. The lowa Women's Health Study. Am. J. Epidimiol., 1993, 137: 1302-1317.
- Bourn, D. and Prescott, J. A comparison of the Nutritional Value, sensory qualities and food safety of organically and conventionally produced foods. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 42(1), 1-34. 2002.

- Branca, F., Hanley, A.B., Pool-Zobel, B., Verhagen, H., 2001. Biomarkers in disease and health. Br. J. Nutr. 86 (Suppl. 1), S55–S92.
- Brandt, K. and Molgaard, J. P. Organic agriculture: does it enhance or reduce the nutritional value of plant foods? J Sci Food Agric 81, 924-931. 2001.
- Brassart, B., Fuchs, P., Huet, E., Alix, A.J., Wallach, J., Tamburro, A.M., Delacoux, F., Haye, B., Emonard, H., Hornebeck, W., Debelle, L., 2001. Conformational dependence of collagenase (matrix metalloproteinase-1) up-regulation by elastin peptides in cultured fibroblasts. J. Biol. Chem. 276, 5222–5227.
- Briehl MM, Baker AF. Modulation of the antioxidant defense as a factor in apoptosis. Cell Death Differ 1996;3:63-70.
- Brigelius R. (1983) Glutathione oxidation and activation of pentose phosphate cycle during hydroperoxide metabolism. Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physikalische Chemie 364, 989±996.
- Brigelius-Flohe R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. Free Radic Biol Med 1999;27:951– 65.
- Brinkworth RI, Stoermer MJ, Fairlie DP. Flavones are inhibitors of HIV-l proteinase. Biochem Biophys Res Com- mun 1992 ; 188 : 631-7.
- Bruce, W.R., Furrer, R., Shangari, N., O_Brien, P.J., Medline, A. and Wang, Y. Marginal dietary thiamin de.ciency induces the formation of colonic aberrant crypt foci (ACF) in rats. Cancer Lett. 2003, 202: 125–129.
- Buchanan B. B., Schuermann P., Decottignies P. and Lozano R. M. (1994) Thioredoxin: a multifunctional regulatory protein with a bright future in technology and medicine. Archives of Biochemistry and Biophysics 314, 257±260.
- Burcham, P.C., Kuhan, Y.T., 1996. Introduction of carbonyl groups into proteins by the lipid peroxidation product, malondialdehyde. Biochem Biophys. Res. Commun. 220 (3), 996–1001.
- Burton GW, Ingold KU. Vitamin E: applications of the principles of physical organic chemistry to the exploration of its structure and function. Acc Chem Res 1986;19:194–201.

- Buss, H., Chan, T.P., Sluis, K.B., Domigan, N.M., Winterbourn, C.C., 1997. Protein carbonyl measurement by a sensitive ELISA method. Free Radic. Biol. Med. 23 (3), 361–366.
- Butterfield, D., Castegna, A., Pocernich, C., Drake, J., Scapagnini, G., and Calabrese, V. Nutritional approaches to combat oxidative stress in Alzheimer's disease. J Nutr.Biochem. 13(8), 444. 2002.
- Cadenas E. and Packer L. (eds). Handbook of Antioxidants, 2nd edition, 2002, pp 712. Marcel Dekker Inc. New York.
- Calvani, P. Carminati, G. Cavalletti, Paclitaxel and ciplastininduced neurotoxicity: a protective role of acetyl-l-carnitine, Clin. Cancer Res. 9 (2003) 5756–5767.
- Cambiaggi, C., Dominici, S., Comporti, M., Pompella, A., 1997. Modulation of human T lymphocyte proliferation by 4-hydroxynonenal, the bioactive product of neutrophil-dependent lipid peroxidation. Life Sci. 61 (8), 777–785.
- Campisi J. Cellular senescence and cell death. In: Physiological Basis of Aging and Geriatrics (3rd ed.), edited by Timiras PS. Boca Raton, FL: CRC, 2003, p. 47-59.
- Campisi, J. (1998). The role of cellular senescence in skin aging. J. invest. Dermatol. Symp. Proc. 3, 1-5.
- Campisi, J., 1996. Replicative senescence: an old wives tale. Cell 84, 497–500.
- Campisi, J., 1997. Ageing and cancer: the double-edged sword of replicative senescence. J. Am. Geriatr. Soc. 45, 1–6.
- Campisi, J., 1998. The role of cellular senescence in skin ageing. J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 3, 1–5.
- Cantoni, G. L. (1975) Biochemical methylations: selected aspects. Annu. Rev. Biochem. 44, 435–441
- Cao, G., Alessio, H.M., Cutler, R.G., 1993. Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants. Free Radic Biol. Med. 14 (3), 303–311.
- Cao, G., Cutler, R.G., 1995. Protein oxidation and aging. I. Difficulties in measuring reactive protein carbonyls in tissues using 2,4-dinitrophenylhydrazine. Arch. Biochem. Biophys. 320 (1), 106–114.
- Cao, G., Prior, R.L., Cutler, R.G., Yu, B.P., 1997. Effect of dietary restriction on serum antioxidant capacity in rats. Arch. Gerontol. Geriatr. 25, 245–253.

- Cao, G., Verdon, C.P., Wu, A.H., Wang, H., Prior, R.L., 1995. Automated assay of oxygen radical absorbance capacity with the COBAS FARA II. Clin. Chem. 41 (12 Pt 1), 1738–1744.
- Carbonaro, M., Mattera, M., Nicoli, S., Bergamo, P., and Cappelloni, M. Modulation of antioxidant compounds in organic vs conventional fruit (peach, Prunus persica L., and pear, Pyrus communis L.). J Agric Food Chem. 50(19), 5458-5462. 9-11-2002.
- Carey JR. Theories of life span and aging. In: Physiological Basis of Aging and Geriatrics (3rd ed.), edited by Timiras PS. Boca Raton, FL: CRC, 2003, p. 85-95.
- Carp, H., Janoff, A., 1979. In vitro suppression of serum elastase-inhibitory capacity by reactive oxygen species generated by phagocytosing polymorphonuclear leukocytes. J. Clin. Invest. 63 (4), 793–797.
- Carr A, Frei B., Does Vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? FASEB J. 13 (1999) 1007– 1024.
- Carr, A.C., van den Berg, J.J., Winterbourn, C.C., 1998. Differential reactivities of hypochlorous and hypobromous acids with purified Escherichia coli phospholipid: formation of haloamines and halohydrins. Biochim. Biophys. Acta 1392 (2–3), 254–264.
- Carr. A.C., Zhu B.Z., Frei B. Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin C) and a-tocopherol (vitamin E), Circ. Res., 2000, 87 (5): 349-354
- Carsten R. Smidt, Ph.D., FACN. Clinical Screening Study: Use of the Phrmanex BioPhotonic Scanner to Assess Skin Caritenoids as a Marker of Antioxidant Status, Pharmanex, LCC, 75 West Center Street, Provo, UT 84601, 2002
- Carty, J.L., Bevan, R., Waller, H., Mistry, N., Cooke, M., Lunec, J., Griffiths, H.R., 2000. The effects of vitamin C supplementation on protein oxidation in healthy volunteers. Biochem. Biophys. Res. Commun. 273 (2), 729–735.
- Cathcart MK, Mcnally AK, Morel DW, and Chisolm GM. Superoxide anion participation in human monocyte-mediated oxidation of low-density lipoprotein and conversion of low-density lipoprotein to a cytotoxin. J Immunol 142: 1963–1969, 1989.

- Cavalieri E, Rogan E (2001) The key role of endogenous catechol estrogen-3, 4-quinones in tumor initiation. In: Creveling CR (ed) Role of quinone species in cellular toxicity. FP Grahma Publishing Co., Johnson City, TN, pp 247–260
- Cerutti P.A., Prooxidant status and tumor promotion, Science 227 (1985) 375–381.
- Chanarin I. The Megaloblastic Anaemias. Blackwell Scientific Publishing, Oxford. 1979.
- Chanarin, I., Deacon, R., Lumb, M., & Perry, J. Cobalamin and folate: recent developments. Journal of Clinical Pathology. 1992, 45: 277–283.
- Chance, B., H. Sies, and A. Boveris. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. Physiol. Rev. 59: 527–605, 1979.
- Chang B.J., Nishikawa M., Sato E., Utsumi K., Inoue M., l- Carnitine inhibits ciplastin-induced injury of the kidney and small intestine, Arch. Biochem. Biophys. 405 (2002) 55–64.
- Chaudieá Re J. and R. Ferrari-Iliou. Intracellular Antioxidants: from Chemical to Biochemical Mechanisms Food and Chemical Toxicology. 1999, 37: 949-962.
- Chaudiere J, Ferrari-Iliou R. Intracellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms. Food Chem Toxicol 1999;37:949–62.
- Chen LC, Sly L, Jones CS, De Tarone R., Luca LM: Differential effects of dietary beta-carotene on papilloma and carcinoma formation induced by an initiation promotion protocol in SENCAR mouse skin. Carcinogenesis 14(4):713-717, 1993
- Chen, J. J., and B. P. Yu. Alterations in mitochondrial membrane fluidity by lipid peroxidation products. Free Radical Biol. Med. 17: 411–418, 1994.
- Chen, Q., Ames, B.N., 1994. Senescence-like growth arrest induced by hydrogen peroxide in human diploid fibroblast F65 cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 4130–4134.
- Chen, V.L., Fleischmajer, R., Schwartz, E., Palia, M., Timpl, R., 1986. Immunochemistry of elastotic material in sundamaged skin. J. Invest. Dermatol. 87, 334–337.
- Cheng, K.C., Cahill, D.S., Kasai, H., Nishimura, S., Loeb, L.A., 1992. 8-Hydroxyguanine, an abundant form of oxidative DNA damage, causes G–T and A–C substitutions. J. Biol. Chem. 267 (1), 166–172.

- Chien S, Li S, and Shyy YJ. Effects of mechanical forces on signal transduction and gene expression in endothelial cells. Hypertension 31: 162–169, 1998.
- Chio, K. S., and A. L. Tappel. Synthesis and characterization of the fluorescent products derived from malonaldehyde and amino acids. Biochemistry 8: 2821–2826, 1969.
- Choi, S.W., Friso, S., Ghandour, H., Bagley, P.J., Selhub, J., & Mason, J.B. Vitamin B-12 Deficiency Induces Anomalies of Base Substitution and Methylation in the DNA of Rat Colonic Epithelium. Journal of Nutrition. 2004, 134: 750–755.
- Chopra, M., Fitzsimons, P.E., Strain, J.J., Thurnham, D.I., Howard, A.N., 2000. Nonalcoholic red wine extract and quercetin inhibit LDL oxidation without affecting plasma antioxidant vitamin and carotenoid concentrations. Clin. Chem. 46 (8 Pt 1), 1162–1170.
- Christofalo, V.J., Allen, R.G., Pignolo, R.J., Martin, B.G., and Beck, J.C. (1998). Relationship between donor age and the replicative life span of human cells in culture: a reevaluation. Proc. Natl. acad. Sci. USA 95, 10614-10619.
- Ciabattoni, G., Davi, G., Collura, M., Iapichino, L., Pardo, F., Ganci, A., Romagnoli, R., Maclouf, J., Patrono, C., 2000. In vivo lipid peroxidation and platelet activation in cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 162 (4 Pt 1), 1195–1201.
- Ciaccio M, Valanza M, Tesoriere L, Bonjiorno A, Albiero R and Livrea MA, Vitamin A inhibits doxorubicin-induced membrane peroxidation in rat tissues in vivo, Arch Biochem Biophys 1 (1993), pp. 103–108.
- Cieslak-Golonka M. Toxic and mutagenic effects of chromium(VI). A review, Polyhedron 15 (1996) 3667–3689.
- Clark LC, Combs gf, Turnbull BW et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin a randomized controlled trial. JAMA, 1996, 276: 1957-63.
- Clark LC, Graham GF., Crounse RG., et al. Plasma selenium and skin neoplasms: a case control study. Nutr. Cancer 1989, 6: 13-21.
- Coates R.J., Weiss N.S., Daling J.R., Rettmer R.L., Warnick G.R., Cancer risk in relation to serum copper levels, Cancer Res. 49 (1989) 4353–4356.

- Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. Educ Physiol Measurement 1960; 20: 37-46.
- Coleman JE. Zinc proteins: enzymes, storage proteins, transcription factors, and replication proteins. Annu Rev Biochem 1992; 61 : 897–946.
- Collins K and Wong JMY. Telomere maintenance and disease. Lancet, Published online May 13, 2003
- Collins K. Mammalian telomeres and telomerase. Curr Opin Cell Biol 12: 378-383, 2000
- Collins, A.R., 2000. Measurement of oxidative DNA damage using the comet assay. In: Griffiths, H.R., Lunec, J. (Eds.), Measuring in Vivo Oxidative Damage: A Practical Appraoch. Wiley, New York, pp. 83–94.
- Collins, A.R., Gedik, C.M., Olmedilla, B., Southon, S., Bellizzi, M., 1998a. Oxidative DNA damage measured in human lymphocytes: large differences between sexes and between countries, and correlations with heart disease mortality rates. FASEB J. 12 (13), 1397–1400.
- Conn PF, Schaleh W., Truscott TG: The singlet oxygen and carotenoid interaction. J Photochem Photobiol 11:41-47, 1991
- Connor, A. M., Luby, J. J., Hancock, J. F., Berkheimer, S., and Hanson, E. J. Changes in fruit antioxidant activity among blueberry cultivars during cold-temperature storage. J Agric Food Chem. 50(4), 893-898. 2-13-2002.
- Conte, A., Pellegrini, S., and Tagliazucchi, D. Effect of resveratrol and catechin on PC12 tyrosine kinase activities and their synergistic protection from beta-amyloid toxicity. Drugs Exp.Clin Res 29(5-6), 243-255. 2003.
- Cook CH, Centner RL, Michaels SE. An acne grading method using photographic standards. Arch Dermatol 1979; 115: 571-5
- Cooke, M.S., Evans, M.D., Herbert, K.E., Lunec, J., 2000. Urinary 8-oxo-20-deoxyguanosine—source, significance and supplements. Free Radic. Res. 32 (5), 381–397.
- Cooper DA, Eldridge AL, Peters JC. Dietary carotenoids and certain cancers, heart disease, and age-related macular degeneration: a review of recent research. Nutr Rev1999;57:201–14.
- Corcuff P, Chatenay F, Brun A. Evaluation of anti-wrinkle effects on humans. Int J Cosmet Sci 1985;7:117–26.

- Corongiu, F.P., Poli, G., Dianzani, M.U., Cheeseman, K.H., Slater, T.F., 1986. Lipid peroxidation and molecular damage to polyunsaturated fatty acids in rat liver. Recognition of two classes of hydroperoxides formed under conditions in vivo. Chem. Biol. Interact. 59 (2), 147–155.
- Courderot-Masuyer, C., Dalloz, F., Maupoil, V., Rochette, L., 1999. Antioxidant properties of aminoguanidine. Fundam. Clin. Pharmacol. 13 (5), 535–540.
- Courteville A, Gharbi T, Cornu JY. Non-contact MMG sensor based on the optical feedback effect in a laser diode. J Biomed Optics 1998: 00: 281–285.
- Couturaud V, Zahouani H, Broucho G, Mougin D. Measurement of skin topography imaging by defocalization laser device. Proceedings of the 20th IFSCC Congress.
- Craig, W. J. Phytochemicals: guardians of our health. J Am.Diet.Assoc. 97(10 Suppl 2), S199-S204. 1997.
- Creed, D., 1984. The photochemistry and photophysics of the near UV absorbing amino acids. III Cystine and its simple derivatives. Photochem. Photobiol. 39, 577–584.
- Creidi P., Vienne MP., Ochonisky S., Lauze C., Tutlier V., Lagarde JM., Dupuy P. Prolometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. J. Am. Acad. Dermatol., 1998, 39: 960-965
- Crews, H., Alink, G., Andersen, R., Braesco, V., Holst, B., Maiani, G., Ovesen, L., Scotter, M., Solfrizzo, M., van den, B.R., Verhagen, H., Williamson, G., 2001a. A critical assessment of some biomarker approaches linked with dietary intake. Br. J. Nutr. 86 (Suppl. 1), S5–35.
- Crews, H.M., Hanley, A.B., Verhagen, H., Wild, C. (Eds.) 2001b. Biomarkers of exposure and effect in relation to quality of life and human risk assessment. Br. J. Nutr. 86 (Suppl. 1).
- Cristofalo, V.J., Pignolo, R.J., 1993. Replicative senescence of human fibroblast-like cells in culture. Physiol. Rev. 73, 617–638.
- Cross CE, Reznick AZ, Packer L, et al. Oxidative damage to human plasma proteins by ozone. Free Radic Res Commun 1992;15:347–52.
- Crow, J.P., 1999. Measurement and significance of free and protein-bound 3-nitrotyrosine, 3- chlorotyrosine, and free 3-nitro-4-hydroxyphenylacetic acid in

biologic samples: a high-performance liquid chromatography method using electrochemical detection. Methods Enzymol. 301, 151–160.

- D. Chappard, I. Degasne, G. Hure, E. Legrand, M. Audran, M.F. Basle. Image analysis measurements of roughless by texture and fractal analysis correlate with contact profilometry, Biomaterials 24 (2003) 1399-1407
- Dahlback, K., Ljungquist, A., Lofberg, H., Dahlback, B., Engvall, E., Sakai, L., 1990. Fibrillin immunoreactive fibers constitute a unique network in the human dermis: immunhistochemical comparison of the distributions of fibrillin, vitronectin, amyloid P component and orcein stainable structures in normal skin and elastosis. J. Invest. Dermatol. 94, 284–291.
- Dalle Cabonare, M., Pathak, M.A., 1994. Skin photosensitizing agents and the role of reactive oxygen species in photoageing. J. Photochem. Photobiol. B 14, 105–124.
- Daneshvar, B., Frandsen, H., Dragsted, L.O., Knudsen, L.E., Autrup, H., 1997. Analysis of native human plasma proteins and haemoglobin for the presence of bityrosine by high-performance liquid chromatography. Pharmacol. Toxicol. 81 (5), 205–208.
- D'Angelo, A. & Selhub, J. (1997) Homocysteine and thrombotic disease. Blood 90, 1-11.
- Daniel D. Bikle. Vitamin D and Skin Cancer. J. Nutr. 2004, 134: 3472S–3478S.
- Daniel, O., Meier, M. S., Schlatter, J., and Frischknecht, P. Selected phenolic compounds in cultivated plants: ecologic functions, health implications, and modulation by pesticides. Environ.Health Perspect. 107 Suppl 1, 109-114. 1999.
- Daniell HW. Smoker's wrinkles. A study in the epidemiology of 'crow's feet'. Ann Intern Med 1971; 75: 873-80.
- Darr D., Combs S., Dunston S., Manning T., Pinnel S: Topical vitamin C protects swine skin from ultraviolet radiation-induced damage. Br. J. Dermatol., 1992, 127: 247-253
- David SHEEHAN, Gerardene MEADE, Vivienne M. FOLEY and Catriona A. DOWD. Structure, function and evolution of glutathione transferases : implications for classification of non-mammalian members of an ancient enzyme superfamily. Biochem. J. (2001) 360.

- Davidson, E.A., 1965. Polysaccharide structure and metabolism. In: Montagna, W. (Ed.), Ageing: Biology of Skin, vol. VI. Pergamon Press, Oxford, pp. 255–270.
- Davies, M.J., Fu, S., Wang, H., Dean, R.T., 1999. Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease. Free Radic. Biol. Med. 27 (11–12), 1151–1163.
- Davis, D. R., Epp, M. D., and Riordan, H. D. Changes in USDA Food Compostion Data for 43 Garden Crops, 1950 to 1999. Journal of the American College of Nutrition 23(6). 1-2-2004.
- Dawson R, Baker D, Eppler B, Tang E, Shih D, Hern H, Hu M (2000a) Taurine inhibition of metal stimulated catecholamine oxidation. Neurotox Res 2: 1–15
- Dawson R, Liu S, Jung B, Messina S, Eppler B (2000b) Effects of high salt diets and taurine on the development of hypertension in the stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SPSHR). Amino Acids 19: 643–665
- Dawson VL, Dawson TM. Free radicals and neuronal cell death. Cell Death Differ 1996;3:71-78.
- Day AP, Kemp HJ, Bolton C, et al. EVect of concentrated red grape juice consumption on serum antioxidant capacity and low-density lipoprotein oxidation. Ann Nutr Metab 1997;41:353–7.
- Dayan, A.D., Paine A.J. Mechanisms of chromium toxicity, carcinogenicity and allergenicity: reviewof the literature from 1985 to 2000, Human Exp. Toxicol. 20 (2001) 439–451.
- Daynes RA and Araneo BA. Prevention and reversal of some age-associated changes in immunologic responses by supplemental dehydroepiandrosterone sulfate therapy. Aging: Immunology, and Infectious Disease 3: 135-153, 1992
- De Flora S, Bennicelli C, Camoirano A, et al. In vivo effects of N-acetylcysteine on glutathione metabolism and on the biotransformation of carcinogenic and/or mutagenic compounds. Carcinogenesis 1985;6:1735-1745.
- De Keulenaer GW, Alexander RW, Ushio-Fukai M, Ishizaka N, and Griendling KK. Tumor necrosis factor-a activates a p22phox-based NADH oxidase in vascular smooth muscle. Biochem J 329: 653–657, 1998.
- De Mattia G, Bravi MC, Laurenti O, Cassone-Faldetta M, Armeinto A, Ferri C, and Balsano F. Influence of reduced glutathione infusion on glucose

metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism 47: 993–997, 1998.

- De Paepe K, Van Hecke I, Vander Heyden Y, et al. Microrelief of the skin using a light transmission method. Arch Dermatol Res (in press).
- De Zwart LL, Meerman JN, Commandeur JM, et al. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. Free Radic Biol Med 1999; 26:202–26.
- Dean, R.T., Fu, S., Stocker, R., Davies, M.J., 1997. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. Biochem. J. 324 (Pt 1), 1–18.
- Deby C and Goutier R. New perspectives on the biochemistry of superoxide anion and the efficiency of superoxide dismutases. Biochem Pharmacol 39: 399–405, 1990.
- Degan, P., Bonassi, S., Caterina, M., Korkina, L.G., Pinto, L., Scopacasa, F., Zatterale, A., Calzone, R., Pagano, G., 1995. In vivo accumulation of 8-hydroxy-20-deoxyguanosine in DNA correlates with release of reactive oxygen species in Fanconi's anaemia families. Carcinogenesis 16 (4), 735–741.
- Degan, P., Shigenaga, M.K., Park, E.M., Alperin, P.E., Ames, B.N., 1991. Immunoaffinity isolation of urinary 8-hydroxy-20-deoxyguanosine and 8-hydroxyguanine and quantitation of 8-hydroxy-20-deoxyguanosine in DNA by polyclonal antibodies. Carcinogenesis 12 (5), 865–871.
- Deliconstantinos G, Villicotov V, Stavrides JC. Alteration of nitric oxide synthase and xanthine oxidase activates of human keratinocytes by ultraviolet B radiation. Potential role for peroxynitrite in skin inflammation. Biochem Pharmacol 1996 ; 51 : 1727-38.
- Dewanto, V., Wu, X., Adom, K. K., and Liu, R. H. Thermal processing enhances the nutritional value of tomatoes by increasing total antioxidant activity. J Agric Food Chem. 50(10), 3010-3014. 5-8-2002.
- Dianov, G., Bischoff, C., Piotrowski, J., Bohr, V.A., 1998. Repair pathways for processing of 8-oxoguanine in DNA by mammalian cell extracts. J. Biol. Chem. 273 (50), 33811–33816.
- Dimri, G.P., Hara, E., Campisi, J., 1994. Regulation of two E2F-related genes in presenescent and senescent human fibroblasts. J. Bio. Chem. 269, 16180–16186.

- Dimri, G.P., Lee, X., Basile, G., et al., 1995. A novel biomarker identifies senescent human cells in culture and ageing skin in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92, 9363–9367.
- Ding M.,. Gannett P.M,. Rojanasakul Y, Liu K.J.,. Shi X.L, Oneelectron reduction of vanadate by ascorbate and related freeradical generation at physiological pH, J. Inorg. Biochem. 55 (1994) 101–112.
- Dizdaroglu, M. Measurement of radiation-induced damage to DNA at the molecular level. Int. J. Radiat. Biol. 61: 175–183, 1992.
- Dizdaroglu, M. Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. Mutat. Res. 275: 331–342, 1992.
- Dizdaroglu, M., 1991. Chemical determination of free radical-induced damage to DNA. Free Radic. Biol. Med. 10 (3–4), 225–242.
- Dizdaroglu, M., 1994. Chemical determination of oxidative DNA damage by gas chromatography-mass spectrometry. Methods Enzymol. 234, 3–16.
- Dobbek, H.; Huber, R. In Metal Ions in Biological Systems; Sigel, A., Sigel, H., Eds.; Marcel Dekker: New York, 2002; Vol. 39, pp 227-263.
- Dokal I. Dyskeratosis congenita: recent advances and future directions. J Pediatr Hematol Oncol 21: 344-350, 1999
- Dolle, M.E.T., Giese, H., Hopkins, C.L., Martus, H.J., Hausdorff, J.M., and Vijg, J. (1997). Rapid accumulation of genome rearrangements in liver but not in brain of old mice. Nat. genet. 17, 431-434.
- Drachtman RA and Alter BP. Dyskeratosis congenita. Dermatol Clin 13: 33-39, 1995
- Dragsted, L. O. Antioxidant actions of polyphenols in humans. Int.J Vitam.Nutr.Res. 73(2), 112-119.2003.
- Dreher D and Junod AF. Role of oxygen free radicals in cancer development. Eur J Cancer 32A: 30–38, 1996.
- Dreher F., and Maibach H. Protective effects of topical antioxidants in humans. Curr. Probl. Dermatol., 2001, 29: 157-164
- Dumas, Y., Dadomo, M., Di Lucca, G, and Grolier, P. Effects of environmental factors and agricultural techniques on antioxidant content of tomatoes. J Sci Food Agric 83(5), 369-382. 3-12-2003.

- Duranti, M., Lovati, M. R., Dani, V., Barbiroli, A., Scarafoni, A., Castiglioni, S., Ponzone, C., and Morazzoni, P. The alpha' subunit from soybean 7S globulin lowers plasma lipids and upregulates liver beta-VLDL receptors in rats fed a hypercholesterolemic diet. J Nutr. 134(6), 1334-1339.2004.
- Duthie, S.J., Narayanan, S., Brand, G.M., Pirie, L., & Grant, G. Impact of Folate Deficiency on DNA Stability. Journal of Nutrition, 2002, 132: 2444S–2449.
- E. Takasu, J. Umeya and I. Horii , Development of wrinkle analyzing system using three-dimensional curved shape measurement and changes of Japanese women's facial wrinkles with aging. J. Soc. Cosmet. Chem. Jpn. (in Japanese) 29 (1996), pp. 394–405.
- E.E. Underwood and K. Banerji , Statistical analysis of facets in a computer simulated surface. Acta Stereol 2S1 (1983), pp. 75–80.
- Eberlin-Koning, B., Placzek M., Przybilla B. Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid (vitamin C) and d-a-tocopherol (vitamin E). J. Am. Acad. Dermatol., 1998, 38: 45-48
- Ebner F, Heller A, Rippke F, Tausch I.Topical use of dexpanthenol in skin disorders. Am J Clin Dermatol. 2002, 3 (6): 427-33.
- Eigensee A, Haüsler G, Herrmann JM, Lindner MW. A new method of short-coherence-interferometry in human skin (in-vivo) and in solid volume scatterers. SPIE Proceedings Series 1999: 2925: 169–178.
- Eisen, B., Ungar, Y., and Shimoni, E. Stability of isoflavones in soy milk stored at elevated and ambient temperatures. J Agric Food Chem. 51(8), 2212-2215. 4-9-2003.
- Eisenstein, R.S., Garcia-Mayol, D., Pettingell, W., Munro, H.N., 1991. Regulation of ferritin and heme oxygenase synthesis in rat fibroblasts by different forms of iron. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 88, 688–692.
- Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an intefrated view. J. Invest. Dermatol., 2005, 125(2): 183-200.
- Elias PM. The stratum corneum as an organ of protection: old and new concepts. Curr. Probl. Dermatol., 1989, 18: 10-21.
- Elias PM., Feingold KR., Flujr JW. Skin as an organ of protection in: Freedberg IM., Eisen AZ., Wolff et al. eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 2003, 1: 107-118.

- Ellman, G.L., 1959. Tissue sulphydryl groups. Arch. Biochem. Biophys. 82, 70–77.
- England, T.G., Jenner, A., Aruoma, O.I., Halliwell, B., 1998. Determination of oxidative DNA base damage by gas chromatography-mass spectrometry. Effect of derivatization conditions on artifactual formation of certain base oxidation products. Free Radic. Res. 29 (4), 321–330.
- Epe, B. DNA damage profiles induced by oxidizing agents. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 127: 223–249, 1996.
- Epstein, C.J., Martin, G.M., Schultz, A.L., and Motulsky, A.R. (1996). Werner syndrome: a review of its symtomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. Medicine 45, 177-221.
- Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., Alborn, A.M. Nordborg, C., Peterson, D.A., and Gage, F.H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nat. med. 4, 1313-1317.
- Ermakov I.V., Ermakova M.R., McClane R.W. and Gellermann W. Resonance Raman detection of carotenoid antioxidants in living human tissues. Optics Letters 2001; 26:1179-81.
- ESCODD (European Standards Committee on Oxidative DNA Damage) 2000. Comparison of different methods of measuring 8 oxoguanine as a marker of oxidative DNA damage. Free Radic. Res. 32 (4), 333–341.
- Esterbauer H, Dieber-Rotheneder M, Striegl G, et al. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density lipoprotein. Am J Clin Nutr 1991;53:314s–21s.
- Esterbauer, H., Schaur, R.J., Zollner, H., 1991. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. Free Radic. Biol. Med. 11 (1), 81–128.
- Evangelou A.M., Vanadium in cancer treatment, Crit. Rev. Oncol. Hematol. 42 (2002) 249–265.
- Evans M.D., Cooke M.S., Factors contributing to the outcome D.I. Feig, T.M. Reid, L.A. Loeb, Reactive oxygen species in tumorigenesis, Cancer Res. 54 (1994) 1890–1894.
- Evans P, Halliwll B. Micronutrients: oxidant/antioxidant status. Br J Nutr 2001, 85: (suppl 2):S67

- Evelson P, Ordonez CP, Llesuy S, Boveris A. Oxidative stress and in vivo chemiluminescence in mouse skin exposed to UVA radiation. J Photochem Photobiol B 1997 ; 38 : 215-9.
- Evelson, P., Travacio, M., Repetto, M., Escobar, J., Llesuy, S., Lissi, E.A., 2001. Evaluation of total reactive antioxidant potential (TRAP) of tissue homogenates and their cytosols. Arch. Biochem.Biophys. 388 (2), 261–266.
- Ewbank, J.J., Barnes, T.M., Lakowski, B., Lussier, M., Bussey, H., and Hekimi, S. (1997). Structural and functional conservation of the Caenorhabditis elegans timing gene clk-1. Science 275, 980-983.
- Ezra R, Benita S, Ginsburg I, Kohen R. Prevention of oxidative damage in fibroblast cell culture and rat skin by positivelycharged submicron emulsion of cc-tocopherol. Eur J Pharm Biopharm 1996 ; 42 : 291-8.
- Faragher, R.G., Kill, I.R., Hunter, J.A., Pope, F.M.Tannock, C., and Shall, S. (1993). The gene responsible for Werner syndrome may be a cell division "counting" gene. Proc. Natl. acad. Sci. USA 90, 12030-12034.
- Farrell, E. Medical choices available for management of menopause. Best.Pract.Res.Clin Endocrinol.Metab 17(1), 1-16. 2003.
- Feig, D.I., Reid, T.M., Loeb, L.A., 1994. Reactive oxygen species in tumorigenesis. Cancer Res. 54 (Suppl.7), 1890–1894.
- Felsot, A. and Rosen, J. Comment on Comparison of the Total Phenolic and Ascorbic Acid Content of Freeze-Dried and Air-Dried Marionberry, Strawberry, and Corn Grown Using Conventional, Organic, and Sustainable Agricultural Practices. J.Agric.Food Chem. 52(1), 146-149. 12-13-2003.
- Ferguson, L. R., Philpott, M., and Karunasinghe, N. Dietary cancer and prevention using antimutagens. Toxicology 198(1-3), 147-159. 5-20-2004.
- Ferguson, P. J., Kurowska, E., Freeman, D. J., Chambers, A. F., and Koropatnick, D. J. A flavonoid fraction from cranberry extract inhibits proliferation of human tumor cell lines. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Reseach International Research Conference on Food, Nutrition & Cancer. 2002.
- Ferreira, D., Guyot, S., Marnet, N., Delgadillo, I., Renard, C. M., and Coimbra, M. A. Composition of phenolic compounds in a Portuguese pear (Pyrus

communis L. var. S. Bartolomeu) and changes after sun-drying. J Agric Food Chem. 50(16), 4537-4544. 7-31-2002.

- Fielder M, Meier WD, Hoppe U. Texture analysis of the surface of the human skin. Skin Pharmacol 1995: 8: 252–265.
- Finch CE. Longevity, Senescence and the Genome. Chicago, IL: Univ. of Chicago Press, 1990.
- Finch CE. The regulation of physiological changes during mammalian aging. Q Rev Biol 51: 49-83, 1976
- Finch, C.E., Tanzi R., 1997. The genetics of aging. Science 278: 407-411
- Finkelstein J. D.. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. Eur. J. Pediatr. (1998) 157, [Suppl 2] : S40–S44.
- Finkelstein, J.D. & Martin, J.J. (1984) Methionine metabolism in mammals: distribution of homocysteine between competing pathways. J. Biol. Chem. 259, 9508-9513.
- Finley, J. W. Reduction of cancer risk by consumption of selenium-enriched plants: enrichment of broccoli with selenium increases the anticarcinogenic properties of broccoli. J Med Food 6(1), 19-26. 2003.
- Fischer TW, Wigger-Alberti W, Elsner P. Direct and non-direct measurement techniques for analysis of skin surface topography. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 1999: 12: 1–11.
- Fisher GJ, Wang ZQ, Datta SC, Varani J, Kang S, Voorhees JJ. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. N Engl J Med 1997; 337: 1419-28
- Fisher GJ., Datta SC., Talwar HS., Wang ZQ., Varani J., Kang S., Voorhees JJ. Molecular basis of sun-induced premature aging and retinoid antagonism. Nature, 1996, 379: 335-339
- Fisher GJ., Voorhees JJ. Molecular mechanisms of photoaging and its prevention by retinoic acid: ultraviolet irradiation induces MAP kinase signal transduction cascades that induce AP-1 regulated matrix metalloproteinases that degrada human skin in vivo. J. Invest. Dermatol., 1998, 3: 61-68
- Fisher GJ., Wang ZQ., Datta SC., Varani J., Kang S., Voorhees JJ. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. N. Engl. J. Med., 1997, 337: 1419-1428

- Fisher, G.J., Choi, H.C., Bata-Csorgo, Z., Shao, Y., Datta, S., Wang, Z.Q., Kang, S., Voorhees, J.J., 2001. Ultraviolet irradiation increases matrix metalloproteinase-8 protein in human skin in vivo. J. Invest. Dermatol. 117, 219–226.
- Fisher, G.J., Talwar, H.S., Lin, J., Lin, P., McPhillips, F., Wang, Z., Li, X., Wan, Y., Kang, S., Voorhees, J.J., 1998. Retinoic acid inhibits induction of c-Jun protein by ultraviolet radiation that occurs subsequent to activation of mitogen-activated protein kinase pathways in human skin in vivo. J. Clin. Invest. 101, 1432–1440.
- Fisher, G.J., Wang, Z.Q., Datta, S.C., Varani, J., Kang, S., Voorhees, J.J., 1997. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. New Engl. J. Med. 337, 1419–1428.
- Fitzpatrick, Thomas B. Dermatology in general medicine, 1998, McGraw-Hill, Education-Europe.
- Flotte TJ, Seddon JM, Zhang YQ, Gkynn RJ, Egan KM, Gragoudas ES. A computerized image analysis method for measuring elastic tissue. J Invest Dermatol 1989; 93: 358-62
- Floyd, R.A., 1990. The role of 8-hydroxyguanine in carcinogenesis. Carcinogenesis 11 (9), 1447–1450.
- Floyd, R.A., Watson, J.J., Wong, P.K., Altmiller, D.H., Rickard, R.C., 1986. Hydroxyl free radical adduct of deoxyguanosine: sensitive detection and mechanisms of formation. Free Radic. Res.Commun.1 (3), 163–172.
- Foksinski, M., Kotzbach, R., Szymanski, W., Olinski, R., 2000. The level of typical biomarker of oxidative stress 8-hydroxy-20-deoxyguanosine is higher in uterine myomas than in control tissues and correlates with the size of the tumor. Free Radic. Biol. Med. 29 (7), 597–601.
- Folts, J. D. Potential health benefits from the flavonoids in grape products on vascular disease. Adv.Exp.Med Biol 505, 95-111. 2002.
- Fontaine, M. A., Geddes, J. W., Banks, A., and Butterfi eld, D. A. Effect of exogenous and endogenous antioxidants on 3-nitropionic acid-induced in vivo oxidative stress and striatal lesions: insights into Huntington's disease. J Neurochem. 75(4), 1709-1715. 2000.

- Foulsen HE, Loft S. Early biochemical markers of effects: enzyme induction, oncogene activation and markers of oxidative-damage. Toxicolog; l995; 101 : 55-64.
- Franceschi C, Monti D, Sansoni P, and Cossarizza A. The immunology of exceptional individuals: the lesson of centenarians. Immunol Today 16: 12-16, 1995
- Franceschi C, Valensin S, Bonafe M, Paolisso G, Yashin AI, Monti D, and De Benedictis G. The network and the remodeling theories of aging: historical background and new perspectives. Exp Gerontol 35: 879-896, 2000
- Francis, C., Robert, L., 1984. Elastin and elastic fibres in normal and pathologic skin. Int. J. Dermatol. 23, 166–179.
- Frank, J., Kelleher, D.K., Pompella, A., Thews, O., Biesalski, H.K., Vaupel, P., 1998. Enhancement of oxidative cell injury and antitumor effects of localized 44 _C hyperthermia upon combination with respiratory hyperoxia and xanthine oxidase. Cancer Res. 58 (13), 2693–2698.
- Frei B, Kim MC, Ames BN. Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:4879
- Frei B, Stocker R, Ames BN. Antioxidant defences and lipid peroxidation in human blood plasma. Proc Natl Acad Sci U S A 1988;85:9748–52
- Frei B., England L. and Ames BN. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma, Proc Natl Acad Sci USA 86 (1989), pp. 6377–6381.
- Frei BB. and Ames BN., Relative importance of vitamin E in antiperoxidative defences in human blood and low-density lipoprotein (LDL). In: L Packer and J Fuchs, Editors, Vitamin E in health and diseases, Marcel Dekker, New York (1998), pp. 131–141.
- Frei, B. and Higdon, J. V. Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: evidence from animal studies. J Nutr. 133(10), 3275S-3284S. 2003.
- Frei, B., Yamamoto, Y., Niclas, D., Ames, B.N., 1988. Evaluation of an isoluminol chemiluminescence assay for the detection of hydroperoxides in human blood plasma. Anal. Biochem. 175 (1), 120–130.
- Freidovich I. Fundamental aspects of reactive oxygen species, or what's the matter with oxygen? Ann NY Acad Sci 1999;893:13

- Frelon, S., Douki, T., Ravanat, J.L., Pouget, J.P., Tornabene, C., Cadet, J., 2000. High-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry measurement of radiation-induced base damage to isolated and cellular DNA. Chem. Res. Toxicol. 13 (10), 1002–1010.
- Fridovich I. The biology of oxygen radicals. Science 201: 875–880, 1978.
- Friedman, D.B., and Johnson, T.E. (1998). A mutation in the age-1 gene in Caenorhabditis elegans lengthens life and reduces hermaphrodite fertility. Genetics 118, 75-86.
- Friel HP, Till GO, Trentz 0, Ward PA. Role of histamine, complement and xanthine oxidase in thermal injury of skin. Am Path01 1989 ; 135 : 203-17.
- Fritschi L, Battistutta D, Strutton GM, Green A. A non-invasive measure of photoageing. Int J Epidemiol 1995; 24: 150-4
- Fu, S., Gebicki, S., Jessup, W., Gebicki, J.M., Dean, R.T., 1995a. Biological fate of amino acid, peptide and protein hydroperoxides. Biochem. J. 311 (Pt 3), 821–827.
- Fu, S., Hick, L.A., Sheil, M.M., Dean, R.T., 1995b. Structural identification of valine hydroperoxides and hydroxides on radical-damaged amino acid, peptide, and protein molecules. Free Radic. Biol. Med. 19 (3), 281–292.
- Fu, S.L., Dean, R.T., 1997. Structural characterization of the products of hydroxyl-radical damage to leucine and their detection on proteins. Biochem J. 324 (Pt 1), 41–48.
- Fuchs J, Herrling T., Groth N. Detection of free radicals in skin: a review of the literature and new developments. Curr Probl Dermatol 2001; 29: 1-17
- Fukuzawa K, Inokami Y, Tokumura A, et al. Rate constants for quenching singlet oxygen and activities for inhibiting lipid peroxidation of carotenoids and alpha-tocopherol in liposomes. Lipids 1998;33:751–6.
- Fuleki, T. and Ricardo-Da-Silva, J. M. Effects of cultivar and processing method on the contents of catechins and procyanidins in grape juice. J Agric Food Chem. 51(3), 640-646. 1-29-2003.
- Funabiki, R., Takeshita, K., Miura, Y., Shibasato, M., Nagasawa, T., 1999. Dietary supplement of G-rutin reduces oxidative damage in the rodent model. J. Agric. Food Chem. 47 (3), 1078–1082.

- Funk, M.O., Baker, W.J., 1985. Determination of organic peroxides by high performance liquid chrmoatography with electrochemical detection. J. Liq. Chromatogr. 8 (4), 663–675.
- G.E. Pierad and C. Pierad-Franchimont , Fractal microrelief of the skin and nail. Giorn. Int. Dermatol. Ped. 8 (1996), pp. 75–79.
- G.L. Grove, M.J. Grove and J.J. Leyden , Optical profilometry: An objective method for quantification of facial wrinkles. J. Am. Acad. Dermatol. 21 (1989), pp. 631–637.
- Gaboran-F, Morliere P, Maquis I, Moysa A, Geze M, Dubertret L. Membrane damage induced in cultured human skin fibroblast by UVA irradiation. Photochem Photobiol 1993 ; 58 : 515-20.
- Gackowski, D., Rozalski, R., Roszkowski, K., Jawien, A., Foksinski, M., Olinski, R., 2001. 8-Oxo-7,8-dihydroguanine and 8-oxo-7,8-dihydro-20-deoxyguanosine levels in human urine do not depend on diet. Free Radic. Res. 35 (6), 825–832.
- Gahler, S., Otto, K., and Bohm, V. Alterations of vitamin C, total phenolics, and antioxidant capacity as affected by processing tomatoes to different products. J Agric Food Chem. 51(27), 7962-7968.12-31-2003.
- Galati, G and O'Brien, P. J. Potential Toxicity of Flavonoids and other Dietary Phenolics: Signifi cance for thier Chemoproventive and Anticancer Properties. Free Radical Biology & Medicine . 4-28-2004.
- Galati, G., Teng, S., Moridani, M. Y., Chan, T. S., and O'Brien, P. J. Cancer chemoprevention and apoptosis mechanisms induced by dietary polyphenolics. Drug Metabol.Drug Interact. 17(1-4), 311-349. 2000.
- Galli G., Fratelli M., Activation of apoptosis by serum deprivation in a teratocarcinoma cell line: inhibition by lacetylcarnitine, Exp. Cell Res. 204 (1993) 54–60.
- Garland FC., Garland CF., Gorham ED & Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. Prev. Med., 1990, 19: 614-622.
- Garmyn M, Degreef H. Suppression of UVB-induced c-fos and c-jun expression in human keratinocytes by N-acetylcysteine. J Photochem Photobiol B 1997; 37: 125-30.

- Garner, B., Witting, P.K., Waldeck, A.R., Christison, J.K., Raftery, M., Stocker, R., 1998. Oxidation of high density lipoproteins. I. Formation of methionine sulfoxide in apolipoproteins AI and AII is an early event that accompanies lipid peroxidation and can be enhanced by alpha-tocopherol. J. Biol. Chem. 273 (11), 6080–6087.
- Gasbarrini, A., Addolorato, G., Simoncini, M., Gasbarrini, G., Fantozzi, P., Mancini, F., Montanari, L., Nardini, M., Ghiselli, A., Scaccini, C., 1998. Beer affects oxidative stress due to ethanol in rats. Dig. Dis. Sci 43 (6), 1332–1338.
- Gat L. & Paul' J., Nguyen Bal G., Tew K.D., Tapierol H.. Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants. Biomed & Pharmacother 1999 ; 53 : 169-80
- Gavella, M., Lipovac, V., Vucic, M., Rocic, B., 1997. Evaluation of ascorbate and urate antioxidant capacity in human semen. Andrologia 29 (1), 29–35.
- Gee, C.A., Kittridge, K.J., Willson, R.L., 1985. Peroxy free radicals, enzymes and radiation damage: sensitisation by oxygen and protection by superoxide dismutase and antioxidants. Br. J. Radiol. 58 (687), 251–256.
- Gee, J. M. and Johnson, I. T. Polyphenolic compounds: interactions with the gut and implications for human health. Curr.Med Chem. 8(11), 1245-1255. 2001.
- Gene M. Brown. The Metabolism of Pantothenic Acid. From the Division of Biochemistry, Department of Biology, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts. 1958.
- George AJ and Ritter MA. Thymic involution with ageing: obsolescence or good housekeeping? Immunol Today 17: 267-272, 1996
- Gerber, M. Biofactors in the Mediterranean diet. Clin Chem.Lab Med 41(8), 999-1004. 2003.
- Gerstein, A.D., Phillips, T.J., Rogers, G.S., Gilchrest, B.A., 1993. Wound healing and ageing. Dermatol. Clin. 11, 749–757.
- Gerster H. Anticarcinogenic effect of common carotenoids. Int J Vitam Nutr Res 1993; 63:93-121.
- Gesase AP., Satoh Y. Apocrine secretory mechanism: recent findings and unsolved problems. Histol. Histopathol., 2003, 18(2): 597-608.

- Ghiselli, A., Serafini, M., Natella, F., Scaccini, C., 2000. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. Free Radic. Biol. Med. 29 (11), 1106–1114.
- Giacomoni PU, Rein G. A mechanistic model for the aging of human skin. Micron 35 (2004) 179-184
- **Giacomoni, P.U., 1992. Aging and cellular defence mechanisms. In: Franceschi, C., Crepaldi, G., Cristofalo, V. (Eds.), Ageing and Defence Cellular Mehanism, New York Academy of Sciences, New York, pp. 1–3.**
- Giacomoni, P.U., D'Alessio, P., 1996b. Skin aging: the relevance of antioxidants. In: Rattan, S., Toussaint, O. (Eds.), Molecular Gerontology, Plenum Press, New York, pp. 177–192.
- Gibson DG, Hawrylko J, McCay PB. GSH-dependent inhibition of lipid peroxidation: properties of a potent cytosolic system which protects cell membranes. Lipids 1985;20:704–10.
- Giessauf, A., vanWickern, B., Simat, T., Steinhart, H., Esterbauer, H., 1996. Formation of Nformylkynurenine suggests the involvement of apolipoprotein B-100 centered tryptophan radicals in the initiation of LDL lipid peroxidation. FEBS Lett. 389 (2), 136–140.
- Gilchrest BA. Skin aging photoageing: an overview. J Am Acad Dermatol 1989; 21: 610-3.
- Gilchrest, B.A., 1982. Age associated changes in the skin. J. Am. Geriatr. Soc. 30, 139–142.
- Gilchrest, B.A., 1983. In vitro assessment of keratinocyte ageing. J. Invest. Dermatol. 81, 184s–189s.
- Gilchrest, B.A., 1989. Skin ageing and photoageing. An overview. J. Am. Acad. Dermatol. 21, 510–513.
- Gilchrest, B.A., 1994. Turning back the clock: retinoic acid modifies intrinsic ageing changes. J. Clin. Invest. 94, 1711–1712.
- Gilchrest, B.A., Vrabel, M.A., Flynn, E., Szabo, G., 1984. Selective cultivation of human melanocytes from newborn and adult epidermis. J. Invest. Dermatol. 83, 370–376.

- Gilchrest, B.A., Yaar, M., 1992. Ageing and photoageing of the skin: observations at the cellular and molecular level. Br. J. Dermatol. 127 (Suppl. 41), 25–30.
- Gil-Izquierdo, A., Gil, M. I., and Ferreres, F. Effect of processing techniques at industrial scale on orange juice antioxidant and beneficial health compounds. J Agric Food Chem. 50(18), 5107-5114. 8-28-2002.
- Ginaldi L and Sternberg H. The immune system. In: Physiological Basis of Aging and Geriatrics (3rd ed.), edited by Timiras PS. Boca Raton, FL: CRC, 2003.
- Ginsburg I, Kohen R. Cell damage in inflammatory and infectious sites might involve a coordinated 'cross-talk' among oxidants, microbial haemolysins and ampiphiles, cationic proteins, phospholipases, fattv acids, proteinases and cvtokines (an overview). Free Rad Rks 1995 -22 : 489-5 17. .
- Girard, P.M., Boiteux, S., 1997. Repair of oxidized DNA bases in the yeast Saccharomyces cerevisiae. Biochimie 79 (9–10), 559–566.
- Godar DE. Light and death: photons and apoptosis. J Invest Dermatol Symp Proc 1999; 4: 17-23
- Goeptar, A. R., H. Scheerens, and N. P. Vermeulen. Oxygen and xenobiotic reductase activities of cytochrome P450. Crit. Rev.Toxicol. 25: 25–65, 1995.
- Good, L.F., Dimri, G.P., Campisi, J., Chen, K.Y., 1996. Regulation of dihydrofolate reductase gene expression and E2F components in human diploid fibroblasts during growth and senescence. J. Cell Physiol. 168, 580–588.
- Goode, H.F., Richardson, N., Myers, D.S., Howdle, P.D., Walker, B.E., Webster, N.R., 1995. The effect of anticoagulant choice on apparent total antioxidant capacity using three different methods. Ann. Clin. Biochem. 32 (Pt 4), 413–416.
- Gopaul, N.K., Halliwell, B., Anggard, E.E., 2000. Measurement of plasma F2-isoprostanes as an index of lipid peroxidation does not appear to be confounded by diet. Free Radic. Res. 33 (2), 115–127.
- Gopinathan V, Miller NJ, Milner AD, et al. Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma. FEBS Lett 1994;349:97–200.
- Gottlieb, S., and Ruvkun, G. (1994). Daf-2, daf-16 and daf-23: genetically interacting genes controlling Dauer formation in Caenorhabditis elegans. Genetics 137, 107-120.

- Gottschalk AR, Boise LH, Oltvai ZN et al. The ability of Bcl-XL and Bcl-2 to prevent apoptosis can be differentially regulated. Cell Death Differ 1996;3: 113-l 18.
- Gow AJ and Stamler JS. Reactions between nitric oxide and haemoglobin under physiological conditions. Nature 391: 169–173, 1998.
- Graeber TG, Osmanian C, Jacks T et al. Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid turnours. Nature 1996;379:88-91.
- Graham DG (1984) Catecholamine toxicity: a proposal for the molecular pathogenisis for manganese nuerotoxicity and Parkinson's disease. Neurotoxicology 5: 83– 95
- Graham DG, Tiffany SM, Bell WR, Gutknecht WF (1978) Autooxidation versus covalent binding of quinones as the mechanism of toxicity of dopamine, 6-hydroxydopamine, and related compounds towards C1300 neuroblastoma cells in vitro. Mol Pharmacol 14: 644–653
- Green, D.R., and Reed, J.C. (1998). Mitochondria and apoptosis. Science 281, 1309-1312.
- Green, M.R., Basketter, D.A., Couchman, J.R., Rees, D.A., 1983. Distribution and number of epidermal growth factor receptors in skin is related to epithelial growth. Dev. Biol. 100, 506–512.
- Gregory S. Kelly, N.D. Clinical Applications of N-acetylcysteine. Alt Med Rev 1998, 3(2): 114-127
- Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, and Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. Circ Res 74: 1141–1148, 1994.
- Griffiths CE, Wang TS, Hamilton TA, Voorhees JJ, Ellis CN. A photonumeric scale for the assessment of cutaneous photodamage. Arch Dermatol 1992; 128: 347-51.
- Griffiths CE. The clinical identification and quantification of photodamage. Br J Dermatol 1992; 127 (Suppl. 41): 37-42
- Griffiths, C.E.M., Russman, A.N., Majmudar, G., Singer, R.S., Hamilton, T.A., Voorhees, J.J., 1993. Restoration of collagen formation in photodamaged human skin by tretinoin (retinoic acid). New Engl. J. Med. 329, 530–535.

- Griffiths, H.R., 2000. Antioxidants and protein oxidation. Free Radic. Res. 33 (Suppl.), S47–S58.
- Griffiths, H.R., Aldred, S., Bevan, R., Waller, H., Mistry, N., Cooke, M., Lunec, J., 2002 Vitamin C supplementation causes a decrease in protein bound N-formlykynuernine in healthy subjects, submitted.
- Griffiths, H.R., Bevan, R., Lunec, J., 1999a. Measurement of oxidised amino acids by HPLC. In: Lunec, J., Griffiths, H.R. (Eds.), Handbook of Oxidative Methods. Wiley, London.
- Griffiths, H.R., Lunec, J., Blake, D.R., metabolite, N-formyl, 1992. Oxygen radical induced fluorescence in proteins; identification of the fluorescent tryptophan kynurenine, as a biological index of radical damage. Amino Acids 3, 183–194.
- Griffiths, H.R., Lunec, J., Gee, C.A., Willson, R.L., 1988. Oxygen radical induced alterations in polyclonal IgG. FEBS Lett. 230 (1–2), 155–158.
- Griffiths, H.R., Wright, J., Bevan, R., Lunec, J., 1999b. Oxidative modification of a specific apolipoprotein B lysine residue confers altered receptor specificity on LDL. Redox Rep. 4 (6), 337–339.
- Grinder-Pedersen, L., Rasmussen, S. E., Bugel, S., Jorgensen, L. V., Dragsted, L. O., Gundersen, V., and Sandstrom, B. Effect of diets based on foods from conventional versus organic production on intake and excretion of flavonoids and markers of antioxidative defense in humans. J Agric Food Chem. 51(19), 5671-5676. 9-10-2003.
- Grist, S.A., McCarron, M., Kutlaca, A., Turner, D.R., and Morley, A.A.(1992). In vivo human somatic mutation: frequency and spectrum with age. Mutat. Res. 266, 189-196.
- Grodstein, F., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Willett, W.C., Manson, J.E., Joffe, M., Rosner, B., Fuchs, C., Hankinson, S.E., Hunter, D.J., Hennekens, C.H., and Speizer, F.E. (1997). Postmenopausal therapy and mortality. N. Engl.J. Med. 336, 1769-1775.
- Grootveld M, Halliwell B. Measurement of allantoin and uric acid in human body fluids. A potential index of free-radical reactions in vivo? Biochem J 1987;243:803–8.

- Grove GL, Grove MJ, Leyden JJ, Broomall MD. Optical profilometry: an objective method for quantification of facial wrinkle. J Am Acad Dermatol 1989: 21(3) part 2: 631–637.
- Grunblatt, E., Mandel, S., and Youdim, M. B. Neuroprotective strategies in Parkinson's disease using the models of 6-hydroxydopamine and MPTP. Ann.N.Y.Acad.Sci 899, 262-273. 2000.
- Grupper C., Plas G. Role of copper in melanogenesis. Bull. Soc. Fr. Dermatol. Suphiligr., 1951, 58(1): 59-62.
- Gurbuz V, Corak A, Yagen BC, Kurtel H, Alican 1. Oxidative organ damage in a rat model of thermal: the effect of cyclosporin A. Bums 1997; 23: 37-42.
- Gurr, M., 1999. In: Lipids in Nutrition and Health: A Reappraisal. Oily Press, Bridgewater, p. 97.
- Gutteridge, J.M., 1981. Thiobarbituric acid-reactivity following iron-dependent free-radical damage to amino acids and carbohydrates. FEBS Lett. 128 (2), 343–346.
- Guyot, S., Marnet, N., Sanoner, P., and Drilleau, J. F. Variability of the polyphenolic composition of cide apple (Malus domestica) fruits and juices. J Agric Food Chem. 51(21), 6240-6247. 10-8-2003.
- Guyton, K.Z., Gorospe, M., Holbrook, N.J., 1997. Oxidative stress, gene expression, and the aging process. In: Scandalios, J. (Ed.), Oxidative Stress and the Molecular Biology of Antioxidant Defences. Cold Spring Harbour Laboratory Press, NY, USA, pp. 247–272.
- Ha Hc, Thiagalingam A, Nelkin BD, and Casero Ra JR. Reactive oxygen species are critical for the growth and differentiation of medullary thyroid carcinoma cells. Clin Cancer Res 6: 3783–3787, 2000.
- Hakkinen, S. H. and Torronen, A. R. Content of fl avonols and selected phenolic acids in strawberries and vaccinium species: influence of cultivar, cultivation site and technique. Food Research International 33(6), 517-524. 7-1-2000.
- Hale AJ, Smith CA, Sutherland LC et al. Apoptosis: molecular regulation of cell death. Eur J Biochem 1996,236:1-26.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radical in biology and medicine. Oxford: Clarendon Press/Oxford Univ Press; 1989. p. 160-5.

- Halliwell B. Albumin—an important extracellular antioxidant? Biochem Pharmacol 1988;37:569–71.
- Halliwell B. Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. Br J Exp Pathol 70: 737–757, 1989.
- Halliwell B. How to characterize an antioxidant: an update. Biochem Soc Symp 1995;61:73–101.
- Halliwell B; Gutteridge JM. Free radicals in biology and medicine, 2nd ed. Oxford: Clarendon Press, 1989.
- Halliwell, B. H., and J. M. C. Gutteridge. Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford, UK: Oxford Univ. Press, 1989.
- Halliwell, B., and J. M. Gutteridge. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. Arch. Biochem. Biophys. 246: 501–514, 1986.
- Halliwell, B., and M. Dizdaroglu. The measurement of oxidative damage to DNA by HPLC and GC/MS techniques. Free Radical Res. Commun. 16: 75–87, 1992.
- Halliwell, B., Chirico, S., 1993. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. Am. J. Clin. Nutr. 57 (Suppl. 5), 715S–724.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M., 1981. Formation of thiobarbituric-acid-reactive substance from deoxyribose in the presence of iron salts: the role of superoxide and hydroxyl radicals. FEBS Lett. 128 (2), 347–352.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M., 1989. Free Radicals in Biology and Medicine, second ed. Oxford University Press, New York.
- Halvorsen, B. L., Holte, K., Myhrstad, M. C., Barikmo, I., Hvattum, E., Remberg, S. F., Wold, A. B., Haffner, K., Baugerod, H., Andersen, L. F., Moskaug, O., Jacobs, D. R., Jr., and Blomhoff, R. A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. J Nutr. 132(3), 461-471. 2002.
- Hanada K, Baba T, Hashimoto I, et al. Possible role of cutaneous metallothionein in protection against photooxidative stress – epidermal localization and scavenging activity for superoxide and hydroxyl radicals. Photodermatol, Photoimmunol Photomed 1992; 9: 209– 213.

- Hanada K, Gange RW, Siebert E, Hasan T. Protective effects of cadmium chloride against UVB injury in mouse skin and in cultured human cells: a possible role of cadmium-induced metallothionein. Photodermatol, Photoimmunol Photomed 1991; 8: 111–115.
- Hanchette CL. & Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. Cancer, 1992, 70: 2861-2869.
- Hara, E., Uzman, J.A., Dimri, G.P., Nehlin, J.O., Testori, A., Campisi, J., 1996. The helix-loop-helix protein Id-1 and a retinoblastoma protein binding mutant of SV40 T antigen synergize to reactivate DNA synthesis in senescent human fibroblasts. Dev. Genet. 18, 161–172.
- Hara, E., Yamaguchi, T., Nojima, H., Ide, T., Campisi, J., Okayama, H., Oda, K., 1994. Id related genes encoding helix loop helix proteins are required for G1 progression and are repressed in senescent human fibroblasts. J. Biol. Chem. 269, 2139–2145.
- Harker, L.A., Ross, R., Slichter, S.J. & Scott, C.R. (1976) Homocysteine-induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. J. Clin. Invest. 58, 731-741.
- Harker, L.A., Slichter, S.J., Scott, C.R. & Ross, R. (1974). Homocysteinemia: vascular injury and arterial thrombosis. N. Engl. J. Med. 291, 537-543.
- Harley, C.B., Futcher, A.B., and Greider, C.W. (1990). Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. Nature 345, 458-460.
- Harman D. Free-radical theory of aging: increasing the functional life span. Ann NY Acad Sci 1994; 17: 1015
- Harman D. Role of free radicals in aging and diseases. Ann NY Steenvoorden DP, van Henegouwen GM. The use of endogenous antioxidants to improve photoprotection. Photobiol B 1997 ; 41 : l-10.
- Harman, D. (1981). The aging process. Proc. Natl. sci. USA 78, 7124-7128.
- Harman, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J. Gerontol. 2: 298–300, 1956.
- Harman, D. Role of free radical reactions in aging and disease. J Geriatr Dermatol 1997;5:114-27.

- Hata T.R., Scholtz T.A., Ermakov I.V., McLane R.W., Khachik F., Gellermann W. and Pershing L.K. Non-invasive Raman spectroscopic detection of carotenoids in human skin. J Invest Dermatology 2000; 115:441-448.
- Hathaway WE. Vitamin K deficiency. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1993;24 Suppl 1:5-9
- Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. Exp Cell Res 37: 614-636, 1965
- Hayflick L., Moorhead PS. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. Exp. Cell Res., 1961, 25: 585-621.
- Hayflick, L., 1965. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. Exp. Cell Res. 37, 614–636.
- Hazen, S.L., Hsu, F.F., Duffin, K., Heinecke, J.W., 1996. Molecular chlorine generated by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-chloride system of phagocytes converts low density lipoprotein cholesterol into a family of chlorinated sterols. J. Biol. Chem. 271 (38), 23080–23088.
- Hazra, T.K., Izumi, T., Maidt, L., Floyd, R.A., Mitra, S., 1998. The presence of two distinct 8-oxoguanine repair enzymes in human cells: their potential complementary roles in preventing mutation. Nucleic Acids Res. 26 (22), 5116–5122.
- Hecker G, Utz J, Kupferschmidt RJ, Ulhich V. Low levels of hydrogen peroxide enhance platelet aggregation by cyclooxygenase activation. Eicosanoids 1991;4: 107- 113.
- Hedley, D., Chow, S., 1992. Flow cytometric measurement of lipid peroxidation in vital cells using parinaric acid. Cytometry 13 (7), 686–692.
- Helbock, H.J., Beckman, K.B., Shigenaga, M.K., Walter, P.B., Woodall, A.A., Yeo, H.C., Ames, B.N., 1998. DNA oxidation matters: the HPLC-electrochemical detection assay of 8-oxo-deoxyguanosineand 8-oxo-guanine. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1), 288–293.
- Helen A and Vijayammal PL, Effect of vitamin A supplementation on cigarette smoke —induced lipid peroxidation, Vet Hum Toxicol 1 (1997), pp. 18–21.
- Hempelmann, L. H., and J. G. Hoffman. Practical aspects of radiation injury. Annu. Rev. Nucl. Sci. 3: 369–389, 1953

- Hengartner, M.O. (1997). Genetic control of programmed cell death and aging in the nematode Caenorhabditis elegans. Exp. Gerontol. 32, 363-374.
- Hennig B., Boissonneault GA., and Wang Y. Protective effects of vitamin E in age-related endothelial cell injury, Int J Vitam Nutr Res 2 (1989), pp. 273–279.
- Henzel JH, DeWeese MS, Lichti EL. Zinc concentrations within healing wounds. Significance of postoperative zincuria on availability and requirements during tissue repair. Arch Surg 1970; 100 : 349–357.
- Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PCH, et al. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen elderly study. Lancet 1993;342:100711.
- Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen elderly study. Lancet 1993 ; 342 : 1007-11.
- Hertog MGL, Hollman PCH, Putte B. Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of tea infusions, wines, and fruit juices. J Agric Food Chem 1993;41:12426.
- Hertog, M. G. Epidemiological evidence on potential health properties of flavonoids. Proc.Nutr.Soc. 55(1B), 385-397. 1996.
- Hertog, M. G., Feskens, E. J., Hollman, P. C., Katan, M. B., and Kromhout, D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. Lancet 342(8878), 1007-1011. 10-23-1993a.
- Hertog, M. G., Hollman, P. C., Katan, M. B., and Kromhout, D. Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in The Netherlands. Nutr.Cancer 20(1), 21-29. 1993b.
- Hicks, M., Gebicki, J.M., 1979. A spectrophotometric method for the determination of lipid hydroperoxides. Anal. Biochem. 99 (2), 249–253.
- Ho, Y.S., Magnenat, J.L., Bronson, R.T., Cao, J., Gargano, M., Sugawara, M., and Funk, C.D. (1997). Mice deficient in cellular glutathione peroxidase develop normally and show no increased sensitivity to hyperoxia. J. Boil. Chem.. 272, 16644-16651.
- Holben DH, Smith AM. The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. J Am Diet Assoc 1999;99:836–43.

- Hollman PCH, Vries JHM, Leeuwen SD, et al. Absorption of dietary quercetin glycosides and quecetin in healthy ileostomy volunteers. Am J Clin Nutr 1995;62:1276–82.
- Holmgren A. (1990) Glutaredoxin: Structure and function. In Glutathione: Metabolism and Physiological Functions, ed. J. Vina, pp. 145±154. CRC Press, Boca Raton, FL.
- Holm-Peterson, P., Zenderfeldt, B., 1971. Granulation tissue formation in subcutaneously implanted cellulose sponges in young and old rats. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. 5, 13–16.
- Homma M, Oka K, Yamada T, Niitsuma T, Ihto H, Taka- hashi N. A strategy for discovering biologically active compounds with high probability in Chinese herb remedies: an application of Saiboku-to in bronchial asthma. Ann Biochem 1992 ; 202 : 179-87.
- Hornig, B., Arakawa N., Kohler C. and Drexler H. Vitamin C improves endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure, Circulation 4 (1998), pp. 363–368
- Horwitt MH. Data supporting supplementation of humans with vitamin E. J Nutr 1991;121:424–9.
- Hostynek JJ. Factors determining percutaneous metal absorption. Food Chem. Toxicol., 2003, 41(3): 327-45.
- Howard, L. R., Talcott, S. T., Brenes, C. H., and Villalon, B. Changes in phytochemical and antioxidant activity of selected pepper cultivars (Capsicum species) as influenced by maturity. J Agric Food Chem. 48(5), 1713-1720. 2000.
- Howard, L., Clark, J., and Brownmiller, C. Antioxidant capactity and phenolic content in blueberries as affected by genotype and growing season. J Sci Food Agric 83(12), 1238-1247. 8-5-2003.
- Hu ML, Louie S, Cross CE, et al. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. J Lab Clin Med 1993;121:257–62.
- Hultberg B, Andersson A, Isaksson A. The effects of homocysteine and copper ions on the concentration and redox status of thiols in cell line cultures. Clin Chim Acta 1997;262:39-51.

- Husain SR, Cillard J, Cillard P Hydroxyl radical scavenging activity of flavonoids. Phytochemistry 1987 ; 26 : 126-33.
- Hussain SP, Aguilar F, Amstad P, and Cerutti P. Oxy-radical induced mutagenesis of hotspot codons 248 and 249 of the human p53 gene. Oncogene 9: 2277–2281, 1994.
- Hussain, S.P., Aguilar, F., Amstad, P., Cerutti, P., 1994. Oxy-radical induced mutagenesis of hotspot codons 248 and 249 of the human p53 gene. Oncogene 9 (8), 2277–2281.
- Huxley, R. R. and Neil, H. A. W. The Relationship between Dietary Flavonol Intake and Coronary Heart Disease Mortality: a Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. European Journal of Clinical Nutrition 57(8), 904-908. 8-1-2003.
- Huxley, R. R., Lean, M., Crozier, A., John, J. H., and Neil, H. A. Effect of dietary advice to increase fruit and vegetable consumption on plasma flavonol concentrations: results from a randomised controlled intervention trial. J Epidemiol Community Health 58(4), 288-289. 2004.
- Huxtable RJ (1992) Physiological actions of taurine. Physiol Rev 72: 101–163
- Huxtable RJ. Physiological actions of taurine. Physiol Rev 1992 ; 72 : 101-63.
- IARC-International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. WHO, Lyon, France. 1991, 51: 443–457.
- Imai K, Nakashi K. Cross sectional study of effects of drink- ing green tea on cardiovascular and liver diseases. Br Med J 1995 ; 310 : 693-6.
- Ip C, Lisk DJ, Thompson HJ. Seleniumenriched garlic inhibits the early stage but not the late stage of mammary carcinogenesis. Carcinogenesis 1996;17:1979-1982.
- Ip C, Zhu Z, Thompson HJ, et al. Chemoprevention of mammary cancer with Se-allylselenocysteine and other selenoamino acids in the rat. Anticancer Res 1999;19:2875- 2880.
- Issels RD, Nagele A, Eckert KG, Wilmanns W. Promotion of cystine uptake and its utilization for glutathione biosynthesis induced by cysteamine and N-acetylcysteine. Biochem Pharmacol 1988;37:881-888.

- Itabe H, Yamamoto H, Imanaka T, et al. Sensitive detection of oxidatively modified low-density lipoprotein using a monoclonal antibody. J Lipid Res 1996;37:45–53.
- Itin PH., Pittelkow MR. & Kumar R. Effects of vitamin D metabolites on proliferation and differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free or defined cultured medium. Endocrinology, 1994, 135: 1793-1798.
- Iversen, S.A., Cawood, P., Dormandy, T.L., 1985. A method for the measurement of a diene-conjugated derivative of linoleic acid, 18:2(9,11), in serum phospholipid, and possible origins. Ann. Clin. Biochem. 22 (Pt 2), 137–140.
- Iversen, S.A., Cawood, P., Madigan, M.J., Lawson, A.M., Dormandy, T.L., 1984. Identification of a diene conjugated component of human lipid as octadeca-9,11-dienoic acid. FEBS Lett. 171 (2), 320–324.
- Ivonne M. C. Rietjens M., Marelle G. Boersma, Laura de Haan, Bert Spenkelink, et al. The pro-oxidant chemistry of the natural antioxidants vitamin C, vitamin E, carotenoids and flavonoidsEnvironmental Toxicology and Pharmacology Volume 11, Issues 3-4 , July 2002, Pages 321-333.
- J. Efsen, H.N. Hansen and S. Christiansen , Laser profilometry. In: Handbook of Non-Investigative Methods and the Skin, CRC Press, Boca Raton (1995), pp. 117–126.
- J. Kim, J.H. Lee, Y.Y. Lee and C.K. Kim TSRLM Image Anal. Cosmet. Toilet. 106 (1991), pp. 83–88.
- J. M. Lagarde, C. Rouvrais, D. Black, S. Diridollou and Y. Gall. Skin torography measurement by interference fringe projection: a technical validation. Skin Res. Technol. 7 (2001), pp. 112–121.
- J.C. Russ, Fractal surfaces, Plenum Press, NY (1994).
- J.G. Camarasa, P. Anthoine, M.J.T. Boixareu, E. Baldrich and L. Aubert , Demonstration of the anti-wrinkle efficacy of a cosmetic product. J. Appl. Cosmetol. 15 (1997), pp. 13–20.
- J.G. Corcuff and J.L. Leveque , Skin surface replica image analysis of furrows and wrinkles. In: Handbook of Non-Investigative Methods and the Skin, CRC Press, Boca Raton (1995), pp. 89–96.

- J.L. Leveque , EEMCO guidance for the assessment of skin topography. J. Eur. Acta Dermatol. Venereol. 12 (1999), pp. 103–114.
- Jackson A.L., Loeb L.A, The contribution of endogenous sources of DNA damage to the multiple mutations in cancer, Mutat. Res. 477 (2001) 7–21.
- Jacobsen, D.W. (1998) Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. Clin. Chem. 44, 1833-1843.
- **Jacobson MD, Raff MC. Programmed cell death and Bcl-2 protection in very low oxygen. Nature 1995;374:814-816.**
- Janero DR., and Burghardt B. Oxidative injury to myocardial membrane: direct modulation by endogenous alphatoco-pherol, J Mol Cell Cardiol 11 (1989), pp. 1111–1124.
- Jaruga, E., Lapshina, E.A., Bilinski, T., Plonka, A., Bartosz, G., 1995. Resistance to ionizing radiation and antioxidative defence in yeasts. Are antioxidant-deficient cells permanently stressed? Biochem. Mol. Biol. Int. 37 (3), 467–473.
- Jaruga, P., Speina, E., Gackowski, D., Tudek, B., Olinski, R., 2000. Endogenous oxidative DNA base modifications analysed with repair enzymes and GC/MS technique. Nucleic Acids Res. 28 (6), E16.
- Jaspers S, Hopermann H, Sauermann G, et al. Rapid in vivo measurement of topography of human skin by active image triangulation using a digital micromirror device. Skin Res Technol 1999: l5: 195–207.
- Jazwinski, S.M. (1993). The genetics of aging in the yeast Saccharomyces cerevisiae. Genetica 91, 35-53.
- Jialal I, Vega GL, Grundy SM. Physiologic levels of ascorbate inhibit the oxidative modification of low density lipoprotein. Atherosclerosis 1990;82:185–91.
- Jialal I, Vega GL, Grundy SM. Physiologic levels of ascorbate inhibit the oxidative modification of low density lipoprotein. Atherosclerosis 1990;82:185–91.
- Jiang, X., Jimenez, G., Chang, E., Frolkis, M., Kusler, B., Sage, M., Beeche, M., Bodnar, A.G., Wahl, G.M., Tisty, T.D., and Chiu, C. (1999). Telomerase expression in human somatic cells does not induce changes associated with a transformed phenotype. Nat. genet. 21, 111-114.

- Jiratanan, T. and Liu, R. H. Antioxidant activity of processed table beets (Beta vulgaris var, conditiva) an green beans (Phaseolus vulgaris L.). J Agric Food Chem. 52(9), 2659-2670. 5-5-2004b.
- Johnson B, Sinclair D, and Guarente L. Molecular Biology of Aging. Cell, Vol. 96, 291-302, January 22, 1999
- Jonassen, T., Proft, M., Randez-Gill, F., Schultz, J.R., Marbois, B.N., Entian, K.D., and Clarke, C.F. (1998). Yeast Clk-1 homologue (Cop7/Cat5) is a mitochondrial protein in coenzyme Q synthesis. J. Boil. Chem.. 6, 3351-3357.
- Jones, C. M., Mes, P., and Myers, R. Characterization and Inheritance of the Anthocyanin fruit (AFT) Tomato. Journal of Heredity 94(6), 449-456. 2003.
- Jose´ M. Mato, Fernando J. Corrales, Shelly C. Lu, and Mati A. Avila. S-Adenosyl-methionine: a control switch that regulates liver function. FASEB J. 16, 15–26 (2002).
- Joseph, J. A., Shukitt-Hale, B., Denisova, N. A., Prior, R. L., Cao, G., Martin, A., Taglialatela, G., and Bickford, P. C. Long-term dietary strawberry, spinach, or vitamin E supplementation retards the onset of age-related neuronal signal-transduction and cognitive behavioral deficits. J Neurosci. 18(19), 8047-8055. 10-1-1998a.
- Joseph, J. A., Shukitt-Hale, B., Denisova, N. A., Prior, R. L., Cao, G., Martin, A., Taglialatela, G., and Bickford, P. C. Long-term dietary strawberry, spinach, or vitamin E supplementation retards the onset of age-related neuronal signal-transduction and cognitive behavioral deficits. J Neurosci. 18(19), 8047-8055. 10-1-1998b.
- Jozwik, M., Jozwik, M., Jozwik, M., Szczypka, M., Gajewska, J., Laskowska-Klita, T., 1997. Antioxidant defence of red blood cells and plasma in stored human blood. Clin. Chim. Acta 267 (2), 129–142.
- K. Tsukahara, Y. Takema, H. Kazama, O. Osanai, T. Fujimura, S. Moriwaki and M. Kawai , Quantitative analysis of human skin wrinkle using three-dimensional surface parameter. J. Jpn. Cosmet. Sci. Soc. (in Japanese) 23 (1999), pp. 287–293.
- Kagan VE, Serbinova EA, Koynova GM, et al. Antioxidant action of ubiquinol homologues with different isoprenoid chain length in biomembranes. Free Radic Biol Med 1990;9:117

- Kagan VE, Tyurina YY. Recycling and redox cycling of phenolic antioxidants. Towards prolongation of the healthy life span.Ann N Y Acad Sci 1998;854:425–34.
- Kajstura, J., Leri, A., Finato, N., Loreto, C., Beltrami, C.A., and Anversa, P. (1998). Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 95, 8801–8805.
- Kamiya, H., Kasai, H., 1995. Formation of 2-hydroxydeoxyadenosine triphosphate, an oxidatively damaged nucleotide, and its incorporation by DNA polymerases. Steady-state kinetics of the incorporation. J. Biol. Chem. 270 (33), 19446–19450.
- Kamiya, H., Miura, H., Murata-Kamiya, N., Ishikawa, H., Sakaguchi, T., Inoue, H., Sasaki, T., Masutani, C., Hanaoka, F., Nishimura, S., 1995. 8-Hydroxyadenine (7,8-dihydro-8-oxoadenine) induces misincorporation in in vitro DNA synthesis and mutations in NIH 3T3 cells. Nucleic Acids Res. 23 (15), 2893–2899.
- Kamradt J., Rafi L., Mitschele T., et al. Analysis of the vitamin D despite normal levels of the vitamin D receptor. J. Invest. Dermatol., 1996, 106: 522-525.
- Kane DJ, Sarafian TA, Anton R et al. Bcl-2 inhibition of neural death: decreased generation of reactive oxygen species. Science 1993;262:1274-1277.
- Kang S-S, Wong PWK, Susmano A, Sora J, Norusis M, Ruggie N (1991) Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. Am J Hum Genet 48 : 536–545
- Kang S-S, Wong PWK, Zhou J, Sora J, Lessick M, Ruggie N, Grcevich G (1988) Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in patients with coronary artery disease. Metabolism 37: 611–613
- Kapp A, Zeck-Kapp G, Danner M, Luger TA. Human granulocyte-macrophage colony stimulated factor: an effective direct activator of human polymotphonuclear neutrohilic granulocytes. J Invest Dermatol 1988 ; 91 : 49-55.
- Kappes U, Elsner P. Clinical and photographic scoring of skin ageing. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2003; 16 (2): 100-7.

- Karin, M., Hunter, T., 1995. Transcriptional control by protein phosphorylation: signal transmission from the cell surface to the cell nucleus. Curr. Biol. 5, 747–757.
- Karlsson K, Sandstrom J, Edlund A, et al. Pharmacokinetics of extracellular superoxide dismutase in the vascular system. Free Radic Biol Med 1993;14:185–90.
- Karten B, Beisiegel U, Gercken G, Konstusk A. Mechanism of lipid peroxidation in human blood plasma: a kinetic approach. Chem Phvs Lioid 1988 : 88 : 83-96.
- Kasai, H., Nishimura, S., 1984. Hydroxylation of deoxy guanosine at the C-8 position by polyphenols and aminophenols in the presence of hydrogen peroxide and ferric ion. Gann 75 (7), 565–566.
- Kasprzak K.S. Oxidative DNA and protein damage in metalinduced toxicity and carcinogenesis, Free Rad. Biol. Med. 32 (2002) 958–967.
- Kasprzak K.S., Possible role of oxidative damage in metalinduced carcinogenesis, Cancer Invest. 13 (1995) 411–430.
- Kastanos EK, Woldman YY, Appling DR. Role of mitochondrial and cytoplasmic serine hydroxymethyltransferase isozymes in de novo purine synthesis in Saccharomyces cerevisiae. Biochemistry 36:14956–14964, 1997.
- Kato, Y., Maruyama, W., Naoi, M., Hashizume, Y., Osawa, T., 1998. Immunohistochemical detection of dityrosine in lipofuscin pigments in the aged human brain. FEBS Lett. 439 (3), 231–234.
- Kato, Y., Miyake, Y., Yamamoto, K., Shimomura, Y., Ochi, H., Mori, Y., Osawa, T., 2000. Preparation of a monoclonal antibody to N(epsilon)-(Hexanonyl)lysine: application to the evaluation of protective effects of flavonoid supplementation against exercise-induced oxidative stress in rat skeletal muscle. Biochem. Biophys. Res. Commun. 274 (2), 389–393.
- Kawaguchi, Y., Tanaka, H., Okada, T., Konishi, H., Takahashi, M., Ito, M., Asai, J., 1997. Effect of reactive oxygen species on the elastin mRNA expression in human dermal fibroblasts. Free Radic. Biol. Med. 23, 162–165.
- Kawano T, Ito Y, Ishiguro M, Takuwa K, Nakajima T, and Kimura Y. Molecular cloning and characterization of a new insulin/IGF-like peptide of the nematode Caenorhabditis elegans. Biochem Biophys Res Commun 273: 431-436, 2000

- Kayden HJ, Traber MG. Absorption, lipoprotein transport, and regulation of plasma concentrations of vitamin E in humans. J Lipid Res 1993;34:343–58.
- Kearney J., Giovannucci E., Rimm EB., Ascherio A., Stampfer MJ., et al. Calcium, vitamin D, and diary foods and the occurrence of colon cancer in men. Am. J. Epidimiol., 1996, 143: 907-917.
- Kehrer JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. Crit Rev Toxic01 1993;23:21-48.
- Keli SO, Hertog MGL, Feskens EJM Kromhout D. Dietary flavonoids, antioxidant vitamins and incidence of stroke.Arch Intern Med 1996 ; I56 : 637-42.
- Keller L and Genoud M. Extraordinary lifespans in ants: a test of evolutionary theories of ageing. Nature 389: 958-960, 1997
- Kelly PJ, Kistler JP, Shih VE, Mandell R, Atassi N, Barron M, Lee H, Silveira S & Furie KL (2004) Inflammation, homocysteine, and vitamin B6 status after ischemic stroke. Stroke 35, 12–15.
- Kennedy, J. A., Matthews, M. A., and Waterhouse, A. L. Changes in grape seed polyphenols during fruit ripening. Phytochemistry 55(1), 77-85. 2000.
- Kenyon, C., Chang, J., Gensch, E., Rudner, A., and Tabtiang, R. (1993). A C.elegans mutant that lives twice as long as wild type. Nature 366, 461-464.
- Keys SA, Zimmerman WF. Antioxidant activity of retinol, glutathione, and taurine in bovine photoreceptor cell membranes. Exp Eye Res 1999;68:693–702.
- Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, Coviello GM, Wright WE, Weinrich SL, and Shay JW. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. Science 266: 2011-2015, 1994
- King, C.M., Gillespie, E.S., McKenna, P.G., and Barnet, Y.A. (1994). An investigation of mutation as a function of age in humans. Mutat. Res. 6, 79-90.
- Kirkwood, T.B. 1988. The nature and causes of ageing. Ciba Found Symp 134:193-207.
- Kirkwood, T.B.L., 1992. Comparative life spans of species: why do species have the life spans they do? Am J Clin Nutr 55:1191S-1195S.
- Kirkwood, T.B.L., 1996. Human senescence. Bioassays 18: 1009-1016.

- Kirkwood, T.B.L., 2002. Evolution of aging. Mechan. Of Ageing and Develop., 123: 737-745, 2002.
- Kirkwood, T.B.L., Austad, S.N., 2000. Why do we age. Nature 408: 233-238.
- Kitazawa M, Ishitsuka Y, Kobayashi M, Nakano T, Iwasaki K, Sakamoto K, Arakane K, Suzuki T, Kligman LH. Protective effects of an antioxidant derived from serine and vitamin B6 on skin photoaging in hairless mice. Photochem Photobiol. 2005, 81 (4): 970-4
- Kiyono, T., Foster, S.A., Koop, J.I., McDougall, J.K., Galloway, D.A., and Klingeihutz, A.J. (1998). Both Rb/p16 INK4a inactivation and telomerase activity are required to immortalize human epithelial cells. Nature 396, 84-88.
- Klass, M.R. (1983). A method for the isolation of longevity mutants in the nematode Caenorhabditis elegans and initial results. Mech. Ageing Dev. 22, 279-286.
- Kletzien R. F., Harris P. K. and Foellmi L. A. (1994) Glucose-6-phosphate dehydrogenase: a ``house-keeping'' enzyme subject to tissue-speci®c regulation by hormones, nutrients and oxidant stress. FASEB Journal 8, 174±181.
- Kligman, L.H., Akin, F.J., Kligman, A.M., 1985. The contributions of UVA and UVB to connective tissue damage in hairless mice. J. Invest. Dermatol. 84, 272–276.
- Kligman, L.H., Kligman, A.M., 1986. The nature of photoageing: its prevention and repair. Photodermatology 3, 215–227.
- Knekt, P., Jarvinen, R., Reunanen, A., and Maatela, J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. BMJ 312(7029), 478-481. 2-1-1996.
- Knekt, P., Jarvinen, R., Seppanen, R., Hellovaara, M., Teppo, L., Pukkala, E., and Aromaa, A. Dietary flavonoids and the risk of lung cancer and other malignant neoplasms. Am J.Epidemiol 146(3), 223-230. 8-1-1997.
- Knekt, P., Kumpulainen, J., Jarvinen, R., Rissanen, H., Heliovaara, M., Reunanen, A., Hakulinen, T., and Aromaa, A. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. Am.J Clin Nutr. 76(3), 560-568. 2002.
- Koc H, Mar MH, Ranasinghe A, Swenberg JA, Zeisel SH. Quantitation of choline and its metabolites in tissues and foods by liquid chromatography/ electrospray ionization–isotope dilution mass spectrometry. Anal Chem 2002;74:4734–40.

- Kohen R, Fanberstein D, Tirosh 0. Reducing equivalents in the aging process. Arch Gerontol Geriatr 1997 ; 24 : 103-23.
- Kohen R, Fanberstein D, Tirosh O. Non-invasive device and method for quantitative determination of oxidant and/or antioxidant in the skin. Patent application (Israel) No. 107220.
- Kohen R, Fanberstein D, Tirosh O. Reducing equivalents in the aging process. Arch Gerontol Geriatr 1997 ; 24 : 103-23.
- Kohen R. Skin antioxidants: their role in aging and in oxidative stress - New approaches for their evaluation. Biomed & Pharmacother 1999 ; 53 : 181-92
- Kohen R. Skin Antioxidants: their role in aging and in oxidative stress-New approaches for their evaluation. Biomed & Pharmacother 1999; 53: 181-92
- Kohen, R., Gati, I., 2000. Skin low molecular weight antioxidants and their role in aging and in oxidative stress. Toxicology 148, 159–167.
- Kojo S., Vitamin C: basic metabolism and its function as an index of oxidative stress, Curr. Med. Chem. 11 (2004) 1041–1064.
- Kok FJ, Van DM, Hofman A, Van DB, et al. Serum copper and zinc and the risk of death from cancer and cardiovascular disease. Am J Epidemiol 1988; 128 : 352–359.
- Komosinska-Vassev, K., Olczyk, K., Kucharz, E.J., Marcisz, C., Winsz-Szczotka, K., Kotulska, A., 2000. Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease during therapy. Clin. Chim. Acta 300 (1–2), 107–117.
- Kondo, Y., Ohnishi, M., Kawaguchi, M., 1999. Detection of lipid peroxidation catalyzed by chelated iron and measurement of antioxidant activity in wine by a chemiluminescence analyzer. J. Agric. Food Chem. 47 (5), 1781–1785.
- Kono Y. and Fridovich I. (1982) Superoxide radical inhibits catalase. Journal of Biological Chemistry 257, 5751±5754.
- Koop, D. R. Oxidative and reductive metabolism by cytochrome P450 2E1. FASEB J. 6: 724–730, 1992.
- Koshiishi I, Mamura Y, Liu J, et al. Evaluation of an acidic deproteinization for the measurement of ascorbate and dehydroascorbate in plasma samples. Clin Chem 1998;44:863–8.

- Koster, J. F., and W. Sluiter. Is increased tissue ferritin a risk factor for atherosclerosis and ischaemic heart disease? Br. Heart J. 73: 208–209, 1995.
- Kowald A and Kirkwood TB. A network theory of ageing: the interactions of defective mitochondria, aberrant proteins, free radicals and scavengers in the ageing process. Mutat Res 316: 209-236, 1996
- Krinsky HI, Deneke SM: The interaction of oxygen and oxyradicals with carotenoids, J Nat Cancer Inst 69:205-210, 1982
- Krinsky NI, Antioxidant functions of carotenoids, Free Rad Biol Med 6 (1989), pp. 617–635.
- Krokan HE, Standal R, Slupphaug G. DNA glycosylases in the base excision repair of DNA. Biochem J 1997; 325: l-16.
- Kumar, V., Mills, D. J., Anderson, J. D., and Mattoo, A. K. An alternative agriculture system is defined by a distinct expression profile of select gene transcripts and proteins. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 101(29), 10535-10540. 7-20-2004.
- Kunsch C and Medford RM. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. Circ Res 85: 753–766, 1999.
- Kurilich, A. C., Jeffery, E. H, Juvik, J. A., Wallig, M. A., and Klein, B. P. Antioxidant Capacity of Different Broccoli (Brassica oleracea) Genotypes Using the Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) Assay. J Agric Food Chem. 50(18), 5053-5057. 2002.
- Kuro-o, M., Matsumura, Y., Aizawa, H., Kawagushi, H., Suga, T., Utsugi, T., Ohyama, Y., Kurabayashi, M., Kaname, T., Kume, E., et al. (1998). Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling aging. Nature 390, 45-51.
- L. Carlos Junqueira, Jose Corneiro, Rpobert O. Kelley. Βασική ιστολογία, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 1991.
- Labat-Robert, J., Fourtanier, A., Boyer-Lafargue, B., Robert, L., 2000. Age dependent increase of elastase type protease activity in mouse skin. Effect of UV-irradiation. J. Photochem. Photobiol. B 57, 113–118.
- Ladmann L. The epidermal permeability barrier. Anat. Embryol., 1988, 178(1): 1-13.

- Lambert, J. D. and Yang, C. S. Cancer chemopreventive activity and bioavailability of tea and tea polyphenols. Mutat.Res. 523-524, 201-208. 2003.
- Lamberts, S.W., van den Beld, A.W., and van der Lely, A.J. (1997). The endocrinology of ageing. Science 278, 419-424.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977; 33: 159-74
- Landrum J.T., Bone R.A., Joa H., Kilburn M.D., Moore L.L. and Sprague K.E. A one-year study of the macular pigment: The effect of 140 days of a lutein supplement. Experimental Eye Research 1997; 65:57-62.
- Lands WEM. Biochemistry and physiology of n-3 fatty acids. FASEB. J. 1992, 6: 2530-6.
- Lange BA, Buettner GR. Electron paramagnetic resonance detection of free radicals in UV-irradiated human and mouse skin. Curr Probl Dermatol 2001:29:18-25
- Larnier C, Ortonne JP, Venot A, Faivre B, Beani JC, Thomas P, Brown TC, Sendagorta E. Evaluation of cutaneous photodamage using a photographic scale. Br J Dermatol 1994; 130: 167-73.
- Larsen, P.L. (1993). Aging and resistance to oxidative damage in Caenorhabditis elegans. Proc. Natl. acad. Sci. USA 90, 8905-8909.
- Larsen, P.L., Albert, P.S., and Riddle, D.L. (1995). Genes that regulate both development and longevity Caenorhabditis elegans. Genetics 139, 1567-1583.
- Lass A, Sohal RS. Electron transport-linked ubiquinone dependent recycling of alpha-tocopherol inhibits autooxidation of mitochondrial membranes. Arch Biochem Biophys 1998;352:229–36.
- Lavker, R.M., 1979. Structural alterations in exposed and unexposed skin. J. Invest. Dermatol. 73, 59–66.
- Lavker, R.M., Zheng, P., Doug, G., 1987. Aged skin: a study by light transmission electron and scanning electron microscopy. J. Invest. Dermatol. 88, 44s–51s.
- Lavrovsky, Y., Sog, C.S., Chatterjee, B., Roy, A.K., 2000. Agedependent increase of heme oxygenase-1 gene expression in the liver mediated by NF kappa B. Mech. Ageing Dev. 114, 49–60.
- Le Gall, G., DuPont, M. S., Mellon, F. A., Davis, A. L., Collins, G. J., Verhoeyen, M. E., and Colquhoun, I. J. Characterization and content of flavonoid

glycosides in genetically modified tomato (Lycopersicon esculentum) fruits. J Agric Food Chem. 51(9), 2438-2446. 4-23-2003.

- Le Marchand, L., Murphy S.P., Hankin, J. H., Wilkins, J. L, and Kolonel, L. N. Intake of flavonoids and lung cancer. JNCI Cancer Spectrum 92(2), 154-160. 1-1-2000.
- Ledermann KD., Burki BK., Zinjernagel RM., Hengartner H. Molecular mechanisms of lymphocyte mediated cytoxocity and their role in immunological protection and pathogenesis in vivo. Annu. Rev. Immunol., 1996, 14: 207-32.
- Lee CK, Klopp RG, Weindruch R, and Prolla TA. Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. Science 285: 1390-1393, 1999
- Lee HW, Blasco MA, Gottlieb GJ, Horner JW 2nd, Greider CW, and DePinho RA. Essential role of mouse telomerase in highly proliferative organs. Nature 392: 569-574, 1998
- Lee, C.M., Weindruch, R., and Aiken, J.M. (1997). Age-associated alteration of the mitochondrial genome. Free Radic. Biol. Med. 22, 1259–1269.
- Lee, J. H. and Talcott, S. T. Fruit maturity and juice extraction influences ellagic acid derivatives and other antioxidant polyphenolics in muscadine grapes. J Agric Food Chem. 52(2), 361-366. 1-28-2004.
- Lehmann B., Querings K., Reicharth J. Vitamin D and skin: new aspects for dermatology. Exp. Dermatol., 2004, 13(4): 11-5.
- Lenton, K.J., Therriault, H., Fulop, T., Payette, H., Wagner, J.R., 1999. Glutathione and ascorbate are negatively correlated with oxidative DNA damage in human lymphocytes. Carcinogenesis 20 (4), 607–613.
- LePage, F., Margot, A., Grollman, A.P., Sarasin, A., Gentil, A., 1995. Mutagenicity of a unique 8-oxoguanine in a human Ha-ras sequence in mammalian cells. Carcinogenesis 16 (11), 2779–2784.
- Lesko, S.A., Lorentzen, R.J., Paul, O.P., 1980. Role of superoxide in DNA strand scission. Biochemistry 19, 3023–3028.
- Lester, G. E. and Eischen, F. Beta-carotene content of postharvest orange-fleshed muskmelon fruit: effect of cultivar, growing location and fruit size. Plant Foods Hum.Nutr. 49(3), 191-197. 1996.

- Letarte, P.B., Lieberman, K., Nagatani, K., Haworth, R.A., Odell, G.B., Duff, T.A., 1993. Hemin: levels in experimental subarachnoid hematoma and effects on dissociated vascular smooth muscle cells. J. Neurosurg. 79, 252–255.
- Letourneau, D. K, Drinkwater, L. E., and Shennan, C. Effects of soil management on crop nitrogen and insect damage in organic vs. conventional tomato fields. Agriculture, Ecosystems & Environment 57(2-3), 179-187. 1996.
- Letters, J.M., Witting, P.K., Christison, J.K., Eriksson, A.W., Pettersson, K., Stocker, R., 1999. Timedependent changes to lipids and antioxidants in plasma and aortas of apolipoprotein E knockout mice. J. Lipid Res. 40 (6), 1104–1112.
- Lever L, Kumar P, Marks R. Topical retinoic acid for treatment of solar damage. Br J Dermatol 1990; 122: 91-8
- Levine M, Rumsey SC, Daruwala R, et al. Criteria and recommendations for vitamin C intake. JAMA 1999;281:1415–23.
- Levine M. New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. N Engl J Med 1986;314:892–902.
- Levine M. New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. N Engl J Med 1986;314:892–902.
- Levine N., Moon TE., Cartmel B., et al. Trial of retinol and isotretinoin in skin cancer prevention: a randomized, double -blind, controlled trial. Southwest skin cancer prevention study group. Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev., 1997, 6: 957-61.
- Levine, R.L., Williams, J.A., Stadtman, E.R., Shacter, E., 1994. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. Methods Enzymol. 233, 346–357.
- Levite, D, Adrian, M., and Tamm, L. Preliminary results of resveratrol in wine of organic and conventional vineyards. Conference Proceeedings, 2000. 256-257. 2000. http://www.soel.de/ inhalte/publikationen/s.77.pdf
- Li, H., Lawson, J.A., Reilly, M., Adiyaman, M., Hwang, S.W., Rokach, J., FitzGerald, G.A., 1999. Quantitative high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometric analysis of the four classes of F(2)-isoprostanes in human urine. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96 (23), 13381–13386.
- Lindahl, T., 2001. Keynote: past, present, and future aspects of base excision repair. Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 68, xvii–xxx.

- Liochev S.I., Fridovich I., Vanadate-stimulated oxidation of NAD(P)H in the presence of biological-membranes and other sources of O2-, Arch. Biochem. Biophys. 279 (1990) 1–7.
- Liou W, Chang L-Y, Geuze HJ, et al. Distribution of CuZn superoxide dismutase in rat liver. Free Rad Biol Med 1993; 14:201–7.
- Lithgow, G.J., White, T.M., Hinerfeld, D.A., and Johnson, T.E. (1994). Thermotolerance of a long-lived mutant of Caenorhabditis elegans. J. Gerontol. 49, B270–B276.
- Liu, K.J., Shi X.L. In vivo reduction of chromium(VI) and its related free radical generation, Mol. Cell. Biochem. 222 (2001) 41–47.
- Livrea MA, Tesoriere L, Bonjiorno A, Pintaudi AM, Ciaccio M and Riccio AM, Contribution of vitamin A to the oxidation resistance of human low density lipoproteins, Free Radic Biol Med 3 (1995), pp. 401–409.
- Llansola M., Felipo V., Carnitine prevents NMDA receptormediated activation of MAP-kinase and phosphorilation of microtubule-associated protein 2 in cerebellar neurons in culture, Brain Res. 947 (2002) 50–56.
- Lloyd RV, Hanna PM, Mason RP. The origin of the hydroxyl radical oxygen in the Fenton reaction. Free RadicBiol Med 1997;22:885–8.
- Lloyd RV, Hanna PM, Mason RP. The origin of the hydroxyl radical oxygen in the Fenton reaction. Free Rad Biol Med 1997 ; 22 : 885-8.
- Lober CW, Fenske NA. Photoageing and the skin: differentiation and clinical response. Geriatrics 1990; 45 (36-40): 42.
- Loft, S., Astrup, A., Buemann, B., Poulsen, H.E., 1994. Oxidative DNA damage correlates with oxygen consumption in humans. FASEB J. 8 (8), 534–537.
- Loft, S., Poulsen, H.E., 1998. Estimation of oxidative DNA damage in man from urinary excretion of repair products. Acta Biochim. Pol. 45 (1), 133–144.
- Loft, S., Poulsen, H.E., 1999. Markers of oxidative damage to DNA: antioxidants and molecular damage. Methods Enzymol. 300, 166–184.
- Lombardi-Boccia, G., Lucarini, M., Lanzi, S., Aguzzi, A., and Cappelloni, M. Nutrients and antioxidant molecules in yellow plums (Prunus domestica L.) from conventional and organic productions: a comparative study. J Agric Food Chem. 52(1), 90-94. 1-14-2004.

- Lopez-Torres, M., Shindo, Y., Packer, L., 1994. Effect of age on antioxidants and molecular markers of oxidative damage in murine epidermis and dermis. J. Invest. Dermatol. 102, 476–480.
- Los M, Schenk H, Hexel K, Baeuerle PA, Droge W, Schulze-O&off K. IL-2 gene expression and NF-kl3 activation through CD28 requires reactive oxygen production by 5-lipoxygenase. EMBO J 1995;14:3731-3740.
- Lovell, D.P., Thomas, G., Dubow, R., 1999. Issues related to the experimental design and subsequent statistical analysis of in vivo and in vitro comet studies. Teratog. Carcinog. Mutagen. 19 (2), 109–119.
- Lu, R., H. M. Nash, and G. L. Verdine. A mammalian DNA repair enzyme that excises oxidatively damaged guanines maps to a locus frequently lost in lung cancer. Curr. Biol. 7: 397–407, 1997.
- Lui, X., Wu, H., Byrne, M., Jeffrey, J., Krane, S., Jaenisch, R., 1995. A targeted mutation at the known collagenase cleavage site in mouse type I collagen impairs tissue remodelling. J. Cell Biol. 130, 227–237.
- Lunec, J., 1998. ESCODD: European Standards Committee on Oxidative DNA Damage. Free Radic. Res. 29 (6), 601–608.
- Luo X., Reichetzer B., Trines J., Benson L.N., Lehotay D.C., l-Carnitine attenuates doxorubicin-induced lipid peroxidation in rats, Free Radic. Biol. Med. 26 (1999) 1158–1165.
- Lusis, A.J. (2000) Atherosclerosis. Nature 407, 233-241.
- Lyn Patrick, ND. Selenium Biochemistry and Cancer: A Review of the Literature Altern Med Rev 2004;9(3):239-258)
- Maccarrone M, Bladergrcen MR, Rosato N, Finazzi Agro A. Role of lipid peroxidation in electroporation-induced cell permeability. Biochem Biophys Res Commun 1995;209:417-425.
- Maccarrone M, Rosato N, Finazzi Agro A. Electroporation enhances cell membrane peroxidation and luminescence. Biochem Biophys Res Commun 1995;206:238-245.
- Maccarrone M., Catania MV, Iraci S, Melino G, Agro AF. A survey of reactive oxygen species and their role in dermatology, J. Eur. Acad. Dematol. Venereal. 8 (1997) 185-202

- MacKinnon, K.L., Molnar, Z., Lowe, D., Watson, I.D., Shearer, E., 1999. Measures of total free radical activity in critically ill patients. Clin. Biochem. 32 (4), 263–268.
- Maier, J.A.M., Voulalas, P., Roeder, D., Maciag, T., 1990. Extension of the lifespan of human endothelial cells by an interleukin-1a antisense oligomer. Science. 249, 1570–1574.
- Makki S, Agache P. Statistical analysis and three-dimensional representation of the human skin surface. J Soc Cosmet Chem 1984;35:311–25.
- Makki S, Barbenel JC, Agache P. A quantitative method for the assessment of the microtopography of human skin. Acta Derm Venereol 1979: 59: 285–291.
- Malley CK. Melanogenesis: The mechanism of skin pigmentation. S. Afr. Med. J., 1960, 3(34):753-7.
- Malmezat T, Breuillo D, Pouyet C, Mirand PP, Obled C. Metabolism of cysteine is modified during the acute phase of sepsis in rats. J Nutr 1998 ; 1 : 97-105.
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Remesy, C., and Jimenez, L. Polyphenols: food sources and bioavailability. Am.J Clin Nutr. 79(5), 727-747. 2004.
- Mandel, S. and Youdim, M. B. Catechin polyphenols: neurodegeneration and neuroprotection in neurodegenerative diseases. Free Radic.Biol Med 37(3), 304-317. 8-1-2004.
- Mangel M., 2001. Complex adaptive systems, ageing and longevity. J. Theor. Biol., 213: 559-571.
- Marangon, K., Devaraj, S., Tirosh, O., Packer, L., Jialal, I., 1999. Comparison of the effect of alpha-lipoic acid and alpha-tocopherol supplementation on measures of oxidative stress. Free Radic. Biol. Med. 27 (9–10), 1114–1121.
- Marin, A., Ferreres, F., Tomas-Barberan, F. A., and Gil, M. I. Characterization and quantitation of antioxidant constituents of sweet pepper (Capsicum annuum L.). J Agric Food Chem. 52(12), 3861-3869. 6-16-2004.
- Marklund S. Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight. Proc Natl Acad Sci U S A 1982;79:7634–8.
- Marks R, Edwards C. The measurement of photodamage. Br J Dermatol 1992; 127 (Suppl. 41): 7-13

- Marnett, L. J., H. K. Hurd, M. C. Hollstein, D. E. Levin, H. Esterbauer, and B. N. Ames. Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in Salmonella tester strain TA104. Mutat. Res. 148: 25–34, 1985.
- Martin, A., Cherubini, A., Andres-Lacueva, C., Paniagua, M., and Joseph, J. Effects of fruits and vegetables on levels of vitamins E and C in the brain and their association with cognitive performance. J Nutr.Health Aging 6(6), 392-404. 2002.
- Martin, G.M. (1978). Genetic syndromes in man with potential relevance to the pathobiology of aging. Birth Defects Orig. Artic. Ser. 14, 5–39.
- Martin, G.M., Smith, A.C., Ketterer, D.J., Ogburn, C.E., and Disteche CM. (1985). Increased chromosomal aberrations in first metaphases of cells isolated from the kidneys of aged mice. Isr. J. Med. Sci. 21, 296–301.
- Martinez-Valverde, I., Periago, M. J., Provan, G., and Chesson, A. Phenolic compounds, lycopene and antioxidant activity in commercial varieties of tomato (Lycopersicum esculentum). J Sci Food Agric 82(3), 323-330. 1-9-2002.
- Maser RS and DePinho RA. Connecting chromosomes, crisis, and cancer. Science 297: 565-569, 2002
- Masoro EJ and Austad SN. The evolution of the antiaging action of dietary restriction: a hypothesis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 51: B387-B391, 1996
- Masuda, Y., Yamamori, Y., 1991a. Histological detection of lipid peroxidation following infusion of tertbutyl hydroperoxide and ADP-iron complex in perfused rat livers. Jpn. J. Pharmacol. 56 (2), 133–142.
- Masuda, Y., Yamamori, Y., 1991b. Histological evidence for dissociation of lipid peroxidation and cell necrosis in bromotrichloromethane hepatotoxicity in the perfused rat liver. Jpn. J. Pharmacol. 56 (2), 143–150.
- Mates J.M., Perez-Gomez C., De Castro I.N., Antioxidant enzymes and human diseases, Clin. Biochem. 32 (1999) 595–603.
- Mathia T, Zahouani H, Rousseau J, Le Bosse JC. Functional significance of different techniques for surface morphology measurements. Int J Mach Tools Manufact 1995: 35: 195–202.

- Mato, J. M., Alvarez, L., Ortiz, P., and Pajares, M. A. (1997) S-Adenosylmethionine synthesis: molecular mechanisms and clinical implications. Pharmacol. Ther. 73, 265–280
- Mato, J. M., Alvarez, L., Ortiz, P., and Pajares, M. A. (1997). S-Adenosylmethionine synthesis: molecular mechanisms and clinical implications. Pharmacol. Ther. 73, 265–280
- Mato, J. M., Camara, J., Fernandez, P., Caballeria, L., Coll, S., Caballero, A., Garcia-Buey, L., Beltran, J., Benita, V., Caballeria, J., Sola, R., Moreno-Otero, R., Barrao, F., Martin-Duce, A., Correa, J. A., Pares, A., Boissard, G., Ortiz, P., and Rodes, J. (1999) S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. J. Hepatol. 30, 1081–1089
- Matrisan, L.M., 1992. The matrix-degrading metalloproteinases. Bioessays 14, 455–463.
- Matthews R. G., Sheppard C., Goulding C.. Methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase: biochemistry and molecular biologyEur J Pediatr (1998) 157 [Suppl 2] :S54–S59
- Mattson, M.P., Shea, T.B., 2003. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. Trends Neurosci. 26 (3), 137– 146.
- May J. M., Mendiratta S., Hill K. E. and Burk R. F. (1997) Reduction of dehydroascorbate to ascorbate by the selenoenzyme thioredoxin reductase. Journal of Biological Chemistry 272, 22607±22610.
- May JM, Cobb CE, Mendiratta S, et al. Reduction of the ascorbyl free radical to ascorbate by thioredoxin reductase. J Biol Chem 1998;273:23039–45.
- May JM, Qu ZC, Mendiratta S. Protection and recycling of alpha-tocopherol in human erythrocytes by intracellular ascorbic acid. Arch Biochem Biophys 1998;349:281–9.
- May JM, Qu ZC, Whitesell RR, et al. Ascorbate recycling in human erythrocytes: role of GSH in reducing dehydroascorbate. Free Radic Biol Med 1996;20:543–51.
- McCay P. (1985) Vitamin E: Interactions with free radicals and ascorbate. Annual Review of Nutrition 5, 323±340.

- Mccord, J. M., and I. Fridovich. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). J. Biol. Chem. 244: 6049–6055, 1969.
- McCully, K.S. & Wilson, R.B. (1975) Homocysteine theory of arteriosclerosis. Atherosclerosis 22, 215-227.
- McEwen BS. The End of Stress as We Know It. Washington, DC: Joseph Henry Press, 2002.
- McGahon AJ, Nishioka WK. Martin SJ, Mahboubi A, Cotter TG, Green DR. Regulation of the Fas apoptotic cell death pathway by Abl. J Biol Chem 1995;270:22625-22631.
- McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function hypertension—the role of superoxide anion. Hypertension 1999;34:539–45.
- McKelvey-Martin, V.J., Green, M.H., Schmezer, P., Pool-Zobel, B.L., Meo, M.P., Collins, A., 1993. The single cell gel electrophoresis assay (comet assay): a European review. Mutat. Res. 288 (1), 47–63.
- McKinley M, McNulty H, McPartlin J, Strain JJ, Pentieva K, Ward M, Weir DG & Scott JM (2001) Low-dose vitamin B6 effectively lowers fasting plasma homocysteine in healthy elderly persons who are folate and riboflavin replete. American Journal of Clinical Nutrition 73, 759–764.
- Meagher, E.A., Barry, O.P., Lawson, J.A., Rokach, J., FitzGerald, G.A., 2001. Effects of vitamin E on lipid peroxidation in healthy persons. J. Am. Med. Assoc. 285 (9), 1178–1182.
- Mecocci P Cherubini A, Beal MF, Cecchetti R. Chionne F, Folidori MC, et al. Altered mitochondrial membrane fluidity in AD brain. Neurosci Lett 1996 : 207 : 129-32
- Medawar, P.B. (1952). An Unsolved Problem in Biology (London: H.K. Lewis)
- Medina, M.A. & Amores-Sanchez, M.I. (2000) Homocysteine: an emergent cardiovascular risk factor? Eur. J. Clin. Invest. 30, 754-762.
- Medrano, E.E., Yang, F., Biossy, R., et al., 1994. Terminal differentiation and senescence in the human melanocyte: repression of tyrosine-phosphorylation of the extracellularsignal regulated kinase 2 (ERK2) selectively defines the two phenotypes. Mol. Biol. Cell 5, 497–509.

- Meier B, Radeke HH, Selle S, Younes M, Sies H, Resch K, and Habermehl GG. Human fibroblasts release reactive oxygen species in response to interleukin-1 or tumor necrosis factor-a. Biochem J 263: 539–545, 1989.
- Meister A. (1994) Glutathione-ascorbic acid antioxidant system in animals. Journal of Biological Chemistry 269, 9397±9400.
- Melov, S., Schneider, J.A., Day, B.J., Hinerfeld, D., Coskunra, S.S., Crapo, J.D., and Wallace, D.C. (1998). A novel neurological phenotype in mice lacking mitochondrial manganese superoxide dismutase. Nat. Genet. 18, 59–63.
- Mennen, L. I., Sapinho, D., de Bree, A., Arnault, N., Bertrais, S., Galan, P., and Hercberg, S. Consumption of foods rich in flavonoids is related to a decreased cardiovascular risk in apparently healthy French women. J Nutr. 134(4), 923-926. 2004.
- Menzal DB. The toxicity of air pollution in experimental animals and humans: the role of oxidative stress. Toxic01 Lett 1994 ; 72 : 269-77.
- Merker, K., Sitte, N., Grune, T., 2000. Hydrogen peroxidemediated protein oxidation in young and old human MRC-5 fibroblasts. Arch. Biochem. Biophys. 375, 50–54.
- Merry BJ. Dietary restriction in aging. In: Studies of Aging, edited by Sternberg H and Timiras PS. New York: Springer, 1999.
- Mets, T., Bekaert, E., Verdonk, G., 1983. Similarity between in vitro and in vivo cellular ageing. Mech. Age. Dev. 22, 71–78.
- Metsa-Ketela, T., 1991. Luminescent assay for total peroxyl radical-trapping capability of plasma. In: Stanley, P., Kricka, L. (Eds.), Bioluminescence and Chemiluminescence: Current Status. Wiley, Chichester, pp. 389–392.
- Meydani SN., Baharka AA. Recent developments in vitamin E and immune response. Nutr. Rev., 1996, 56: 49-58.
- Meydani SN., Hayek M., Coleman L. Influence of vitamins E and B6 on immune response. Ann. NY Acad. Sci., 1992, 669: 125-140.
- Middleton E Jr. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. Adv.Exp.Med Biol 439, 175-182. 1998.
- Middleton E, Kandaswami C. The impact of plant flavonoids on mammalian biology: implications for immunity, inflam- mation and cancer. In: Harborne JB,

ed. The flavonoids: advances in research since. New York: Academic Press; 1993.

- Middleton E. Biological properties of plant flavonoids: an overview. Int J Pharmacognosy 1996 ; 34 : 127-41.
- Middleton, E Jr. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. Adv.Exp.Med Biol 439, 175-182. 1998.
- Migachi Y, Imamura S, Niwa Y. Erythema multiforme: a possible pathogenic role of increased reactive oxygen species, I Clin Lab Immunol 1986; 19 : 1 l-4.
- Miguel A., Medina, Jose L., Urdiales and Marýa I., Amores-Sanchez. Roles of homocysteine in cell metabolism: Old and new functions. Eur. J. Biochem. 268, 3871-3882 (2001) q FEBS 2001.
- Millard J, Parsons R B, Waring R H, Williams A C, Ramsden D B. Expression of cysteine dioxygenase (EC 1.13.11.20) and sulfite oxidase in the human lung: a potential role for sulfate production in the protection from airborne xenobiotica J Clin Pathol: Mol Pathol 2003;56:270–274
- Miller III, E.R., Appel, L.J., Risby, T.H., 1998. Effect of dietary patterns on measures of lipid peroxidation: results from a randomized clinical trial. Circulation 98 (22), 2390–2395.
- Miller JK. Escaping senescence: demographic data from the three-toed box turtle (Terrapene carolina triunguis). Exp Gerontol 36: 829-832, 2001
- Miller, J.W. (1999) Homocysteine and Alzheimer's disease. Nutr. Rev. 57, 126-129.
- Miller, J.W. (2000) Homocysteine, Alzheimer's disease, and cognitive function. Nutrition 16, 675-677.
- Miller, J.W., Ribaya-Mercado, J.D., Russell, R.M., Shepard, D.C., Morrow, F.D., Cochary, E.F., Sadowski, J.A., Gershoff, S.N. & Selhub, J. (1992) Effect of vitamin B-6 deficiency on fasting plasma homocysteine concentrations. Am. J. Clin. Nutr. 55, 1154-1160.
- Miller, N.J., Rice-Evans, C., Davies, M.J., Gopinathan, V., Milner, A., 1993. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. Clin. Sci. (Colch.) 84 (4), 407–412.

- Millis, A.J., Hoyle, M., McCue, H.M., Martini, H., 1992. Differential expression of metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase genes in aged human fibroblasts. Exp. Cell Res. 201, 373–379.
- Minamide S., Naora H., Adachi M., Okano A. Apoptosis as a mechanism of skin renewal. Histochem. Cell Biol., 1995, 103(5): 339-43.
- Minuz, P., Andrioli, G., Degan, M., Gaino, S., Ortolani, R., Tommasoli, R., Zuliani, V., Lechi, A., Lechi, C., 1998. The F2-isoprostane 8-epiprostaglandin F2alpha increases platelet adhesion and reduces the antiadhesive and antiaggregatory effects of NO. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 18 (8), 1248–1256.
- Mitchell JR, Wood E, and Collins K. A telomerase component is defective in the human disease dyskeratosis congenita. Nature 402: 551-555, 1999
- Miyachi YJ. Photoaging from an oxidative standpoint. Dermatol Sci 1995 ; 9 : 79-86.
- Miyake Y., Gaylor J.L., Mason H.S, Properties of a submicrosomal particle containing P-450 and flavoprotein, J. Biol. Chem. 1968, 243: 5788–5797.
- Mizushima J, Kawasaki Y, Kitano T, Sakamoto K, Kawashima M, Cooke R, Maibach HI. Electron paramagnetic resonance study utilizing stripping method on normal human stratum corneum. Skin Res Technol 2000: 6: 108-11.
- Mobbs CV, Bray GA, Atkinson RL, Bartke A, Finch CE, Maratos-Flier E, Crawley JN, and Nelson JF. Neuroendocrine and pharmacological manipulations to assess how caloric restriction increases life span. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 56, Spec No 1: 34-44, 2001.
- Moffatt P, Denizeau F. Metallothionein in physiological and physiopathological processes. Drug Metab Rev 1997; 29: 261–307.
- Mohazzab KM, Kaminski PM, and Wolin MS. NADH oxidoreductase is a major source of superoxide anion in bovine coronary artery endothelium. Am J Physiol Heart Circ Physiol 266: H2568–H2572, 1994.
- Monks TJ, Hanzlik RP, Cohen GM, Ross D, Graham DG (1992) Quinone chemistry and toxicity. Toxicol Appl Pharmacol 112: 2–16
- Moon TE., Levine N., Cartmel B., et al. Effect of retinol in preventing squamous cell cancer in moderate risk subjects: a randomized, double-blind, controlled

trial. Southwest skin cancer prevention study group. Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev., 1997, 6: 949-56.

- Morales, C.P., Holt, S.E., Ouellette, M., Kaur, K.J., Yan, Y., Wilson, K.S., White, M.A., Wright, W.E., and Shay, J.W. (1999). Absence of cancer-associated changes in human fibroblasts immortalized with telomerase. Nat. Genet. 21, 115–118.
- Morgan AJ, Van Lewis G, d Akkerboom PJ. The effect of zinc in the form of erythromycin-zinc complex (Zineryt lotion) and zinc acetate on metallothionein expression and distribution in hamster skin. Br J Dermatol 1993; 129: 563–570.
- Morin, B., Bubb, W.A., Davies, M.J., Dean, R.T., Fu, S., 1998. 3-Hydroxylysine, a potential marker for studying radical-induced protein oxidation. Chem. Res. Toxicol. 11 (11), 1265–1273.
- Morrison, J.H., and Hof, P.J. (1997). Life and death of neurons in the aging brain. Science 278, 412–419.
- Morrow, J.D., Hill, K.E., Burk, R.F., Nammour, T.M., Badr, K.F., Roberts, L.J., 1990. A series of prostaglandin F2-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (23), 9383–9387.
- Morrow, J.D., Zackert, W.E., Yang, J.P., Kurhts, E.H., Callewaert, D., Dworski, R., Kanai, K., Taber, D., Moore, K., Oates, J.A., Roberts, L.J., 1999. Quantification of the major urinary metabolite of 15-F2-isoprostane (8-iso-PGF2alpha) by a stable isotope dilution mass spectrometric assay. Anal. Biochem. 269 (2), 326–331.
- Mortensen A., Skibsted L.H. and Truscott T.G. The interaction of dietary carotenoids with radical species. Arch Biochem Biophys 2001; 385:13-9.
- Morton, D. L. and Griffi ths, K. Diet and its preventive role in prostatic disease. Eur Urol 35(5-6), 377-387. 1999.
- Moynahan EJ, Barnes PM. Zinc deficiency and a synthetic diet for lactose intolerance. Lancet 1973; 1 : 676–677.
- Moynahan EJ. Acrodermatitis enteropathica: a lethal inherited human zinc-deficiency disorder. Lancet 1974; 2 : 399–400.
- Mueller, G.C., Aft, R.L., 1984. Hemin-mediated oxidative degradation of proteins. J. Biol. Chem. 259, 301–305.

- Mullaart, E., P. H. Lohman, F. Berends, and J. Vijg. DNA damage metabolism and aging. Mutat. Res. 237: 189–210, 1990.
- Muller E Reactive oxygen intermediates and human immunodeficiency virus (HIV) infection. Free Rad Biol Med 1992 ; 13 : 651-7.
- Murad S, Grove D, Lindberg KA, et al. Regulation of collagen synthesis by ascorbic acid. Proc Natl Acad Sci USA 1981;78:2879
- Murakami, S., and Johnson, T.E. (1996). A genetic pathway conferring life extension and resistance to UV stress in Caenorhabditis elegans. Genetics 143, 1207–1218.
- Murakoshi M., Nishino H., Satomi Y, et al: Potent action of α-carotene against carcinogenesis: spontaneous liver carcinogenesis and promoting stage of lung and skin carcinogenesis in mice are suppressed more effectively by α-carotene than by β-carotene. Cancer Res 52:6583-6587, 1992
- Muscari, C., Giaccari, A., Giordano, E., Clo, C., Guarnieri, C., Caldarera, C.M., 1996. Role of reactive oxygen species in cardiovascular aging. Mol. Cell. Biochem. 160, 159–166.
- Nagasava H., Mitamura T., Sakamoto S., Yamamoto K: Effects of lycopene on spontaneous mammary tumor development in SHM virgin mice. Anticancer Res 15:1173-1178, 1995
- Naguib, Y.M., 2000. A fluorometric method for measurement of oxygen radical-scavenging activity of water-soluble antioxidants. Anal. Biochem. 284 (1), 93–98.
- Nakajima, M., Takeuchi, T., Takeshita, T., Morimoto, K., 1996. 8-Hydroxydeoxyguanosine in human leukocyte DNA and daily health practice factors: effects of individual alcohol sensitivity. Environ. Health Perspect. 104 (12), 1336–1338.
- Nakamura Y, Gindhart T, Winterstein D, Tomita I, Seed J, and Colburn N. Early superoxide dismutase-sensitive event promotes neoplastic transformation in mouse epidermal JB6 cells. Carcinogenesis 9: 203–207, 1988.
- Nakane T, Asayama K, Kodera K, et al. EVect of selenium deficiency on cellular and extracellular glutathione peroxidases: immunochemical detection and mRNA analysis in rat kidney and serum. Free Radic Biol Med 1998;25:504–11.

- Nakatsuka M, Osawa Y. Selective inhibition of the 12-lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism by L-arginine or sodium nitroprussiate in intact human platelets. Biochem Biophys Res Commun 1994;200:1630-1634.
- Narisava T., Fukaura Y., Haseve M., et al: Inhibitory effects of natural carotenoids, α-carotene, β-carotene, lycopene, and luteine, on colonic aberrant crypt formation in rats. Cancer Lett 107:137-149, 1996
- Nathalie M.J., Van Der Put., Henny W.M., Van Straaten., Frans J.M., Trijbels, and Henk J. Blom. Folate, Homocysteine and Neural Tube Defects: An Overview . Exp Biol Med Vol. 226(4):243–270, 2001.
- Nelson, D. R., Zeldin, D. C., Hoffman, S. M., Maltais, L. J., Wain, H. M., & Nebert, D. W. (2004). Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. Pharmacogenetics, 14, 1–18.
- Neuzil J, Thomas SR, Stocker R. Requirement for, promotion, or inhibition by alpha-tocopherol of radical-induced initiation of plasma lipoprotein lipid peroxidation. Free Radic Biol Med 1997;22:57–71.
- Nielsen, S.E., Young, J.F., Daneshvar, B., Lauridsen, S.T., Knuthsen, P., andstrom, B., Dragsted, L.O., 1999. Effect of parsley (Petroselinum crispum) intake on urinary apigenin excretion, blood antioxidant enzymes and biomarkers for oxidative stress in human subjects. Br. J. Nutr. 81 (6), 447–455.
- Niggeweg, R., Michael, A. J., and Martin, C. Engineering plants with increased levels of the antioxidant chlorogenic acid. Nat.Biotechnol. 22(6), 746-754. 2004.
- Niki E., Noguchi N., Tsuchihashi H.and Gotoh N. Interaction among vitamin C, vitamin E, and beta-carotene. Am. J. Clin. Nutr. 62 (1995), pp. 1322S–1326S.
- Nishida C.R.,. Ortiz de Montellano P.R, Electron transfer and catalytic activity of nitric oxide synthases. Chimeric constructs of the neuronal, inducible, and endothelial isoforms, J. Biol. Chem. 273 (1998) 5566–5571.
- Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, and Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. Nature 404: 787–790, 2000.

- Nita D, Mignot J, Chuard M, Sofa M. 3D profilometer using a CCD linear image sensor: application to skin surface topography measurement. Skin Res Technol 1998: 4: 121–129.
- Noda, A., Ning, Y., Venable, S.F., Pereira-Smith, O.M., Smith, J.R., 1994. Cloning of senescent cell-derived inhibitors of DNA synthesis using an expression screen. Exp. Cell Res. 211, 90–98.
- Nohammer, G., 1982. Quantitative microspectrophotometrical determination of protein thiols and disulfides with 2,20-dihydroxy-6,60-dinaphthyldisulfide (DDD). The variety of DDD-staining methods demonstrated on Ehrlich ascites tumor cells. Histochemistry 75 (2), 219–250.
- Nohammer, G., Bajardi, F., Benedetto, C., Schauenstein, E., Slater, T.F., 1986. Quantitative cytospectrophotometric studies on protein thiols and reactive protein disulphides in samples of normal human uterine cervix and on samples obtained from patients with dysplasia or carcinoma-in-situ. Br. J. Cancer 53 (2), 217–222.
- Nohammer, G., Desoye, G., Khoschsorur, G., 1981. Quantitative cytospectrophotometrical determination of the total protein thiols with ‘‘mercurochrom’’: optimization and calibration of the histochemical reaction. Histochemistry 71 (2), 291–300.
- Nordman SAS, Nyberg W. Whole blood chemiluminescence as a systemic inflammatory parameter in asthma. J Allergy Clin Immunol 1994;94:853-860.
- Novoseltsev, V.N., Novosltseva, J., Yashin, A., 2001. A homeostatic model of oxidative damage explains paradoxes observed in the earlier aging experiments: a fusion and extension of older theories of aging. Biogerontology 2, 127–138.
- Nygard, O., Nordrehaug, J.E., Refsum, H., Ueland, P.M., Farstad, M. & Vollset, S.E. (1997) Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. N. Engl. J. Med. 337, 230-236.
- Nyssoner K., Pokkala E., Saloner R., Korpela H., and Saloner SF. Increase in oxidation resistance of artherogenic serum lipoprotein following antioxidant supplementation: a ran-domized double-blind placebo-controlled clinical trial, Eur J Clin Nutr 48 (1994), pp. 633–642.

- O. Urushibata, J. Mizuno, M. Kawai and S. Akazaki , Moisturizing cosmetics containing 'synthetic ceramide and glycerin complex' as a main ingredient; its effects on so-called dried wrinkles. Aesthet. Dermatol. (in Japanese) 5 (1995), pp. 113–118.
- O'Donnell VB, Spycher S, Azzi A. Involvement of oxidants and oxidant-generating enzyme(s) in tumour-necrosis factorcr-mediated-apoptosis; role for lipoxygenase pathway but not mitochondrial respiratory chain. Biochem J 1995;310: 133-141.
- O'Suilleabhain, P.E., Sung, V., Hernandez, C., Lacritz, L., Dewey Jr., R.B., Bottiglieri, T., Diaz-Arrastia, R., 2004a. Elevated plasma homocysteine level in patients with Parkinson disease: motor, affective, and cognitive associations. Arch. Neurol. 61 (6), 865– 868.
- Oberley LW. Free radicals and diabetes. Free Radical Biol Med 5: 113–124, 1988.
- Odle J. Betaine and carnitine. Feed Manage 1996;47:25–7.
- Offord EA., Gautlier JC., Avanti O., Scaletta C., Runge F., Kraumer K., Applegate LA. Photoprotective potential of lycopene, b-carotene, vitamin E, vitamin C and carnocin acid in UVA-irradiated human skin fibroblasts. Free Radical Biol. & Medicine, 2002, 32: 1293-1303.
- Offord, E., Poppel, G., Tyrrell, R., 2000. Markers of oxidative damage and antioxidant protection: current status and relevance to disease. Free Radic. Res. 33 (Suppl.), S5–S19.
- Ohara Y, Peterson TE, and Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. J Clin Invest 91: 2546–2551, 1993.
- Old IG, Hunter MG, Wilson DTR, Knight SM, Weatherston 35. Rosenblatt DS (1995) Inherited disorders of folate transport and metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) The metabolic bases of inherited disease. McGraw-Hill, New York, pp 3111–3128
- Oliveira, C., Silva Ferreira, A. C., Mendes, Pinto M., Hogg, T., Alves, F., and Guedes, de Pinho. Carotenoid compounds in grapes and their relationship to plant water status. J Agric Food Chem. 51(20), 5967-5971. 9-24-2003.
- Ono, K., Yoshiike, Y., Takashima, A., Hasegawa, K., Naiki, H., and Yamada, M. Potent antiamyloidogenic and fibril-destabilizing effects of polyphenols in

vitro: implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease. J Neurochem. 87(1), 172-181. 2003.

- Ono, T., Negishi, K., Hayatsu, H., 1995. Spectra of superoxide-induced mutations in the lacI gene of a wild-type and a mutM strain of Escherichia coli K-12. Mutat. Res. 326 (2), 175–183.
- Orr, W.C., and Sohal, R.S. (1994). Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in Drosophila melanogaster. Science 263, 1128–1130.
- Oxlund, H., Andreassen, T.T., 1980. The roles of hyaluronic acid, collagen and elastin in the mechanical properties of connective tissues. J. Anat. 131, 611–620.
- P. Corcuff, J.L. Leveque, G.L. Grove and A.M. Kligman , The impact of aging on the microrelief of perio-orbital and leg skin. J. Soc. Cosmet. Chem. 82 (1987), pp. 145–152.
- Packer J. E., Slater T. F. and Willson R. L. (1979) Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. Nature 278, 737±738.
- Packer JE., Slater TF., and Willson RL. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and C, Nature 278 (1979), pp. 737–738.
- Packer L. (ed). Carotenoids. Chemistry, Separation, Quantitation, and Antioxidation. Methods in Enzymology, Part A 1992; 213:1-538. Academic Press Inc. New York.
- Packer L. (ed). Carotenoids. Metabolism, Genetics and Biosynthesis. Methods in Enzymology, Part B 1993; 214:1-468. Academic Press Inc. New York.
- Packer L., Witt E. H. and Tritschler H. J. (1995) Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. Free Radical Biology and Medicine 19, 227±250.
- Pakkenberg, B., and Gundersen, H.J.G. (1997). Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. J. Comp. Neurol. 384, 312–320.
- Palka, J., Adelmann-Grill, B.C., Francz, P.I., Bayreuther, K., 1996. Differentiation stage and cell cycle position determine the chemotactic response of fibroblasts. Folia Histochem. Cytobiol. 34, 121–127.
- Palmer RMJ, Rees DD, Ashton DS, and Moncada S. L-Arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium dependent relaxation. Biochem Biophys Res Commun 153: 1251–1256, 1988.

- Paolicchi A., Pezzini A., Saviozzi M., Piaggi S., Andreuccetti M., Chieli E., Malvaldi G. and Casini A. F. (1996) Localization of a GSH-dependent dehydroascorbate reductase in rat tissues and subcellular fractions. Archives of Biochemistry and Biophysics 333, 489±495.
- Parge, H. E., Hallewell, R. A. & Tainer, J. A. (1992) Atomic structures of wild-type and thermostable mutant recombinant human Cu,Zn superoxide dismutase. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89: 6109–6113.
- Park J. B. and Levine M. (1996) Puri®cation, cloning and expression of dehydroascorbic acid-reducing activity from human neutrophils. Biochemical Journal 315, 931±938.
- Park, E.M., Shigenaga, M.K., Degan, P., Korn, T.S., Kitzler, J.W., Wehr, C.M., Kolachana, P., Ames, B.N., 1992. Assay of excised oxidative DNA lesions: isolation of 8-oxoguanine and its nucleoside derivatives from biological fluids with a monoclonal antibody column. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89 (8), 3375–3379.
- Parkes, T.L., Elia, A.J., Dickinson, D., Hilliker, A.J., Phillips, J.P., and Boulianne, G.L. (1998). Extension of Drosophila lifespan by overexpression of human SOD1 in motorneurons. Nat. Genet. 19, 171–174.
- Parnetti, L., Bottiglieri, T., Lowenthal, D., 1997. Role of homocysteine in age-related vascular and non-vascular diseases. Aging 9 (4), 241–257.
- Parrinello S, Samper E, Krtolica A, Goldstein J, Melov S, and Campisi J. Oxygen sensitivity severely limits the replicative life span of murine cells. Nat Cell Biol. In press.
- Partridge L and Gems D. Mechanisms of ageing: public or private? Nat Rev Genet 3: 165-175, 2002
- Partridge L, Prowse N, and Pignatelli P. Another set of responses and correlated responses to selection on age at reproduction in Drosophila melanogaster. Proc R Soc Lond B Biol Sci 266: 255-261, 1999
- Partridge, L. 2001. Evolutionary theories of ageing applied to long-lived organisms. Exp Gerontol 36:641-650.
- Pasternack LB, Littlepage LE, Laude DA Jr., Appling DR. 13C NMR analysis of the use of alternative donors to the tetrahydrofolatedependent one-carbon pools in Saccharomyces cerevisiae. Arch Biochem Biophys 326:158–165, 1996.

- Pellegrini, N., Re, R., Yang, M., Rice-Evans, C., 1999. Screening of dietary carotenoids and carotenoidrich fruit extracts for antioxidant activities applying 2,20-azinobis-3-ethylenebenzothiazoline-6-sulfonic acid radical cation decolorization assay. Methods Enzymol. 299, 379–389.
- Penn ND., Purkins L., Kelleher J., Heatley RV., Mascie-Taylor BH., Belfield PW. The effect of dietary supplementation wiyh vitamin A. C and E on cell-mediated immune function in elderly long-stay patients: a randomized controlled trial. Age Ageing 1991, 20: 169-74
- Peterson, M.J., Hansen, C., Craig, S., 1992. Ultraviolet A irradiation stimulates collagenase production in cultured human fibroblasts. J. Invest. Dermatol. 99, 440–444.
- Petr Je¡zek ., Lydie Hlavat/a. Mitochondria in homeostasis of reactive oxygen species in cell, tissues, and organism The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2005, 37: 2478–2503
- Petropoulos, I., Mary, J., Perichon, M., Friguet, B., 2001. Rat peptide methionine sulphoxide reductase: cloning of the cDNA, and down-regulation of gene expression and enzyme activity during aging. Biochem. J. 355 (Pt 3), 819–825.
- Peus D, Pittelkow MR. Reactive oxygen species as mediators of UVB-induced mitogen-activated protein kinase activation in keratinocytes. Curr Probl Dermatol 2001; 29: 114-27
- Phaneuf Sharon, PhD. Evolutionary theories of aging. Bioch. Of Aging Lab.
- Phillips CL, Combs SB, Pinnell SR. Effects of ascorbic acid on proliferation and collagen synthesis in relation to the donor age of human dermal fibroblasts. J Invest Dermatol 1994;103:228
- Pietri S, Seguin JR, Darbigny P, et al. Ascorbyl freeradical—a noninvasive marker of oxidative stress in human open heart surgery. Free Radic Biol Med 1994;16:523–8.
- Pilato, R. S.; Stiefel, E. I. In Bioinorganic Catalysis, 2nd ed.; Reedijk, J., Bouwman, E., Eds.; Marcel Dekker: New York, 1999; pp 81-152.
- Piretti, M.V., Pagliuca, G., 1989. Systematic isolation and identification of membrane lipid oxidation products. Free Radic. Biol. Med. 7 (2), 219–221.
- Pirie, A., 1971. Formation of N0-formylkynurenine in proteins from lens and other sources by exposure to sunlight. Biochem. J. 125 (1), 203–208.

- Platt, D., Ruhl, W., 1972. An age dependent determination of lysosomal enzyme activities, as well as the measurements of the incorporation of 14-C-proline and 14-C-glucosamine in subcutaneously implanted polyether sponge. Gerontologia 18, 96–112.
- Podda M, Traber MG, Weber C, Yan LJ, Packer L. UV-irradiation depletes antioxidants and cause damage in a model of human skin, Free Rad Biol Med 1998 ; 24 : 55-6.
- Podda M, Weber C, Traber MG, Packer L. Simultaneous determination of tissue tocopherols, tocotrienols, ubiquinols, and ubiquinones. J Lipid Res 1996;37:893
- Podmore, I.D., Griffiths, H.R., Herbert, K.E., Mistry, N., Mistry, P., Lunec, J., 1998. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. Nature 392 (6676), 559.
- Pompella A, Cambiaggi C, Dominici S, Paolicchi A, Tongiani R, Comporti M. Single-cell investigation by laser scanning confocal microscopy of cytochemical alterations resulting from extracellular oxidant challenge. Histochem Cell Biol 1996; 105: 173-8
- Pompella, A., Cambiaggi, C., Dominici, S., Paolicchi, A., Tongiani, R., Comporti, M., 1996a. Single-cell investigation by laser scanning confocal microscopy of cytochemical alterations resulting from extracellular oxidant challenge. Histochem. Cell Biol. 105 (3), 173–178.
- Pompella, A., Comporti, M., 1991. The use of 3-hydroxy-2-naphthoic acid hydrazide and Fast Blue B for the histochemical detection of lipid peroxidation in animal tissues – a microphotometric study. Histochemistry 95 (3), 255–262.
- Pompella, A., Comporti, M., 1993. Imaging of oxidative stress at subcellular level by confocal laser scanning microscopy after fluorescent derivatization of cellular carbonyls. Am. J. Pathol. 142 (5), 1353–1357.
- Pompella, A., Maellaro, E., Casini, A.F., Comporti, M., 1987. Histochemical detection of lipid peroxidation in the liver of bromobenzene-poisoned mice. Am. J. Pathol. 129 (2), 295–301.
- Pompella, A., Paolicchi, A., Dominici, S., Comporti, M., Tongiani, R., 1996b. Selective colocalization of lipid peroxidation and protein thiol loss in chemically induced hepatic preneoplastic lesions: the role of gamma-glutamyltranspeptidase activity. Histochem. Cell Biol. 106 (3), 275–282.

- Popov, I., Lewin, G., 1999. Antioxidative homeostasis: characterization by means of chemiluminescent technique. Methods Enzymol. 300, 437–456.
- Porkkala-Sarataho, E., Salonen, J.T., Nyyssonen, K., Kaikkonen, J., Salonen, R., Ristonmaa, U., Diczfalusy, U., Brigelius-Flohe, R., Loft, S., Poulsen, H.E., 2000. Long-term effects of vitamin E, vitamin C, and combined supplementation on urinary 7-hydro-8-oxo-20-deoxyguanosine, serum cholesterol oxidation products, and oxidation resistance of lipids in nondepleted men. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 20 (9), 2087–2093.
- Poynter ME, Janssen-Heininger YM, Buder-Hoffmann S, TaatjesDJ, Mossman BT. Measurement of oxidant-induced signal transduction proteins using cell imaging. Free Radical Biol Med 1999; 27 : 1164-72
- Pratico, D., 1999. F(2)-isoprostanes: sensitive and specific non-invasive indices of lipid peroxidation in vivo. Atherosclerosis 147 (1), 1–10.
- Pratt S, Ioannides C. Mechanism of the protective action of N-acetylcysteine and methionine against paracetamol toxicity in the hamster. Arch Toxicol 1985;57:173-177.
- Promislow, D.E.L. (1993). On size and survival: progress and pitfalls in the allometry of life span. J. Gerontol. 48, B115–B123.
- Pryor, W.A., Castle, L., 1984. Chemical methods for the detection of lipid hydroperoxides. Methods Enzymol. 105, 293–299.
- Puca F.M., Genco S.,. Specchio L.M, Brancasi B., D'Ursi R., Prudenzano A., Miccoli A., Scarcia R.,. Martino R, Savarese M, Clinical pharmacodynamics of acetyl-l-carnitine in patients with Parkinson's disease, Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 10 (1990) 139–143.
- R. Komatsubara and T. Yoshizawa , Grating projection system for profiling with the aid of fringe scanning method. J. Soc. Precision Eng. (in Japanese) 55 (1989), pp. 85–90.
- R. Murphy, D.W.K. Cotton, A.L. Wright and S.S. Bleehen , Computer-assisted image analysis of skin surface replicas. Br. J. Dermatol. 124 (1991), pp. 571–575.
- Radicella, J.P., Dherin, C., Desmaze, C., Fox, M.S., Boiteux, S., 1997. Cloning and characterization of hOGG1, a human homolog of the OGG1 gene of Saccharomyces cerevisiae. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 (15), 8010–8015.

- Rahman, Q., Mahmood, N., Khan, S.G., Arif, J.M., Athar, M., 1997. Mechanism of asbestos-mediated DNA damage: role of heme and heme proteins. Environ. Health Perspect. 5, 1109–1112.
- Rao A.V. and Agarwal S. Role of antioxidant lycopene in cancer and heart disease. J Am Coll Nutr 2000; 19:563-9.
- Rao, A.K., Kaplan, R. & Sheth, S. (1998) Inherited thrombophilic states. Semin. Thromb. Hemost. 24, 3-12.
- Rao, B. N. Bioactive phytochemicals in Indian foods and their potential in health promotion and disease prevention. Asia Pac.J Clin Nutr. 12(1), 9-22. 2003.
- Rauha, J. P., Remes, S., Heinonen, M., Hopia, A., Kahkonen, M., Kujala, T., Pihlaja, K., Vuorela, H., and Vuorela, P. Antimicrobial effects of Finnish plant extracts containing flavonoids and other phenolic compounds. Int.J Food Microbiol. 56(1), 3-12. 5-25-2000.
- Ravanat, J.L., Guicherd, P., Tuce, Z., Cadet, J., 1999. Simultaneous determination of five oxidative DNA lesions in human urine. Chem. Res. Toxicol. 12 (9), 802–808.
- Re, R., Bramley, P. M., and Rice-Evans, C. Effects of food processing on flavonoids and lycopene status in a Mediterranean tomato variety. Free Radic.Res 36(7), 803-810. 2002.
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C., 1999. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. Free Radic. Biol. Med. 26 (9–10), 1231–1237.
- Read, J., Redwood, K.R., Jenkins, G., 1998. Dermal fibroblasts from sun-exposed areas generate greater levels of mechanical force in collagen gels than cells from sun-protected sites. J. Invest. Dermatol. 110, 536.
- Reaume, A.G., Elliott, J.L., Hoffman, H.M., Flood, D.G., Beal, M.F., Brown, R.H., Jr., et al. (1996). Motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase deficient mice develop normally but exhibit enhanced cell death. after axonal injury. Nat. Genet. 13, 43–47.
- Reaven PD., Herold DA., Barnett J., and Edelman S. Effects of vita-min E on susceptibility of low-density lipoprotein and low-density lipoprotein subfraction to oxidation and or protein glycation in NIDDM, Diabetes Care 18 (1995), pp. 807–816.

- Rebouche C.J., Carnitine function and requirements during the life cycle, FASEB J. 6 (1992) 3379–3386.
- Reddy, S., Halliwell, B., Jones, A.D., Longhurst, J.C., 1999. The use of phenylalanine to detect hydroxyl radical production in vivo: a cautionary note. Free Radic. Biol. Med. 27 (11–12), 1465.
- Reed, J. Cranberry flavonoids, atherosclerosis and cardiovascular health. Crit Rev Food Sci Nutr. 42(3 Suppl), 301-316. 2002.
- Reeve VE, Nishimura N, Bosnic M, et al. Dietary zinc, photoimmunosuppression and metallothionein (MT). In: Klaassen C, ed. Metallothionein IV . Verlag Basel, Switzerland: Birkhauser, 1999: 445–449.
- Refsum, H., Ueland, P.M., Nygard, O. & Vollset, S.E. (1998). Homocysteine and cardiovascular disease. Annu. Rev. Med. 49, 31-62.
- Reganold, J. P. Comparison of soil properties as influenced by organic and conventional farming systems. American Journal of Alternative Agriculture 3(4), 144-155. 2004.
- Reganold, J. P., Glover, J. D., Andrews, P. K., and Hinman, H. R. Sustainability of three apple production systems. Nature 410(6831), 926-930. 4-19-2001.
- Regnstrom J, Nilsson J, Tornvall P, et al. Susceptibility to low-density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. Lancet 1992;339:1183–6.
- Regoli, F., Winston, G.W., 1999. Quantification of total oxidant scavenging capacity of antioxidants for peroxynitrite, peroxyl radicals, and hydroxyl radicals. Toxicol. Appl. Pharmacol. 156 (2), 96–105.
- Rehman, A., Collis, C.S., Yang, M., Kelly, M., Diplock, A.T., Halliwell, B., Rice-Evans, C., 1998. The effects of iron and vitamin C co-supplementation on oxidative damage to DNA in healthy volunteers. Biochem. Biophys. Res. Commun. 246 (1), 293–298.
- Reilly, M., Delanty, N., Lawson, J.A., FitzGerald, G.A., 1996. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. Circulation 94 (1), 19–25.
- Reinke V. Functional exploration of the C. elegans genome using DNA microarrays. Nat Genet 32, Suppl: 541-546, 2002
- Ren H., Endo, H, and Hayashi, T. Antioxidative and antimutagenic activities and polyphenol content of pesticide-free and organically cultivated green vegetables

using water-soluble chitosan as a soil modifier and leaf surface spray. Journal of the Science of Food and Agriculture 81(15), 1426-1432. 10-15-2001.

- Retsky K.L.,. Chen K, Zeind J., Frei B., Inhibition of copperinduced LDL oxidation by Vitamin C is associated with decreased copper-binding to LDL and 2-oxo-histidine formation, Free Rad. Biol. Med. 26 (1999) 90–98.
- Retsky, K.L., Chen, K., Zeind, J., Frei, B., 1999. Inhibition of copper-induced LDL oxidation by vitamin C is associated with decreased copper-binding to LDL and 2-oxo-histidine formation. Free Radic. Biol. Med. 26 (1–2), 90–98.
- Reznick A.Z., Kagan V.E., Ramsey R., Tsuchiya M., Khwaja S., Serbinova E.A., Packer L., Antiradical effects in l-propionyl carnitine protection of the hearth against ischemia-reperfusion injury: the possible role of iron chelation, Arch. Biochem. Biophys. 296 (1992) 394–401.
- Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. Structure–antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. Free Radic Biol Med 1996;20:933–56.
- Riedl A, Shamsi Z, Anderton M. Differing features of proteins in membranes may result in antioxidant or prooxidant action: opposite eVects on lipid peroxidation of alcohol dehydrogenase and albumin in liposomal systems. Redox Rep 1996;2:35–40.
- Rieger MM, Pains M. Oxidative reactions in and on the skin: mechanism and prevention. Cosmetic Toiletries 1993 ; 108 :43-56
- Riely, C.A., Cohen, G., Lieberman, M., 1974. Ethane evolution: a new index of lipid peroxidation. Science 183 (121), 208–210.
- Rigo A, Stevanato R, Finazzi-Agro A, Rotilio G. An attempt to evaluate the rate of the Haber-Weiss reaction by using OH radical scavengers. FEBS Lett 1977; 80 : 130-2.
- Rimm EB, Katan MB, Ascerio A, et al. Relation between intake of flavonoids and risk of coronary heart disease in male health professionals. Ann InternMed 1996;125:384–9.
- Rissanen, T. H., Voutilainen, S., Virtanen, J. K., Venho, B., Vanharanta, M., Mursu, J., and Salonen, J. T. Low intake of fruits, berries and vegetables is associated with excess mortality in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study. J Nutr. 133(1), 199-204. 2003.

- Robak J, Gryglewski RJ. Flavonoids are scavengers of super-oxide anions. Biochem Pharmacol 1988 ; 37 : 837-41.
- Robert A. Jacob, Donald J. Jenden, Margaret A. Allman-Farinelli and Marian E. Swendseid. Folate Nutriture Alters Choline Status of Women and Men Fed Low Choline Diets. J. Nutr. 129: 712–717, 1999.
- Roberts RL, Aroda VR, Ank BJ. N-acetylcysteine enhances antibody-dependent cellular cytotoxicity in neutrophils and mononuclear cells from healthy adults and human immunodeficiency virus-infected patients. J Infect Dis 1995;172:1492-1502.
- Robinson, S., Bevan, R., Lunec, J., Griffiths, H., 1998. Chemiluminescence determination of hydroperoxides following radiolysis and photolysis of free amino acids. FEBS Lett. 430 (3), 297–300.
- Rodrigo, R. and Rivera, G. Renal damage mediated by oxidative stress: a hypothesis of protective effects of red wine. Free Radic.Biol Med 33(3), 409-422. 8-1-2002.
- Rodriguez, H., Jurado, J., Laval, J., Dizdaroglu, M., 2000. Comparison of the levels of 8-hydroxyguanine in DNA as measured by gas chromatography mass spectrometry following hydrolysis of DNA by Escherichia coli Fpg protein or formic acid. Nucleic Acids Res. (online) 28 (15), E75.
- Rohme, D. (1981). Evidence for a relationship between longevity of mammalian species and life spans of normal fibroblasts in vitro and erythrocytes in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78, 5009–5013.
- Rojas, C., Cadenas, S., Lopez-Torres, M., Perez-Campo, R., Barja, G., 1996. Increase in heart glutathione redox ratio and total antioxidant capacity and decrease in lipid peroxidation after vitamin E dietary supplementation in guinea pigs. Free Radic. Biol. Med. 21 (7), 907–915.
- Romero, C., Brenes, M., Yousfi , K., Garcia, P., Garcia, A., and Garrido, A. Effect of cultivar and processing method on the contents of polyphenols in table olives. J Agric Food Chem. 52(3), 479-484. 2-11-2004b.
- Rose M and Charlesworth B. A test of evolutionary theories of senescence. Nature 287: 141-142, 1980

- Rosenquist, T. A., D. O. Zharkov, AND A. P. Grollman. Cloning and characterization of a mammalian 8-oxoguanine DNA glycosylase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 7429–7434, 1997.
- Rothman S. Physiology of keratinization. Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol., 1954, 7(10): 1085-90.
- Rotondo, S. and de Gaetano, G. Protection from cardiovascular disease by wine and its derived products. Epidemiological evidence and biological mechanisms. World Rev Nutr.Diet. 87, 90-113. 2000.
- Rowe JW and Kahn RL. Human aging: usual and successful. Science 237: 143-149, 1987
- Rowe JW and Kahn RL. Successful aging. Aging (Milano) 10: 142-144, 1998
- Roxborough HE, Mercer C, McMaster D, et al. Plasma glutathione peroxidase activity is reduced in haemodialysis patients. Nephron 1999;81:278–83.
- Rudman, D., Feller, A.G., Nagraj, H.S., Gergans, G.A., Lalitha, P.Y., Goldberg, A.F., Schlenker, R.A., Cohn, L., Rudman, I.W., and Mattson, D.E. (1990). Effects of human growth hormone in men over 60 years old. N. Engl. J. Med. 323, 1–6.
- Russ Hille. The Mononuclear Molybdenum Enzymes. Chem. Rev., 96 (7), 2757 - 2816, 1996
- Rust, P., Eichler, I., Renner, S., Elmadfa, I., 1998. Effects of long-term oral beta-carotene supplementation on lipid peroxidation in patients with cystic fibrosis. Int. J. Vitam. Nutr. Res. 68 (2), 83–87.
- S. Blacher, N. Henrioulle, F. Brouers and A. Sarychev , Scaling properties of complex gray level images. Acta Stereol 16 (1997), pp. 19–29.
- S. Jasper, H. Hopermenn, G. Sauermann, U. Hoppe, R. Lunderstadt and J. Ennen , Rapid in vivo measurement of the topography of human skin by active image triangulation using a digital micromirror device. Skin Res. Technol. 5 (1999), pp. 195–207.
- Sacher GA. Evolutionary theory in gerontology. Perspect Biol Med 25: 339-353, 1982
- Said, H.M., Ortiz, A., Subramanian, V.S., Neufeld, E.J., Moyer, M.P. and Dudeja, P.K. Mechanism of thiamine uptake by human colonocytes: studies with

cultured colonic epithelial cell line NCM460. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2001, 281: G144–G150.

- Sakamoto A, Nishimura Y, Ono H, Sakura N. Betaine and homocysteine concentrations in foods. Pediatr Int 2002;44:409–13.
- Sakurai T and Tsuchiya S. Superoxide production from nonenzymatically glycated protein. FEBS Lett 236: 406–410, 1988.
- Salim AS. The permissive role of oxygen-derived free radicals in the development of colonic cancer in the rat. A new theory for carcinogenesis. Int J Cancer 53: 1031–1035, 1993.
- Salmon JK., Armstrong CA., Ansel JC., West. The skin as an immune organ. J. Med., 1994, 160(2): 146-52.
- Sanchez, A. C. G., Gil-Izquierdo, A., and Gil, M. I. Comparative study of six pear cultivars in terms of their phenolic and vitamin C contents and antioxidant capactiy. J Sci Food Agric 83(10), 995-1003. 7-2-2003.
- Sapolsky RM. Stress, the Aging Brain, and the Mechanisms of Neuron Death. Cambridge, MA: MIT Press, 1992.
- Sapolsky RM. Why Zebras Don't Get Ulcers: An Updated Guide to Stress, Stress-Related Diseases, and Coping. New York: Freeman, 1998.
- Sastre J, Pallardo FV, Vina J. Glutathione, oxidative stress and aging. Age 1996;19:129–39.
- Sauer, H. & Wilmanns, W. () Cobalamin dependent methionine synthesis and methyl-folate-trap in human vitamin B12 deficiency. British Journal of Haematology. 1977, 36: 189–198.
- Scalbert, A., Morand, C., Manach, C., and Remesy, C. Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health. Biomed.Pharmacother. 56(6), 276-282. 2002.
- Schacter, E., Williams, J.A., Stadtman, E.R., Levine, R.L., 1996. Determination of carbonyl groups in oxidised proteins. In: Punchard, A., Kelly, F.J. (Eds.), Free Radicals. A practical Approach. IRL Press, Oxford, pp. 159–170.
- Schaeffer, H.J., 1989. Gas chromatographic analysis of traces of light-hydrocarbons – a review of different systems in practise. J. High Resolut. Chromatogr. 12 (2), 69–81.

- Schalbreuter KU, Wood JM. Free radical reduction in the human epidermis. Free Rad Biol Med 1989 : 6 : 519-32.
- Schirmer R. H. and Krauth-Siegel R. (1989) Glutathione reductase. In Glutathione: Chemical, Biochemical and Medical Aspects, ed. D. Dolphin, O. Avramovic and R. Poulson, Part B, pp. 553±596. John Wiley & Sons.
- Schneider, E.L., Mitsui, Y., 1976. The relationship between in vitro cellular ageing and in vivo human age. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73, 3584–3588.
- Schoor WF., Papa CM. Epidermololytic hyperkeratosis. Effect of tretinoin therapy on the clinical course and the basic defects in the stratum corneum. Arch. Dermatol., 1973, 107(4); 556-62.
- Schramm, D. D., Karim, M., Schrader, H. R., Holt, R. R., Cardetti, M., and Keen, C. L. Honey with high levels of antioxidants can provide protection to healthy human subjects. J Agric Food Chem. 51(6), 1732-1735. 3-12-2003.
- Schreck R, Albermann K, Baeuerle PA. Nuclear factor kappa B: an oxidative stress-responsive transcription factor of eukaryotic cells. Free Radical Res Commun 1992; 17: 221-37
- Schulz, V.P., Zakian, V.A., Ogburn, C.E., McKay, J., Jarzebowicz, A.A., Edland, S.D., and Martin, G.M. (1996). Accelerated loss of telomeric repeats may not explain accelerated replicative decline of Werner syndrome cells. Hum. Genet. 97, 750–754.
- Sciacco, M., Bonilla, E., Schon, E.A., DiMauro, S., and Moraes, C.T. (1994). Distribution of wild-type and common deletion forms of mtDNA in normal and respiration-deficient muscle fibers from patients with mitochondrial myopathy. Hum. Mol. Genet. 3, 13–19.
- Scott, J.M. (2000) Homocysteine and cardiovascular risk. Am. J. Clin. Nutr. 72, 333-334.
- Scott, J.M. Folate and vitamin B12. Proceedings of the Nutrition Society. 1999, 58: 441–448.
- Scott, J.M., Weir, D.G., Molloy, A., McPartlin, J., Daly, L. & Kirke, P. (1994) Folic acid metabolism and mechanisms of neural tube defects. Ciba Found. Symp. 181, 161-179.
- Selye H. The Stress of Life. New York: McGraw-Hill, 1976.

- Serafini M, Ghiselli A, Ferro-Luzzi A. In vivo antioxidant eVect of green and black tea in man. Eur J Clin Nutr 1996; 50:28–32.
- Sesadri, T., Campisi, J., 1990. Repression of c-fos transcription and an altered genetic program in senescent human fibroblasts. Science 247, 205–209.
- 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.
- Sgro CM and Partridge L. A delayed wave of death from reproduction in Drosophila. Science 286: 2521-2524, 1999
- Shaheen, S. O., Sterne, J. A., Thompson, R. L., Songhurst, C. E., Margetts, B. M., and Burney, P. G. Dietary antioxidants and asthma in adults: population-based case-control study. Am.J Respir.Crit Care Med 164(10 Pt 1), 1823-1828. 11-15-2001.
- Shane B. Folylpolyglutamate synthesis and role in the regulation of one-carbon metabolism. Vitam Horm 45:263–335, 1989.
- Shangari, N., Bruce, W.R., Poon, R. and O_Brien, P.J. Toxicity of glyoxals – role of oxidative stress, metabolic detoxification and thiamine de.ciency. Biochem. Soc. Trans., 2003, 31: 1390– 1393.
- Shapiro HM. Balance in the body: an approach to quantitation J Surg Res 1972 ; 3: 138-59.
- Sheehy, M., 2002. A flow-cytometric method for quantification of neurolipofuscin and comparison with existing histological and biochemical approaches. Arch. Gerontol. Geriat.
- Sherr CJ and DePinho RA. Cellular senescence: mitotic clock or culture shock? Cell 102: 407-410, 2000
- Shi HL, Noguchi N, Niki E. Comparative study on dynamics of antioxidative action of alpha-tocopheryl hydroquinone, ubiquinol, and alpha-tocopherol, against lipid peroxidation. Free Radic Biol Med 1999;27:334–46.
- Shigenaga MK. Ames BN. Assavs for 8-hvdroxv-2'-deoxyguanosine: a biomarker of in vivo oxidative DNA damage. Free Rad Biol Med 1991; 10 : 21 l-6.
- Shigenaga, M.K., 1999. Quantitation of protein-bound 3-nitrotyrosine by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. Methods Enzymol. 301, 27–40.

- Shigenaga, M.K., Gimeno, C.J., Ames, B.N., 1989. Urinary 8-hydroxy-20-deoxyguanosine as a biological marker of in vivo oxidative DNA damage. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86 (24), 9697–9701.
- Shimizu N., Kobayashi K. and Hayashi K. (1984) The reaction of superoxide radical with catalase. Journal of Biological Chemistry 259, 4414±4418.
- **Shimizu S, Eguchi Y, Kosaka H, Kamiike W, Matsuda H, Tsujimoto Y. Prevention of hypoxia-induced cell death by Bcl-2 and Bcl-XL. Nature 1995;374:811-813.**
- Shindo Y, Witt E, Han D, Epstein W, Packer L. Enzymatic and non-enzymatic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. J Invest Dermatol 1994; 102:122
- Shindo Y, Witt E, Han D, Packer L. Dose-response effects of acute ultraviolet irradiation on antioxidants and molecular markers of oxidation in murine epidermis and dermis. J Invest Dermatol 1994;102:470
- Shindo Y, Witt E, Packer L. Antioxidant defense mechanisms in murine epidermis and dermis and their response to ultraviolet light. J Invest Dermatol 1993 ; 100 : 260-5.
- Shock NW. Age changes in physiological functions in the total animal: the role of tissue loss. In: The Biology Of Aging: A Symposium (3rd ed.), edited by Strehler BL, Ebert JD, and Shock NW. Washington, DC: Am. Inst. Biol. Sci., 1960.
- Shoskes, D. A., Zeitlin, S. I., Shahed, A., and Rajfer, J. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. Urology 54(6), 960-963. 1999.
- Shrader, M., & Fahimi, H. D. (2004). Mammalian peroxisomes and reactive oxygen species. Histochemistry and Cell Biology, 122, 383–393.
- Sies H. Glutathione and its role in cellular functions. Free Radic Biol Med 1999, 27:916
- Sigel, A., Sigel, H., Eds. Metal Ions in Biological Systems; Marcel Dekker: New York, 2002; Vol. 39.
- Sinclair HM. Essential fatty acids and the skin. Br. Med. Bull., 1958, 14(3): 258-62.

- Sinclair, A.J., Girling, A.J., Gray, L., Le Guen, C., Lunec, J., Barnett, A.H., 1991. Disturbed handling of ascorbic acid in diabetic patients with and without microangiopathy during high dose ascorbate supplementation. Diabetologia 34 (3), 171–175.
- Sinet P. M. and Garber P. (1981) Inactivation of the human copper-zinc superoxide dismutase during exposure to the superoxide radical and hydrogen peroxide Archives of Biochemistry and Biophysics 212, 411±416.
- Singh R.B.,. Niaz M.A, Agarwal P., Beegun R., Rastogi S.S., Sachan D.S., A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of l-carnitine in suspected acute myocardial infarction, Post-grad. Med. J. 72 (1996) 45–50.
- Singh, J. D.L. Carlisle, D.E. Pritchard, Patierno S.R. Chromium-induced genotoxicity and apoptosis: relationship to chromium carcinogenesis (Review), Oncol. Rep. 5 (1998) 1307–1318.
- Singh, R., Blattler, W.A., Collinson, A.R., 1993. An amplified assay for thiols based on reactivation of papain. Anal. Biochem. 213 (1), 49–56.
- Slater AFG, Stefan C, Nobel I, Van den Dobbelsteen DJ, Orrenius S. Intracellular redox changes during apoptosis. Cell Death Differ 1996;3:57-62.
- Slupska, M. M., C. Baikalov, W. M. Luther, J. H. Chiang, Y. F. Wei, and J. H. Miller. Cloning and sequencing a human homolog (hMYH) of the Escherichia coli mutY gene whose function is required for the repair of oxidative DNA damage. J. Bacteriol. 178: 3885–3892, 1996.
- Smith e., Everett MA. Keratinization: A review. J. Okla. State Med. Assoc., 1962, 55: 459-62.
- Smith, M.A., Perry, G., Richey, P.L., Sayre, L.M., Anderson, V.E., Beal, M.F., Kowall, N., 1996. Oxidative damage in Alzheimer's. Nature 382 (6587), 120–121.
- Smulders, Y. M D., Smith E. C., Kok R. M., Teerlink T.D., Swinkels W.C., Stehouwer D. A. and Jakobs C. Cellular folate vitamer distribution during and after correction of vitamin B12 deficiency: a case for the methylfolate trap. British Journal of Haematology. 2005, 132: 623–629.
- Sohal RS, Allen RG. Oxidative stress as causal factor in differentiation and aging: a unifying hypothesis. Exp Gerontol 1990 ; 25 : 499-522.

- Sohal, R. S. Metabolic rate and life span. In: Cellular Aging: Concepts and Mechanisms, edited by R. Witler. Basel: Karger, 1976, p. 25-40
- Sohal, R.S., Allan, R.G., 1990. Oxidative stress as a causal factor in differentiation and ageing: a unifying hypothesis. Exp. Gerontol. 25, 499–522.
- Sohal, R.S., Ku, H.H., Agarwal, S., Forster, M.J., and Lal, H. (1994). Oxidative damage, , mitochondrial oxidant generation and antioxidant defenses during aging and in response to food restriction in the mouse. Mech. Ageing Dev. 74, 121–133.
- Sohal, R.S., Weindruch, R., 1996. Oxidative stress, caloric restriction and ageing. Science 273, 59–63.
- Sokol RJ. Vitamin E deficiency and neurologic disease. Annu Rev Nutr 1988;8:351–73.
- Sosulski, F. W., Minja, L. A., and Christensen, D. A. Trypsin inhibitors and nutritive value in cereals. Plant Foods Hum.Nutr. 38(1), 23-34. 1988.
- Srigiridhar, K., Nair, K.M., 2000. Supplementation with alpha-tocopherol or a combination of alphatocopherol and ascorbic acid protects the gastrointestinal tract of iron-deficient rats against ironinduced oxidative damage during iron repletion. Br. J. Nutr. 84 (2), 165–173.
- Stabler, S.P., Allen, R.H., Savage, D.G., & Lindenbaum, J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. Blood. 1990, 76: 871–881.
- Stadtman ER. Protein oxidation and aging. Science 1990; 257 : 1220-4.
- Stadtman, E. R., and C. N. Oliver. Metal-catalyzed oxidation of proteins. Physiological consequences. J. Biol. Chem. 266: 2005– 2008, 1991.
- Stadtman, E.R., 1993. Oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins by radiolysis and by metal-catalyzed reactions. Annu. Rev. Biochem. 62, 797–821.
- Stadtman, E.R., Berlett, B.S., 1991. Fenton chemistry. Amino acid oxidation. J. Biol. Chem. 266 (26), 17201–17211.
- Stahl W., Heinrich U., Wiseman S., Eichler O., Sies H. and Tronnier H. Dietary tomato paste protects against ultraviolet light-induced erythema in humans. Journal of Nutrition 2001; 131:1449-51.

- Stahl W.and Sies H. Protection against solar radiation—protective properties of antioxidants. In: P.U. Giacomoni, Editor, Sun Protection in Man, Elsevier Science BV (2001), pp. 561–572.
- Stamler JS, Single D, and Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. Science 258: 1898–1902, 1992.
- Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, and Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. N Engl J Med 328: 1444–1449, 1993.
- Stampfer MS., Hennekens CH., Manson JE., Colditz GA., Rosner B., and Willet WC. Vitamin consumption and the risk of coronary disease in women, N Engl J Med 328 (1993), pp. 1444–1449.
- Starke-Reed, P. E., and C. N. Oliver. Protein oxidation and proteolysis during aging and oxidative stress. Arch. Biochem. Bio- phys. 275: 559–567, 1989.
- Steenge GR, Verhoef P, Katan MB. Betaine supplementation lowers plasma homocysteine in healthy men and women. J Nutr 2003;133: 1291–5.
- Stein JH, Keevil JG, Wiebe DA, et al. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. Circulation 1999;100:1050–5.
- Stein, B., Rahmsdorf, H.J., Steffen, A., Litfin, M., Herrlich, P., 1989. UV-induced DNA damage is an intermediate step in UV-induced expression of human immunodeficiency virus type 1, collagenase, c-fos and metallothionein. Mol. Cell. Biol. 9, 5169–5181.
- Steinbeck MJ, Khan Au, and Karnovsky MJ. Extracellular production of singlet oxygen by stimulated macrophages quantified using 9,10-diphenylanthracene and perylene in a polystyrene film. J Biol Chem 268: 15649–15654, 1993.
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, and Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 320: 915–920, 1989.
- Steinberg, D., Parthasarathy, S., Carew, T.E., Khoo, J.C., Witztum, J.L., 1989. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N. Engl. J. Med. 320 (14), 915–924.

- Stocker R, Frei B. Endogenous antioxidant defences in human blood plasma. In: Rice-Evans C, ed. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. London: Academic Press, 1991:213–43.
- Stohs SJ, Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. Free Radic Biol Med 1995;18:321–36.
- Stohs SJ. The role of free radicals in toxicity and disease. J Basic Clin Physiol Pharmacol 1995 ; 6 : 205-28.
- St-Pierre, J., Buckingham, J. A., Roebuck, S. J., & Brand, M. D. Topology of superoxide production from different sites in the mitochondrial electron transport chain. Journal of Biological Chemistry. 2002, 277: 44784–44790.
- Strain J.J., Dowey L., Ward M., Pentieva K. and McNulty H. B-vitamins, homocysteine metabolism and CVD. Nutrition Society. 2004, 63: 597–603
- Strehler, B.L. (1986). Genetic instability as the primary cause of human aging. Exp. Gerontol. 21, 283–319.
- Stryer L. 1995. Biochemistry. 4th edn, pp. 559±580. W. H. Freeman & Co, New York. Kehrer J. P. and Lund L. (1994) Cellular reducing equivalents and oxidative stress. Free Radical Biology and Medicine 17, 65±74.
- Stuart AS Crai. Betaine in human nutrition. Am J Clin Nutr 2004;80:539–49.
- Su MJ., Bikle DD., Mancianti ML & Pillai S. 1,25-DDlhydroxyvitamin D3 potentiates thw keratinocyte response to calcium. J. Biol. Chem., 1994, 269: 14723-14729.
- Sugiyama K, Akai H, Muramatsu K. Effects of methionine and related compounds on plasma cholesterol level in rats fed a high cholesterol diet. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 1986;32:537–49.
- Suh J, Zhu BZ, Frei B. Anti- and pro-oxidant eVects of ascorbate on iron-mediated oxidative damage to bovine serum albumin. Free Radic Biol Med 1999;27:305s1.
- Suh YA, Arnold RS, Lassegue B, Shi J, Xu X, Sorescu D, Chung AB, Griendling KK, and Lambeth JD. Cell transformation by the superoxide- generating oxidase Mox1. Nature 401: 79–82, 1999.
- Sun, A. Y., Simonyi, A., and Sun, G. Y. The “French Paradox” and beyond: neuroprotective effects of polyphenols. Free Radic.Biol Med 32(4), 314-318. 2-15-2002.

- Sundaresan M, Zu-Xi Y, Ferrans VJ, Irani K, and Finkel T. Requirement for generation of H2O2 for platelet-derived growth factor signal transduction. Science 270: 296–299, 1995.
- Sundelin, S.P., Nilsson, S.E., 2001. Lipofuscin-formation in retinal pigment epithelial cells is reduced by antioxidants. Free Radic. Biol. Med. 31 (2), 217–225.
- Suzuki S, Yoshiokn N. Isskiki N, Hamanaka H. Mivuchi Y. Involvement of reactive oxygen species in post-ischemic flap necrosis and its prevention by antioxidants. Br J Past Sur 1991 ; 44 : 130-4.
- Suzuki, J., Inoue, Y., Suzuki, S., 1995. Changes in the urinary excretion level of 8-hydroxyguanine by exposure to reactive oxygen-generating substances. Free Radic. Biol. Med. 18 (3), 431–436.
- Swann IL, Kendra JR. Anaemia, vitamin E deficiency and failure to thrive in an infant. Clin Lab Haematol 1998;20:61–3.
- Syuichi Akazaki, Genji Imokawa. Mechanical methods for evaluating skin surface architecture in relation to wrinkling. Journal of Dermatological Science 27 Suppl. 1 (2001) S5–S10
- Szatrowski TP and Nathan CE. Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells. Cancer Res 51: 794–798, 1991.
- Szilard, L. (1959). On the nature of the aging process. Proc. Natl.Acad. Sci. USA 45, 30–45.
- Szweda, L. I., K. Uchida, L. Tsai, and E. R. Stadtman. Inactivation of glucose-6-phosphate dehydrogenase by 4-hydroxy-2-nonenal. Selective modification of an active-site lysine. J. Biol. Chem. 268: 3342–3347, 1993.
- T. R. Hata, T.A. Scholz, I. V. Ermakov, R.W. Mc Clane, F. Khachik, W. Gellermann, and L. K. Pershing, J. Invest. Dermat. 115, 441 (2000)
- T. W. M. Boileau, A.C. Moore, and J. W. Erdman, Jr., in Antioxidant Status, Diet, Nutrition, and Health, A. M. Papas, ed. (CRC Press, Boca Raton, Fla., 1999), p. 144
- Tadolini B, Pintus G, Pinna GG, Bennardini F, Franconi F. Effects of taurine and hypotaurine on lipid peroxidation. Biochem Biophys Res Commun 1995 ; 213 : 820 -6.

- **Takahashi K, Cohen HJ. Selenium-dependent glutathione peroxidase protein and activity: immunological investigations on cellular and plasma enzymes. Blood 1986;68:640–6.**
- Takahashi T, Okamoto T, Mori K, Sayo H, Kishi T. Distribution of ubiquinone and ubiquinol homologues in rat tissues and subcellular fractions. Lipids 1993; 28:803
- Takahashi, M., Okamiya, H., Furukawa, F., Toyoda, K., Sato, H., Imaida, K. and Hayashi, Y. Efects of glyoxal and methylglyoxal administration on gastric carcinogenesis in Wistar rats after initiation with N-methyl-N0-nitro-N nitrosoguanidine. Carcinogenesis 1989, 10: 1925–1927.
- Takashi Iyanagi. Structure and function of NADPH-cytochrome P450 reductase and nitric oxide synthase reductase domain. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2005, 338: 520–528.
- Takeoka, G. R., Dao, L., Flessa, S., Gillespie, D. M., Jewell, W. T., Huebner, B., Bertow, D., and Ebeler, S. E. Processing effects on lycopene content and antioxidant activity of tomatoes. J Agric Food Chem. 49(8), 3713-3717. 2001.
- Tanaka, M., Sotomatsu, A., Kanai, H., Hirai, S., 1992. Combined histochemical and biochemical demonstration of nigral vulnerability to lipid peroxidation induced by DOPA and iron. Neurosci. Lett. 140 (1), 42–46.
- **Tanaka, T., Hosoi, F., Yamaguchi-Iwai, Y., Nakamura, H., Masutani, H., Ueda, S., et al. (2002). Thioredoxin-2 (TRX-2) is an essential gene regulating mitochondria-dependent apoptosis. EMBO Journal, 21, 1695–1703.**
- Tanaka, T., Nakamura, H., Nishiyama, A., Hosoi, F., Masutani, H., Wada, H., et al. (2001). Redox regulation by thioredoxin superfamily; protection against oxidative stress and aging. Free Radical Research, 33, 851–855.
- Tappel, A. L. Lipid peroxidation and fluorescent molecular damage to membranes. In: Pathobiology of Cell Membranes, edited by B. F. Trump and A. U. Arstila. New York: Academic, 1975, p. 145–170
- Tatar M, Bartke A, and Antebi A. The endocrine regulation of aging by insulin-like signals. Science 299: 1346-1351, 2003

- Teodoro Bottiglieri. Homocysteine and folate metabolism in depression. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 29 (2005) 1103 – 1112
- ter Steege, J.C., Koster-Kamphuis, L., Straaten, E.A., Forget, P.P., Buurman, W.A., 1998. Nitrotyrosine in plasma of celiac disease patients as detected by a new sandwich ELISA. Free Radic. Biol. Med. 25 (8), 953–963.
- Terao, J., Matsushita, S., 1987. Application of HPLC for the determination of phospholipids hydroperoxides in food and biological systems. Free Radic. Biol. Med. 3 (5), 345–347.
- Terland O, Flatmark T, Tangeras A, Gronberg M (1997) Dopamine oxidation generates an oxidative stress mediated by dopamine semiquinone and unrelated to reactive oxygen species. J Mol Cell Cardiol 29: 1731–1738
- Tesoriere L, Bonjiorno A, Pintaudi AM, Danna R, Darpa D and Livrea MA, Synergistic interactions between vitamin A and vitamin E against lipid peroxidation in phosphatidylcholine liposomes, Arch Biochem Biophys 1 (1996), pp. 57–63.
- Thomas SR, Neuzil J, Stocker R. Cosupplementation with coenzyme Q prevents the prooxidant eVect of alphatocopherol and increases the resistance of LDL to transition metal-dependent oxidation initiation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996;16:687–96.
- Thompson, H.J., Heimendinger, J., Haegele, A., Sedlacek, S.M., Gillette, C., O'Neill, C., Wolfe, P., Conry, C., 1999. Effect of increased vegetable and fruit consumption on markers of oxidative cellular damage. Carcinogenesis 20 (12), 2261–2266.
- Thompson, S., Smith, M.T., 1985. Measurement of the diene conjugated form of linoleic acid in plasma by high performance liquid chromatography: A questionable non-invasive assay of free radical activity? Chem. Biol. Interact. 55 (3), 357–366.
- Thornalley, P.J., Jahan, I. and Ng, R. Suppression of the accumulation of triosephosphates and increased formation of methylglyoxal in human red blood cells during hyperglycaemia by thiamine in vitro. J. Biochem. (Tokyo). 2001, 129: 543–549.
- Thwaite EG. The numerical interpretation of topography. Wear 1978: 51: 253–267.

- Tice, R.R., Agurell, E., Anderson, D., Burlinson, B., Hartmann, A., Kobayashi, H., Miyamae, Y., Rojas, E., Ryu, J.C., Sasaki, Y.F., 2000. Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. Environ. Mol. Mutagen. 35 (3), 206–221.
- Timiras P. Neuroendocrine models regulating lifespan. In: Development, Maturation and Senescence of Neuroendocrine Systems: A Comparative Approach, edited by Schreibman MP and Scanes CG. San Diego, CA: Academic, 1989.
- Timiras PS. Biological perspectives on aging. Am Sci 66: 605-613, 1978
- Timiras PS. Physiological Basis of Aging and Geriatrics (3rd ed.), edited by Timiras PS. Boca Raton, FL: CRC, 2003.
- Tissenbaum, H.A., and Ruvkun, G. (1998). An insulin-like signalling pathway affects both longevity and reproduction in Caenorhabditis elegans. Genetics 148, 703–717.
- Togashi H., Shinzawa H., Matsuo T., Takeda Y., Takahashi T., Aoyama M., Oikawa M., Kmada H. Analysis of hepatic oxidative stress status by electron spin resonance spectroscopy and imaging. Free radical Biol Med 2000; 28: 846-53.
- Torres-Rota JF, Lecoeur H, Amatore C, Gougeon ML. The early intracellular production of a reactive oxygen intermediate mediates apoptosis in dexamethasone-treated thymocytes. Cell Death Differ 1995;2:309-319.
- Toussaint, O., Houbion, A., Remacle, J., 1992. Ageing as a multi-step process characterised by a lowering of entropy production leading the cell to a sequence of defined stages. II. Testing some predictions on ageing human fibroblasts in culture. Mech. Age. Dev. 65, 65–83.
- Touyz RM (2000) Oxidative stress and vascular damage in hypertension. Curr Hypertens Rep 2: 98–105
- Toyokuni, S., Okada, S., Hamazaki, S., Minamiyama, Y., Yamada, Y., Liang, P., Fukunaga, Y., Midorikawa, O., 1990. Combined histochemical and biochemical analysis of sex hormone dependence of ferric nitrilotriacetate-induced renal lipid peroxidation in ddY mice. Cancer Res. 50 (17), 5574–5580.
- Toyokuni, S., Tanaka, T., Hattori, Y., Nishiyama, Y., Yoshida, A., Uchida, K., Hiai, H., Ochi, H., Osawa, T., 1997. Quantitative immunohistochemical

determination of 8-hydroxy-20-deoxyguanosine by a monoclonal antibody N45.1: its application to ferric nitrilotriacetate-induced renal carcinogenesis model. Lab. Invest. 76 (3), 365–374.

- Truscott T.G. Beta-carotene and disease: a suggested pro-oxidant and anti-oxidant mechanism and speculations concerning its role in cigarette smoking. J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 35 (1996), pp. 233–235.
- Truscott T.G. The photophysics and photochemistry of the carotenoids. J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 6 (1990), pp. 359–371.
- Tsimikas, S., Shortal, B.P., Witztum, J.L., Palinski, W., 2000. In vivo uptake of radiolabeled MDA2, an oxidation-specific monoclonal antibody, provides an accurate measure of atherosclerotic lesions rich in oxidized LDL and is highly sensitive to their regression. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 20 (3), 689–697.
- Tubaro, F., Ghiselli, A., Rapuzzi, P., Maiorino, M., Ursini, F., 1998. Analysis of plasma antioxidant capacity by competition kinetics. Free Radic. Biol. Med. 24 (7–8), 1228–1234.
- Tunney, J. M.; McMaster, J.; Garner, C. D. In ComprehensiVe Coordination Chemistry II; McCleverty, J. A., Meyer, T. J., Eds.; Elsevier Pergamon: Amsterdam, 2004; Vol. 8, Chapter 8.18, pp 459-477.
- Turpin P. A double blind study of the effectiveness of Beaufor betaine citrate ampules in the treatment of type IV hyperlipidemias. Sem Hop 1985;61:2420–34.
- Tyssandier, V., Feillet-Coudray, C., Caris-Veyrat, C., Guilland, J. C., Coudray, C., Bureau, S., Reich, M., Amiot-Carlin, M. J., Bouteloup-Demange, C., Boirie, Y., and Borel, P. Effect of tomato product consumption on the plasma status of antioxidant microconstituents and on the plasma total antioxidant capacity in healthy subjects. J Am Coll.Nutr. 23(2), 148-156. 2004.
- Udelsman R, Blake MJ, Stagg CA, Li DG, Putney DJ, and Holbrook NJ. Vascular heat shock protein expression in response to stress. Endocrine and autonomic regulation of this age-dependent response. J Clin Invest 91: 465-473, 1993
- Uitto, J., 1979. Biochemisty of the elastic fibres in normal connective tissues and its alterations in disease. J. Invest. Dermatol. 72, 1–10.
- Uitto, J., Brown, D.B., Gasparro, F.P., Bernstein, E.F., 1997. Molecular aspects of photoageing. Eur. J. Dermatol. 7, 210–214.

- Uitto, J., Fazio, M.J., Olsen, D.R., 1989. Molecular mechanisms of cutaneous ageing: age associated connective tissue alterations in the dermis. J. Am. Acad. Dermatol. 21, 614–622.
- Upritchard, J.E., Sutherland, W.H., Mann, J.I., 2000. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. Diabetes Care 23 (6), 733–738.
- Urano S, Inomori Y, Sugawara T, et al. Vitamin-E inhibition of retinol-induced hemolysis and membranestabilizing behavior. J Biol Chem 1992;267:18365–70.
- Valko M., Morris H., Cronin M.T.D. Metals, toxicity and oxidative stress, Curr. Med. Chem. 12 (2005) 1161–1208.
- Valko M., Rhodes C.J. Moncola B, J., Izakovic M.. Mazura A, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chemico-Biological Interactions. 2006, 1-40
- Valkonen, M., Kuusi, T., 1997. Spectrophotometric assay for total peroxyl radical-trapping antioxidant potential in human serum. J. Lipid Res. 38 (4), 823–833.
- Valladean J., Saeland S. Cutaneous dndritic cells. Semm. Immunol., 2005, 17(4): 273-83.
- Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. Physiol Rev 1993; 73 : 79–118.
- Van DAM PS, Van Asbeck BS, Erkelens DW, Marx JJM, Gispen WH, and Bravenboer B. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complication. Diabetes Metab Rev 11: 181–192, 1995.
- Van den Berg, J.J., Winterbourn, C.C., Kuypers, F.A., 1993. Hypochlorous acid-mediated modification of cholesterol and phospholipid: analysis of reaction products by gas chromatography-mass spectrometry. J. Lipid Res. 34 (11), 2005–2012.
- Van den Berg, R., Haenen, G.R.M.M, van Den, B.H., Bast, A., 1999. Applicabillity of an improved Trolox equivalent antioxidant assay for evaluation of antioxidant capacity measurements of mixtures. Food Chemistry 66, 511–517.

- van der Sluis, A. A., Dekker, M., Skrede, G., and Jongen, W. M. Activity and concentration of polyphenolic antioxidants in apple juice. 2. Effect of novel production methods. J Agric Food Chem. 52(10), 2840-2848. 5-19-2004.
- van Overveld, F.W., Haenen, G.R., Rhemrev, J., Vermeiden, J.P., Bast, A., 2000. Tyrosine as important contributor to the antioxidant capacity of seminal plasma. Chem. Biol. Interact. 127 (2), 151–161.
- Vander Jagt, D.L., Robinson, B., Taylor, K.K. and Hunsaker, L.A. Reduction of trioses by NADPH-dependent aldoketo reductases. Aldose reductase, methylglyoxal, and diabetic complications. J. Biol. Chem. 1992, 267: 4364–4369.
- Vanella A., Russo A., Acquaviva R., Campisi A., Di Giacomo C., Sorrenti V.,. Barcellona M.L, l-Propionyl-carnitine as superoxide scavenger, antioxidant, and clevage protector, Cell Biol. Toxicol. 16 (2000) 99–104.
- Vanfleteren, J.R., and De Vreese, A. (1996). Rate of aerobic metabolism and superoxide production rate potential in the nematode Caenorhabditis elegans. J. Exp. Zool. 274, 93–100.
- Varani, J., Fisher, G.J., Kang, S., Voorhees, J., 1998. Molecular mechanisms of intrinsic skin ageing and retinoid induced repair and reversal. J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.3, 57–60.
- Varani, J., Spearman, D., Perone, P., Fligiel, S.E., Datta, S.C., Wang, Z.Q., Shao, S., Fisher, G.J., Voorhees, J.J., 2001. Inhibition of type I procollagen synthesis by damaged collagen in photoaged skin and by collagenase-degraded collagen in vitro. Am. J. Pathol. 158, 931–942.
- Vaziri, H., and Benchimol, S. (1998). Reconstitution of telomerase activity in normal human cells leads to elongation of telomeres and extended replicative life span. Curr. Biol. 26, 279–282.
- Veis, D.J., Sorenson, C.M., Shutter, J.R., and Korsmeyer, S.J. (1993). bcl-2-deficient mice demonstrate fulminant lymphoid apoptosis, polycystic kineys and hypopigmented hair. Cell 75, 229–240.
- Venditti, P., DiMeo, S., de Martino, R.P., Leo, T., 1995. Determination by enhanced luminescence technique of liver antioxidant capacity. Arch. Physiol. Biochem. 103 (4), 484–491.

- Vercellotti, G. M. A balanced budget—evaluating the iron economy. Clin. Chem. 42: 657, 1996.
- Vescovo G., Ravara B., Sandri M., Angelini A., Della M., Barbera, Dona, M., Peluso G., Calvani M., Mosconi L., Dalla Libera L., l-Carnitine: a potential treatment for blocking apoptosis and preventing skeletal muscle myopathy in hearth failure, Am. J. Physiol. Cell Physiol. 283 (2002) 802–810.
- Vidal-Valverde, C., Frias, J., Hernandex, A., Martin-Alvarez, P. J., Sierra, I., Rodriguez, C., Balzquez, I., and Vicente, G. Assessment of nutritional compounds and antinutritional factors in pea (Pisum sativum) seeds. J Sci Food Agric 83(4), 298-306. 2-11-2003.
- Virmani A., Binienda Z., Role of carnitine esters in brain neuropathology, Mol. Aspects Med. 25 (2004) 533–549.
- Visioli, F., Galli, C., 1997. Evaluation of antioxidant capacity by chemiluminescence. Anal. Biochem. 249 (2), 244–246.
- Wachter KW and Finch CE. Between Zeus and the Salmon. Washington, DC: National Academy Press, 1997.
- Wade, C.R., van Rij, A.M., 1985. In vivo lipid peroxidation in man as measured by the respiratory excretion of ethane, pentane, and other low-molecular-weight hydrocarbons. Anal. Biochem. 150 (1), 1–7.
- Wagener, F.A.D.T.G., Feldman, E., de Witte, T., Abraham, N.G., 1997. Heme induces the expression of adhesion molecules ICAM-1: VCAM-1 and E-selectin in vascular endothelial cells. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 216, 456–463.
- Wagner PD, Mathieu-Costello O, Bebout DE, et al. Protection against pulmonary O2 toxicity by N-acetylcysteine. Eur Respir J 1989;2:116-126.
- Wallace, D.C., Brown, M.D., Melov, S., Graham, B., and Lott, M. (1998). Mitochondrial biology, degenerative diseases and aging. Biofactors 7, 187–190.
- Wander, R.C., Du, S.H., 2000. Oxidation of plasma proteins is not increased after supplementation with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. Am. J. Clin. Nutr. 72 (3), 731–737.
- Wang M., Roberts D.L., Paschke R., Shea T.M., Masters B.S.S., Kim J.-J.P., Three-dimensional structure of NADPH-cytochrome P450 reductase: prototype for FMN- and FAD-containing enzymes, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997, 94: 8411–8416.

- Wang, S. Y. and Lin, H. S. Compost as a soil supplement increases the level of antioxidant compounds and oxygen radical absorbance capacity in strawberries. J Agric Food Chem. 51(23), 6844-6850. 11-5-2003a.
- Wang, S. Y. and Lin, H. S. Compost as a soil supplement increases the level of antioxidant compounds and oxygen radical absorbance capacity in strawberries. J Agric Food Chem. 51(23), 6844-6850. 11-5-2003b.
- Wang, S. Y., Zheng, W., and Galletta, G. J. Cultural system affects fruit quality and antioxidant capacity in strawberries. J Agric Food Chem. 50(22), 6534-6542. 10-23-2002.
- Warner, H.R., Hodes, R.J., and Pocinki, K. (1997). What does cell death have to do with aging? J. Am. Geriatr. Soc. 45, 1140–1146.
- Warskulat U, Reinen A, Grether-Beck S, Krutmann J, Haussinger D.The osmolyte strategy of normal human keratinocytes in maintaining cell homeostasis. J Invest Dermatol. 2004 Sep;123(3):516-2.
- Watanabe, K., Yamamoto, S., Hayaishi, O., 1979. Reactions of prostaglandin endoperoxides with prostaglandin I synthetase solubilized from rabbit aorta microsomes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 87 (1), 192–199.
- Watanabe, S., Uesugi, S., and Kikuchi, Y. Isoflavones for prevention of cancer, cardiovascular diseases, gynecological problems and possible immune potentiation. Biomed.Pharmacother. 56(6), 302-312. 2002.
- Waterhouse AL. Wine and heart disease. Chem Ind 1995 ; 3 : 338-41.
- Watkins D, Rosenblatt DS (1988) Genetic heterogeneity among patients with methylcobalamin deficiency. Definition of two complementation groups, cblE and cblG. J Clin Invest 81: 1690–1694
- Watson, R.E., Griffiths, C.E., Craven, N.M., Shuttleworth, C.A., Kielty, C.M., 1999. Fibrillin-rich microfibrils are reduced in photoaged skin. Distribution at the dermal–epidermal junction. J. Invest. Dermatol. 112, 782–787.
- Watt, P.M., Hickson, I.D., Borts, R.H., and Louis, E.J. (1996). SGS1, a homologue of the Blooms and Werners syndrome genes, is required for maintenance of genome stability in Saccharomyces cerevisiae. Genetics 144, 935–945.

- Wawrzenczyk A., Sacher A., Mac M., Nalecz M.J., Nalecz K.A., Transport of l-carnitine in isolated cerebral cortex neurons, Eur. J. Biochem. 268 (2001) 2091–2098.
- Wayner, D.D., Burton, G.W., Ingold, K.U., 1986. The antioxidant efficiency of vitamin C is concentration-dependent. Biochim. Biophys. Acta 884 (1), 119–123.
- Wayner, D.D., Burton, G.W., Ingold, K.U., Barclay, L.R., Locke, S.J., 1987. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxyl radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma. Biochim. Biophys. Acta 924 (3), 408–419.
- Wayner, D.D., Burton, G.W., Ingold, K.U., Locke, S., 1985. Quantitative measurement of the total, peroxyl radical-trapping antioxidant capability of human blood plasma by controlled peroxidation. The important contribution made by plasma proteins. FEBS Lett. 187 (1), 33–37.
- Wei, Y.H., Lu, C.Y., Wei, C.Y., Ma, Y.S., Lee, H.C., 2001. Oxidative stress in human aging and mitochondrial disease-consequences of defective mitochondrial respiration and impaired antioxidant enzyme system. Chin. J. Physiol. 44, 1–11.
- Weibel, F. P, Bickel, R, Leuthold, S., and Alfoldi, T. Are organically grown apples tastier and healthier? A comparative field sutdy using conventional and alternative methods to measure fruit quality. ISHS Acta Horticulutrae 517(Part 7: Quality of Horticultural Products). 2000.
- Weimann, A., Belling, D., Poulsen, H.E., 2001. Measurement of 8-oxo-20-deoxyguanosine and 8-oxo-20- deoxyadenosine in DNA and human urine by high performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. Free. Radic. Biol. Med. 30 (7), 757–764.
- Weimann, A., Belling, D., Poulsen, H.E., 2002. Quantification of 8-oxo-guanine and guanine as the nucleobase, nucleoside and deoxynucleoside forms in human urine by high-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. Nucleic Acids Res. 30 (2), E7.
- Weindruch R and Walford RL. The Retardation of Aging and Diseases by Dietary Restriction. Springfield, IL: Thomas, 1998.

- Weinert, Brian T. and Paola S. Timiras. Physiology of Aging. Invited Review: Theories of aging. J Appl Physiol 95: 1706-1716, 2003
- Weisiger RA, Fridovich I. Mitochondrial superoxide dismutase: site of synthesis and intramitochondrial location. J Biol Chem 1973;248:4793–6.
- Weiss JS, Ellis CN, Goldfarb MT, Voorhees JJ. Tretinoin therapy: practical aspects of evaluation and treatment. J Int Med Res 1990; 18: 41C-48C
- Wells W. W., Xu D. P., Yang Y. and Rocque P. A. (1990) Mammalian thioltransferase (glutaredoxin) and protein disul®de isomerase have dehydroascorbate reductase activity. Journal of Biological Chemistry 265, 15361±15364.
- Werth, V.P., Williams, K.J., Fisher, E.A., Bashir, M., Rosenbloom, J., Shi, X., 1997. UVB irradiation alters cellular responses to cytokines: role in extracellular matrix gene expression. J. Invest. Dermatol. 108, 290–294.
- West, M.D., 1994. The cellular and molecular biology of skin ageing. Arch. Dermatol. 130, 87–95.
- West, M.D., Pereira-Smith, O.M., Smith, J.R., 1989. Replicative senescence of human skin fibroblasts correlates with loss of regulation and overexpression of collagenase activity. Exp. Cell Res. 184, 138–147.
- Whitehead AS, Gallagher P, Mills JL, Kirke PN, Burke H, Mudd SH, Uhlendorf BW, Freeman JM, Finkelstein JD, Shih VE (1972) Homocystinuria associated with decreased methylenetetrahydrofolate reductase activity. Biochem Biophys Res Commun 46: 905–912
- Whiteman,M., Halliwell, B., 1999. Loss of 3-nitrotyrosine on exposure to hypochlorous acid: implications for the use of 3-nitrotyrosine as a bio-marker in vivo. Biochem. Biophys. Res. Commun. 258 (1), 168–172.
- Wick, M., Burger, C., Brusselbach, S., Lucibello, F.C., Muller, R., 1994. A novel member of human tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) gene family is regulated during G1 progression, mitogenic stimulation, differentiation and senescence. J. Biol. Chem. 269, 18953–18960.
- Wilcken DE, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. J Clin Invest 1976;57: 1079–82.

- Wilcken, D.E.L. & Wilcken, B. (1976) The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. J. Clin. Invest. 57, 1079-1082.
- Wild, C.P., Andersson, C., O'Brien, N.M., Wilson, L., Woods, J.A., 2001. A critical evaluation of the application of biomarkers in epidemiological studies on diet and health. Br. J. Nutr. 86 (Suppl. 1), S37–S53.
- Wilks, A., Ortiz de Montellano, P.R., 1992. Intramolecular translocation of the protein radical formed in the reaction of recombinant sperm whale myoglobin with H2O2. J. Biol. Chem. 267 (13), 8827–8833.
- Willcox, J. K., Catignani, G. L., and Lazarus, S. Tomatoes and cardiovascular health. Crit Rev Food Sci Nutr. 43(1), 1-18. 2003.
- Williner, M. R., Pirovani, M. E., and Guemes, D. R. Ellagic acid content in strawberries of different cultivars and ripening stages. J Sci Food Agric 83(8), 842-845. 4-28-2003.
- Wilpart M, Speder A, Roberfroid M. Antiinitiation activity of N-acetylcysteine in experimental colonic carcinogenesis. Cancer Lett 1986;31:319-324.
- Winkler B. S., Orselli S. M. and Rex T. S. (1994) The redox couple between glutathione and ascorbic acid: a chemical and physiological perspective. Free Radical Biology and Medicine 17, 333±349.
- Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized LDL in atherogenesis. J Clin Invest 1991;88:1785–92.
- Wolf SF, Jiang ZY, and Hunt JV. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. Free Radical Biol Med 10: 339–352, 1991.
- Wolff SP, Crabbe MJC, and Thornalley PJ. The autooxidation of simple monosaccharides. Experientia 40: 244–246, 1984.
- Wong, A., Boutis, P., and Hekimi, S. (1995). Mutations in the clk-1 gene of Caenorhabditis elegans affect developmental and behavioural timing. Genetics 139, 1247–1259.
- Wood, J. G., Rogina, B., Lavu, S., Howitz, K., Helfand, S. L., Tatar, M., and Sinclair, D. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. Nature 430(7000), 686-689. 8-5-2004.

- Wood, Z. A., Schroeder, E., Harris, J. R., & Poole, L. B. (2003). Structure, mechanism, and regulation of peroxiredoxins. Trends in Biochemical Sciences, 28, 32–40.
- Woods JR, Plessinger MA, Fantel A. An introduction to reactive oxygen species and their possible role in substance abuse. Obstet Gynecol Clin North Am 1998 ; 25 : 2 19-36.
- Wright WE, Piatyszek MA, Rainey WE, Byrd W, and Shay JW. Telomerase activity in human germline and embryonic tissues and cells. Dev Genet 18: 173-179, 1996
- Wu T.J., Sempos C.T., Freudenheim J.L., Muti P., Smith E., Serum iron, copper and zinc concentrations and risk of cancer mortality in US adults, Ann. Epidemiol. 14 (2004) 195–201.
- www.worldhealth.net/p/aadr- ascorbyl-palmitate.html
- www.worldhealth.net/p/aadr- inositol.html
- www.worldhealth.net/p/aadr- vitamin-b-pyridoxine.html
- www.worldhealth.net/p/aadr- vitamin-c-ascorbic-acid.html
- www.worldhealth.net/p/aadr- vitamin-d-ergocalciferol.html
- www.worldhealth.net/p/aadr- vitamin-e-tocopherol.html
- www.worldhealth.net/p/aadr- vitamin-k-phylloqninone.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-acetyl-l-carnitine.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-alkylglycerols.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-alpha-lipoic-acid.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-a-retinol.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-arginine.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-bioflavonoid-flavonoids-rutin-hesperidin-opcs-vitamin-p.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-biotin.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-borage-oil.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-boron.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-branched-chain-amino-acids-bcaas-leucineisoleucinevaline.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-b-thiamin.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-calcium.html

- www.worldhealth.net/p/aadr-carotenoid.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-chloride.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-choline.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-chromium.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-coenzyme-q-.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-copper.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-cysteine-n-acetyl-cysteine-nac.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-evening-primrose-oil.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-flax-oil.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-fluoride.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-folic-acid-folacin-folate.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-gamma-aminobutyric-acid-gaba.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-glutamic-acid-glutamate.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-glutamine.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-glutathione.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-glycine.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-histidine.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-homocysteine.html
- www.worldhealth.net/p/aadr--hydroxytryptophan--htp.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-iodine.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-iron.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-lysine.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-magnesium.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-manganese.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-methionine.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-molybdenum.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-omega--fatty-acid-fish-oil-dha-docosahexaenoic-acid--epa-eicosapentaenoic-acid.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-paba-para-amino-benzoic-acid-html
- www.worldhealth.net/p/aadr-phenylalanine.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-phosphorus.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-potassium.html

- www.worldhealth.net/p/aadr--same-s-adenosyl-l-methionine-s-adenosylmethionine.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-selenium.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-serine.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-silicon.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-sodium-sodium-chloride-salt.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-sulfur.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-taurine.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-threonine.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-trimethylglycine-tmg-betaine.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-tryptophan.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-vanadium.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-vitamin -b-cobalamin-or-cyanocobalamin.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-vitamin -b-riboflavin.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-vitamin-b-niacin-niacinamide-nicotinic-acid-nicotinamide.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-vitamin-b-pantothenic-acid-calcium-pantothenate-panthenol.html
- www.worldhealth.net/p/aadr-zinc.html
- Wysocki AB. Skin anatomy, physiology and pathology. Nurs. Clin. North. Am., 1999, 34(4): 777-97.
- Χατζή Ι.. Βασική δερματολογία-αφροδισιολογία, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 1994.
- Xie Y, Mignot J. Measurement of skin relief by two and three-dimentional profilometry. In: Le´veˆque JL, Agache P, eds. Clinical Dermatology; Aging Skin: Prop Funct Changes 1993: 4: 133–178.
- Xu D. P., Washburn M. P., Sun G. P. and Wells W. W. (1996) Puri®cation and characterization of a glutathione dependent dehydroascorbate reductase from human erythrocytes. Biochemical and Biophysical Research Communications 221, 117±121.
- Y. Kawaguchi, O. Kaneko, R. Konatsubara and T. Yoshizawa , Development and application of a new non-contact 3-D measurement system for assessment of wrinkles. J. Soc. Cosmet. Chem. Jpn. (in Japanese) 28 (1994), pp. 153–162.

- Yaar, M., 1995. Molecular mechanism of skin ageing. Adv. Dermatol. 10, 63–75.
- Yagi, N., Yoshikawa, T., Naito, Y., Matsuyama, K., Tanaka, Y., Ochiai, J., Yoshida, N., Kondo, M., 1999. Protective effect of green tea extract against reperfusion injury in rats: antioxidant and anti-inflammatory properties. J. Clin. Biochem. Nutr. 27, 89–101.
- Yamamoto K., Kimura S., Shiro Y., Iyanagi T., Inter.avin oneelectron transfer in the inducible nitric oxide synthase reductase domain and NADPH-cytochrome P450 reductase, Arch. Biochem. Biophys. 440 (2005) 65–78.
- Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, Pinsky D, and Stern D. Enhanced cellular oxidative stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/ binding protein. J Biol Chem 269: 9889–9897, 1994.
- Yang, Y., Sharma, R., Sharma, A., Awasthi, S., & Awasthi, Y. C. (2003). Lipid peroxidation and cell cycle signaling: 4-Hydroxynonenal, a key molecule in stress mediated signaling. Acta Biochimica Polonica, 50, 319–336.
- Yatin, S. M., Aksenov, M., and Butterfield, D. A. The antioxidant vitamin E modulates amyloid betapeptide-induced creatine kinase activity inhibition and increased protein oxidation: implications for the free radical hypothesis of Alzheimer's disease. Neurochem.Res 24(3), 427-435. 1999.
- Yla-Herttuala S, PalinskiW, Rosenfeld ME, et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. J Clin Invest 1989;84:1086–95.
- You JS, Chang KJ. Effects of taurine supplementation on lipid peroxidation, blood glucose and blood lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. Adv Exp Med Biol 1998 ; I : 163-8.
- Youdim, K. A. and Joseph, J. A. A possible emerging role of phytochemicals in improving age-related neurological dysfunctions: a multiplicity of effects. Free Radic.Biol Med 30(6), 583-594. 3-15-2001.
- Youdim, K. A., Spencer, J. P., Schroeter, H., and Rice-Evans, C. Dietary fl avonoids as potential neuroprotectants. Biol Chem. 383(3-4), 503-519. 2002.
- Young A.J. and Lowe G.M. Antioxidant and prooxidant properties of carotenoids. Arch. Biochem. Biophys. 385 (2001), pp. 20–27.

- Young, C. G. In Encyclopedia of Inorganic Chemistry 2; King, R. B., Ed.; Wiley: Chichester, UK, 2005; Vol. V, pp 3321-3340.
- Young, J.F., Dragsted, L.O., Daneshvar, B., Lauridsen, S.T., Hansen, M., Sandstrom, B., 2000. The effect of grape-skin extract on oxidative status. Br. J. Nutr. 84 (4), 505–513.
- Young, J.F., Nielsen, S.E., Haraldsdottir, J., Daneshvar, B., Lauridsen, S.T., Knuthsen, P., Crozier, A., Sandstrom, B., Dragsted, L.O., 1999. Effect of fruit juice intake on urinary quercetin excretion and biomarkers of antioxidative status. Am. J. Clin. Nutr. 69 (1), 87–94.
- Yu, B. P. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. Physiol. Rev. 74: 139–162, 1994.
- Yu, T.C., Sinnhuber, R.O., 1957. 2-Thiobarbituric acid method for the measurement of rancidity in fishery products. Food Technology 11, 104–108.
- Yu, T.W., Ong, C.N., 1999. Lag-time measurement of antioxidant capacity using myoglobin and 2, 20-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid): rationale, application, and limitation. Anal. Biochem. 275 (2), 217–223.
- Yun-Zhong Fang, Sheng Yang, and Guoyao Wu, PhD. Free Radicals, Antioxidants, and NutritionNutrition. 2002,18:872– 879.
- Zafari AM, Ushio-Fukai M, Akers M, Yin Q, Shah A, Harrison DG, Taylor WR, and Griendling KK. Role of NADH/NADPH oxidasederived H2O2 in angiotensin II-induced vascular hypertrophy. Hypertension 32: 488–495, 1998.
- Zahouani H, Chuard M, Mignot J, Makki S, Agache P. Etude tridimensionnelle du relief cutane. Innov Tech Med 1985: 6(4): 00–00.
- Zahouani H, Vargiolu R, Humbert Ph. 3D morphological tree representation of the skin relief: a new approach of skin imaging characterization. Proceedings of the 20th IFSCC Congress.
- Zastawny, T.H., Dabrowska, M., Jaskolski, T., Klimarczyk, M., Kulinski, L., Koszela, A., Szczesniewicz, M., Sliwinska, M., Witkowski, P., Olinski, R., 1998. Comparison of oxidative base damage in mitochondrial and nuclear DNA. Free Radic. Biol. Med. 24 (5), 722–725.
- Zava, D. T. and Duwe, G. Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells in vitro. Nutr.Cancer 27(1), 31-40. 1997b.

- Zeisel SH, Mar MH, Howe JC, Holden JM. Concentrations of cholinecontaining compounds and betaine in common foods. J Nutr 2003;133: 1302–7.
- Zhitkovich A. Importance of chromium–DNA adducts in mutagenicity and toxicity of chromium(VI), Chem. Res. Toxicol. 18 (2005) 3–11 (and references therein).
- Zimmermann, D.R., Dours-Zimmermann, M.T., Schubert, M., Bruckner-Tuderman, L., 1994. Versican is expressed in the proliferating zone in the epidermis and in association with the elastic network of the dermis. J. Cell Biol. 124, 817–825.
- Zouboulis CC. Human skin: an independent peripheral endocrine organ. Horm. Res., 2000, 54(5-6): 230-42.

Παράρτημα (Πίνακες)

Πηγή: H.R. Griffiths et al. / Molecular Aspects of Medicine 23 (2002) 101–208

Πίνακας 3

Antioxidant supplementation effects on protein oxidation

Dietary supplement(s)	Dose	Sample no.	Duration	Format	Tissue	Analyte	Effect observed	Method	Refe
Vitamin C	500 mg/d	5 smokers/gp	20 days		Plasma	Globin carbonyl	No change	Colorimetric	Lee (199
Vitamin E	200 IU/d						44% decrease		
β-carotene	9 mg/d						No change		
Red ginseng	1.8 g/d						21% decrease		
Vitamin C	400 mg/d	40	105–119 days	Crossover placebo	Plasma	Immuno-globulin carbonyl	Decrease ≫ in those with low baseline ascorbate	ELISA	Cart (200
						Plasma thiol carbonyl	No effect	Colorimetric	
Vitamin C	250 mg	32	35 days	Placebo controlled	Plasma		Reduced ($p < 0.05$)	Spectrophotometric	Peng (200
β-carotene	3 mg								
α-tocopherol	100 IU								
Folic acid	250 μg								
Grape seed extract	3.89 mg catechin								
α-tocopherol	400 mg/d			+fish oil or DHA	Plasma	Carbonyl	No effect		Wan Du (
Lycopene	39–150 mg/d	19	7 days		Serum	Thiols	NS trend towards protection	Colorimetric	Rao Aga (199
Grape seed extract	200 ml containing 31.3 phenolics	15	7 days	Crossover	Plasma albumin	2-adipic semi-aldehyde	No effect	HPLC + fluorescence	You (200
Blackcurrant and apple juice	750 mg/d 1000 mg/d 1500 ml/d	5	7 days	Crossover	Plasma albumin	2-adipic semi-aldehyde	Increased with time and dose	HPLC + fluorescence	You (199
Parsley	3.73–4.49 apigenein/ MJ/d	14	7 days	Crossover	Plasma oxidation	2-adipic semi-aldehyde	No effect	HPLC + fluorescence	Niel (199
Diet rich in antioxidants		Smokers (22)	21 days	Placebo controlled crossover	Plasma	Total protein carbonyl	No change		Van Berg (200

Πίνακας 4

Antioxidant supplementation effects on lipid peroxidation as lipid peroxides

Dietary supplement(s)	Dose	Sample no	Duration	Format	Tissue	Analyte	Effect observed	Method
Vitamin C	60 mg/day	30 passive smokers	60 days		Plasma	Lipid peroxide	decrease	
Vitamin E	30 IU/day							
β-carotene	3 mg/day							
Selenium	40 ug/day							
Cu	80 mg/day							
Zn	2 mg/day							
Vitamin C+	500 mg/day	30 marines	14 days	Placebo controlled winter training	Plasma	Lipid peroxides	Exercise-induced increase (30%) is prevented with supplement	HPLC
Vitamin E+	400 IU/day							Both pla and sup ment inc oxidatio
β-carotene +	20,000 IU/day							
Selenium +	100 mg/day				Urine	TBARS HNE		
Zinc +	30 mg/day							
Vitamin C+	500 mg/day	48	1115 days	Placebo controlled	Plasma	7 β-hydroxy cholesterol	Decrease with E alone and C combined	HPLC
Vitamin E	182 mg/day							

Πίνακας 5

Antioxidant supplementation effects on lipid peroxidation as urinary isoprostanes

Dietary supplement(s)	Dose	Sample no.	Duration	Format	Tissue	Analyte	Effect observed	Method
Vitamin E	596 mg/day	15	48 days		Urine	Isoprostane III metabolite	27% decrease	RIA
Vitamin E	0 mg/day	12 smokers	21 days		Urine	Isoprostane III metabolite	No effects	RIA
	201 mg/day 402 mg/day 804 mg/day	15–30/ day						
Vitamin E	100 IU/day	5 smokers	5 days		Urine	Isoprostane III metabolite	No effect	GC/MS
	80 IU/day	15–30/day 5 smokers >30/day						
Vitamin E	900 IU/day	7 prothrombotic state	28 days	Placebo controlled	Urine	Isoprostanes metabolite	iPF2α-III decrease 45% iPF2α-VI decrease 30%	GC/MS
Vitamin E	402 mg/day	10 NIDDM	14 days		Urine	Isoprostane III metabolite	43% decrease	RIA
Vitamin E	67 mg	22	14 days		Urine	Isoprostane III metabolite	34% decrease	RIA
	472 mg	Hypercholesterolaemia					58% decrease	
Vitamin E	300 mg, twice daily	Liver cirrhosis	30 days	Placebo	Urine	Iso F2aIII	51% drop	RIA
Vitamin E		36 cystic fibrosis			Urine	Isoprostane III metabolite	No effect	GC/MS

Πίνακας 5 (συνέχεια)

Dietary supplement(s)	Dose	Sample no.	Duration	Format	Tissue	Analyte	Effect observed	Meth
Vitamin E	200 mg/day	5	48 days	Placebo	Urine	Isoprostane III metabolite	No effect	GC/M
	400 mg/day	5						
	800 mg/day	5						
	1200 mg/day	5						
	2000 mg/day	5						
Vitamin C	4 g/day	Healthy subjects	14 days				37% fall in F2	
Vitamin C	2 g/day	Smokers	5 days	Placebo controlled crossover	Urine	8-epiPGF2a	22% drop	GC/M
Diet rich in antioxidants		Smokers (22)	21 days	Placebo controlled crossover	Urine	8-epiPGF2a	No change	GC–M

Πίνακας 6

Antioxidant supplementation effects on lipid peroxidation as TBARS or MDA

Dietary supplement(s)	Dose	Sample no.	Duration	Format	Tissue	Analyte	Effect observed	Meth
Alpha tocopherol	400 mg/day	46 menopausal women	15 days	Fish oils	Plasma	TBARS	No change	HPL
Grape seed extract	200 ml containating 31.3 mg phenolics	15	7 days	Crossover	Plasma total lipid or LDL	MDA	No effect	
β-carotene	1 mg/kg to a max dose of 50 mg/day	24 cystic fibrosis patients	84 days	14 healthy controls	Plasma	TBARS	Decrease	HPL
Blackcurrant and apple Juice	750 ml 1000 ml 1500 ml/day	5	7 days/dose	Crossover	Plasma	TBARS	Decrease	HPL
Lycopene	39–150 mg/day	19	7 days		Plasma	TBARS	NS trend towards protection	HPL

Πίνακας 7

Antioxidant supplementation effects on lipid peroxidation as LDL lag time

Dietary supplement(s)	Dose	Sample no.	Duration	Format	Tissue	Analyte	Effect observed	Method
Tomato juice Vitamin C Vitamin E	500 ml/day 500 mg/day 800 IU/day	57 well controlled diabetics	28 days	Placebo	Plasma	LDL lag time	42% increase in lag time with tomato juice	Spectros
Folic acid Alpha tocopherol Ascorbic acid β-carotene Vitamin B12	0.65 mg 150 mg 150 mg 12.5 mg 0.4 mg	23 patients with coronary artery disease	15 days		Plasma	In vitro LDL oxidation	Decrease in LDL oxidation of Hcy	Spectrop tometric
Vitamin E	400 IU/day	42 diabetics (type 1)	56 days	31 Normal controls	Plasma	LDL lag time	Positive effect observed in normal only	Spectros
Red wine extract Quercetin	1 g/day 30 mg/day	21 healthy males	14 days		Plasma	LDL lag time	Positive effect in both supplemented groups	Spectros

Πίνακας 8

Supplementation studies using lymphocyte DNA oxidation biomarker endpoints

Antioxidant supplement effects on white blood cell DNA damage by GC/MS or HPLC–EC								
Dietary supplement(s)	Dose	Sample no.	Duration	Format	Tissue	Analyte	Effect observed	Meth
Vitamin C	500 mg/day	30	84 days	Plac cont	Lymphocyte total DNA	8-oxo-Gua 8-oxo-Ade	Decrease increase	GC–
Vitamin C+/– Iron Baseline ascorbate >70 uM	60 or 260 mg/day C and 14 mg/day Fe	23	42 and 84 days		Lymphocyte total DNA	8-oxo-Gua 8-oxo-Ade FapyGua	Increase at 6 weeks. Baseline at 12.	GC–
Vitamin C+/– Iron Baseline ascorbate <50 uM		17				5OhmU 8-oxoGua	Reduce on supplements	
Vitamin C Placebo Vitamin C+ Iron	260 mg/day 260 mg/day + 14 mg/day		42 and 84 days	Placebo		8-oxo-Gua 5HMU 5OH Cyt 5OHMe hydantoin		GC–
Vitamin C depletion and supplementation	5–20 mg/day 60–250 mg/day	8 males	92 days		Sperm DNA WBC DNA	8OHdG	Increase Reverse on repletion No effect	HPL
Vitamin C	500 mg/day	30 male and female	84 days		Lymphocyte DNA	8-oxo-Gua	decrease	HPL (Gua

Πίνακας 8 (συνέχεια)

Antioxidant supplement effects on white blood cell DNA damage by GC/MS or HPLC–EC

Dietary supplement(s)	Dose	Sample no.	Duration	Format	Tissue	Analyte	Effect observed	Meth
Vitamin C Vitamin E β-carotene red ginseng	500 mg/day 200 IU/day 9 mg/day 1.8 g/day	5 smokers/gp	20 days		WBC	8-oxo-dGuo	No change 34% decrease No change 32% decrease	HPL
Vitamin C Vitamin E β-carotene Selenium Cu Zn	60 mg/day 30 IU/day 3 mg/day 40 μg/day 80 mg/day 2 mg/day	30 passive smokers	60 days		WBC	8-oxo-dGuo	62% decrease	HPL
Lycopene	39–150 mg/day	19	7 days		WBC	8-oxo-dGuo	NS trend towards protection	HPL
Vitamin C Alpha tocopherol β-carotene selenium	350 mg/day 250 mg/day 60 mg/day 80 μg/day	12 non-smokers 9 smokers	28 days	Placebo Double blind	WBC DNA	8-oxo-dGuo	Carotene caused increase in smokers and decrease in non-smokers	HPL

Πίνακας 9

Antioxidant supplement effects on urinary excretion of DNA oxidation product by HPLC/EC or ELISA

Dietary supplement(s)	Dose	Sample no.	Duration	Format	Tissue	Analyte	Effect observed	Method
Vitamin C	500 mg	20 smokers	60 days	Placebo	Urine	8-oxo-dGuo	No effect	HPLC–E
Alpha tocopherol	200 mg							
CoQ	90 mg							
β-carotene	20 mg/day	122	98 days	Placebo	3 night pooled urine	8-oxo-dGuo	No effect	HPLC–E
β-carotene	30 mg/day	14	30 days	+/− exercise	Urine	8-oxo-dGuo	No effect	HPLC–E
Vitamin C+	100 mg	15 HIV patients			Urine	8-oxo-dGuo	Protected against the increase in 8-oxo-dGuo observed during AZT treatment	HPLC–E
Alpha tocopherol	600 mg/day	8 + AZT						
		7 no AZT						
Vitamin C	500 mg/day	184	60 days		24 h urine	8-oxo-dGuo	No effect	HPLC–E
Alpha tocopherol	400 mg/day							
Vitamin C+	500 mg/day	30 marines	14 days	Placebo controlled Winter training	Urine	8-oxo-dGuo	No effect	HPLC–E
Vitamin E+	400 IU/day							
β-carotene +	20,000 IU/ day							
Selenium+	100 mg/day							
Zinc +	30 mg/day							
Vitamin C+	500 mg/day	48	1115 days	Placebo	24 h Urine	8-oxo-dGuo	No effect	HPLC–E
Alpha tocopherol	400 mg/day							
Vitamin C	500 mg/day	30	84 days		Urine	8-oxo-dG to creatinine	Increase	ELISA

Πίνακας 10

Antioxidant supplement effects on white blood cell DNA damage by ELISA or comet

Dietary supplement(s)	Dose	Sample no.	Duration	Format	Tissue	Analyte	Effect observed	Meth
Vitamin C Vitamin E	1000 mg/day 800 mg/day	23	42 days	Challenge with H_2O_2 ex vivo	WBC	DNA damage	Decreased H_2O_2 induced damage but no effect on baseline	ELIS
Vitamin C+ Vitamin E+ β-carotene	250 mg/day 200 IU 6 mg	121 smokers	178 days	Placebo	Lymphocyte DNA Buccal DNA	8-oxo-dGuo	No effect	ELIS
Vitamin C	1000 mg/day	8	One dose		WBC	Resistance to H_2O_2	Increase	Come
Vitamin C	6 or 60 mg/day	48	14 days	Placebo	WBC	SB Resistance to H_2O_2	No effect	Come
Vitamin C β-carotene Vitamin E	100 mg/day 25 mg/day 280 mg/day	50 smokers 50 non-smokers	20 weeks	Placebo double blind	WBC DNA	Endo III sites Resistance to H_2O_2	Endogenous damage decreased and resistance increased	Come
Rutin (quercetin glycoside)	500 mg/day	16	6 weeks	Placebo double blind	WBC DNA	Endo III site Resistance to H_2O_2	None	Come
Vitamin C Alpha tocopherol β-carotene selenium	350 mg/day 250 mg/day 60 mg/day 80 μg/day	12 non-smokers 9 smokers	28 days	Placebo double blind	WBC DNA	Strand breaks	No effect	Come
A/b carotene Lutein Lycopene	15 mg/day 15 mg/day 15 mg/day	40	84 days	Placebo double blind	WBC DNA	Endo III sites	No effect	Come
A/b carotene Lutein Lycopene	15 mg/day 15 mg/day 15 mg/day	8	7 days	Subjects as own controls	WBC DNA	SB	Protection against atmospheric oxygen	Come

Πίνακας 11

Effects of single supplements on white blood cell DNA oxidation

Dietary supplement(s)	Dose	Sample no.	Duration	Format	Tissue	Analyte	Effect observed	Method
Vitamin C	35 mg/kg	6	1 h	+ ionising radiation after isolation	WBC	Resistance to H_2O_2	Increased	Comet
Vitamin C Alpha tocopherol β-carotene	1 g 1 g 45 mg	12	Blood collected 2–4 h and 18–24 h		WBC	Resistance to H_2O_2	Increased at 2–4 h Increased at 18–24 h	Comet

Πίνακας 12

Effects of foodstuffs on white blood cell DNA damage

Dietary supplement(s)	Dose	Sample no.	Duration	Format	Tissue	Analyte	Effect observed	Method
Tomato serving	1 serving		1 day		Lymphocyte	8-OH-Gua	Decrease	GC–MS
						8OHAde	increase	
Fruit and veg servings	5–12/day	28 women	14 days		WBC DNA	8-oxo-dGuo	21% decrease NS for all subjects. 32% decrease for plasma carotene <56 ng/ml No effect	HPLC–EC
					URINE			ELISA
Mediterranean diet + red wine 240 ml/day		21	92 days	Compare with high fat diet	WBC DNA	8-oxo-dGuo	High fat diet increases DNA damage. Levels decrease in both diets with wine	HPLC–EC
Spanish diet		52		Swedish diet	WBC DNA	8-oxo-dGuo	Increased levels in Spanish women correlated with AT and carotenoids	HPLC–EC
Diet low in flavanols or supplemented	76–110 mg/day	10 stable diabetic	14 days		WBC	Strand breaks	protect	Comet
Tomato puree	25 g/day = 7 mg lycopene, 0.3 mg β-carotene	9 women	14 days		WBC	H_2O_2 resistance	Increased	Comet

Tomato juice Carrot juice Spinach powder		23	14 days	Compare with same subjects on diet low in carotenoid	WBC	SB	Increase in DNA repair enzyme-sensitive sites (tomato and carrot)	Comet
Soy milk	1 l/days	10	4 week	Cow/rice milk	WBC	SB Resistance to H_2O_2 Endo III sites	Decrease in endogenous damage, increase in H_2O_2 resistance	Comet
Flavanol diets	High low	36	14 days	Crossover	WBC	Oxidised bases	No change	GC–MS
Tomato juice Carrot juice Spinach powder		23	14 days		WBC	SB Endo III sites	Decrease after carrot juice	Comet
Rye crispbread	77 g/day	12	14 days		WBC	SB Resistance to H_2O_2 Endo III sites	No effect	Comet
High PUFA + alpha tocopherol	15% ± 80 mg	21 males	28 days	Low PUFA 5% ± 80 mg cross-over	WBC	SB, H_2O_2 resistance, Endo III sites	High fat increases endo III sites, and reduces H_2O_2 resistance. α-tocopherol protects	Comet
Vegan diet		$N = 20$ (vs 20 controls)		Vs controls	WBC	SB	Tail moment significantly lower in a subset (those that did not use vitamin or mineral supplements)	Comet

Πίνακας 13

Effects of foodstuffs on urinary excretion of oxidised DNA

Dietary supplement(s)	Dose	Sample no.	Duration	Format	Tissue	Analyte	Effect observed	Method
Brussels sprouts	300 g/day	5 males 5 females	1 week	Vegetable control	Urine	8-oxo-dGuo	Decrease in 4/5 males No effect in females	HPLC–E
High vs low intake of fruits and vegetables	448 ± 111 g/day vs 224 ± 53 g/day	10 vs 10 males		High vs low intakers	Urine	8-oxo-dGuo	No effect	HPLC–E
Brussel sprouts	300 g/day	10	21 days	Vegetable control	Urine	8-oxo-dGuo	28% decrease in urine excretion	HPLC–E

Πίνακας 14

Effects of single meal on white blood cell DNA oxidation

Dietary supplement(s)	Dose	Sample no.	Duration	Format	Tissue	Analyte	Effect observed	Metho
Kiwi fruit juice	0.5 l		24 h	Placebo controlled crossover	WBC	Resistance to H_2O_2	Increase	Comet
Onion meal		6 women	4 h		Urine	8-oxo-dGuo	Decrease	ELISA
Onion + cherry tomato					WBC	strand breaks, endogenous and H_2O_2-induced Endo III sites	Decrease in endogenous damage and resistance to H_2O_2 increased Decreased	Comet

Total antioxidant capacity of human body fluids

Material	Value [Trolox equivalents, μM]	Method	References
Amniotic fluid	522 ± 87	$ABTS^{+\cdot}$ decoloration (Re et al., 1999)	Janaszewska and Bartosz (submitted)
Blood plasma	1120 ± 70	TRAP 22	Pellegrini et al. (2000)
Blood plasma	1440 ± 284	AAPH/Luminol (Metsa-Ketela, 1991)	Nyyssonen et al. (1997)
Blood plasma	2700 ± 500	$ABTS^{+\cdot}$ decoloration	Opara et al. (1999)
Blood plasma (22 ± 5y)	1720 ± 200		Kostka et al. (2000)
Blood plasma (71 ± 4y)	1770 ± 130	TAS (Randox)	
Blood plasma (EDTA)	1010 ± 130	FRAP (Benzie and Strain, 1999)	Castenmiller et al. (1999)
Blood plasma (EDTA)	1272 ± 199	ABAP/Luminol	Erhola et al. (1997)
Blood plasma (EDTA)	1155 ± 290	H_2-DCF-DA/AAPH	Valkonen and Kuusi (1997)
Blood plasma (heparin)	1103 ± 30	FRAP (Benzie and Strain, 1999)	Hamilton et al. (2000)
Blood plasma (heparin)	830 ± 4	TAS (Randox)	Komosinska-Vassev et al. (2000)
Blood plasma (heparin)	930 ± 150	FRAP (Benzie and Strain, 1996)	Lee et al. (2000)
Blood plasma (heparin)	1760 ± 190	TAS (Randox)	(56)
Blood plasma (heparin)	580 ± 79	TRAP (Wayner et al., 1985)	Langley et al. (1993)
Blood plasma (heparin)	1870 ± 10	ORAC (Cao et al., 1993)	Clermont et al. (2000)
Blood serum	382 ± 79	Enhanced chemiluminescence assay (Whitehead et al., 1992)	Ryan et al. (1997)
Feces	26 600–10 500 mol/kg	$ABTS^{+\cdot}$ decolorization	Garsetti et al. (2000)
Saliva	389 ± 190	DPPH reduction	Atsumi et al. (1999)
Saliva	59 ± 26	FRAP (Benzie & Strain 1999)	Janaszewska and Bartosz (submitted)
Seminal plasma	1443 ± 105	Enhanced chemiluminescence assay (Whitehead et al., 1992)	Hendin et al. (1999)
Seminal plasma	1654 ± 115	Enhanced chemiluminescence assay (63)	Pasqualotto et al. (2000)
Tear fluid	409 ± 162	FRAP (Benzie and Strain, 1999)	Choy et al. (2000)

Πίνακας 15

Πίνακας 16

Antioxidant effects on total antioxidant capacity

Dietary supplement(s)	Dose	Sample no.	Duration	Format	Tissue	Analyte	Effect observed	Method
Tomato puree	7 mg lycopene + 0.15 mg β-carotene	11	21 days		Plasma	TRAP	No effect	Fluorescence
Vitamin C	500 mg/day	5	14 days		Plasma and CSF	TRAP	No effect	Chemiluminescence
	1000 mg/day	5	14 days					
Encapsulated fish oil containing 205 mg alpha tocopherol	205 mg α-tocopherol/day		28 days	Placebo	Plasma	TAC	No effect	
β-Carotene	1 mg/kg/day (max dose 50 mg/day) followed by 10 mg/day	24	84 days	Randomised placebo	Plasma	TAC	Non-significant trend to improvement	
Tocopherol and selenium	500 μg 150 mg	32	5 days	Placebo, double blind, randomised	Plasma	TAC	Decrease ($p < 0.002$) in TAC observed with selenium alone	Randox
Vitamin C	60 mg/day	16	14 days	Placebo controlled crossover	Plasma	TAC	Increase in TAC	
	6 g/day	16						

Πίνακας 17

Recommendations for appropriate biomarkers (specific > stable > validity > disease > dose response)

	Specific	Stable	Validity	Disease	Dose response
DNA biomarkers					
8-oxo-Gua (DNA)	++	? possible artefactual oxidation	++	++	++
Other oxidised bases	++	?	?	?	?
Urinary 8-oxo-dGuo	?	++	++	++	++
Immunoassay	?	?	?	++	++
Etheno adducts	?	++	?	++	++
Strand breaks	–	? half-life = few minutes	++	++	++
Enzyme sites	?	++	++	++	++
Lipid oxidation biomarkers					
TBARS	–	–	–	++	++
MDA HPLC	+/–	–	?	++	++
Ethane, pentane	?	++	?	++	++
Lipofuscin	–	++	–	++	–
Lipid peroxides	++	–	?	++	?
Plasma Isoprostanes	+/–	?	++	++	++
Urinary iP Metabolites	++	++	?	?	?
Diene conjugates	–	–	?	NA	++
Oxidant/antioxidant biomarkers					
TEAC	-	++	++	++	++
ORAC	++	?	?	?	++
FRAP	–	++	++	?	++
Resistance to strand breaks	–	?	?	?	++
LDL lag time	–	?	-	++	++
GSH:GSSG	++	–	++	++	++
Protein oxidation biomarkers					
Carbonyls	+/–	++	++	++	++
Thiols	+/–	++	++	?	++
Nitrated amino acid	++	+	?	?	++
Protein Tyr oxidation products	++	+	?	?	?(bityrosine)
Protein Trp oxidation products	++	++	?	++	++
Methionine sulphoxide	++	++	?	?	++
Hydroxides/hydroperoxides	++	–	?	++	++
Protein 2-adipic semi aldehyde	?	++	?	?	?
Neoepitopes	?	++	?	++	++

Πίνακας 18

Key: ++ Criterion met with confidence; + Criterion met; ? Criterion not previously fully evaluated; – Criterion not met.

Antioxidant and oxidant measures

Biomarker and method	Preferred units of measurement	Normal range/ tissue/age	Limit of detection	Interbatch CV	Applicability to tissues/Limitations	Inter-individual variation
FRAP	mmol/l	1.04 (0.64–1.63)	< 2 μM	< 1%	Blood plasma	< 3%
TAS	mmol/l	1.76 ± 0.19			Blood plasma	
ORAC	mmol/l	3.10 ± 0.20			Blood serum	