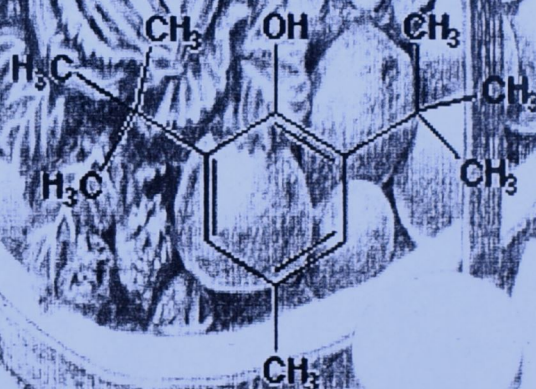


ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

της Δρύλλη Μαρίας

ΒΗΤ: ΝΕΟΤΕΡΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ



ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μπόσκου Γ. (Επιβλέπων)

Πολυχρονόπουλος Ε.

Σκουρολιάκου Μ.

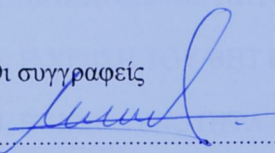
ΠΤΥ
ΔΡΙ

ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΈΤΟΣ
2003-2004

Οι συγγραφείς και ο επιβλέπων της πτυχιακής διατριβής αυτής επιτρέπουν τη μελέτη και αντιγραφή του περιεχομένου της μόνο σε προσωπικό επίπεδο. Κάθε άλλη χρήση περιορίζεται από το δικαίωμα της πνευματικής ιδιοκτησίας και την υποχρέωση να γίνεται αναφορά της πηγής όταν παραθέτονται αποσπάσματα της διατριβής.

Αυθεντικά αντίγραφα φέρουν την υπογραφή των συγγραφέων και του επιβλέποντος

Οι συγγραφείς



Ο επιβλέπων





ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-----	2 -
ΜΕΡΟΣ Α' -----	4 -
ΕΙΣΑΓΩΓΗ-----	4 -
A1: ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΟ ΒΗΤ-----	6 -
A2: ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ -----	9 -
A3: Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΒΗΤ ΩΣ ΠΡΟΣΘΕΤΟ ΤΡΟΦΙΜΩΝ-----	14 -
A4: ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΤΗΤΑ-ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΒΗΤ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ -----	16 -
A5: ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΒΗΤ -----	21 -
A6: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ -----	23 -
A6.1: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΥΠΟΣΤΗΡΙΖΟΥΝ ΤΗ ΘΕΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΒΗΤ -----	24 -
A6.2: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΥΠΟΣΤΗΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΥΠΑΡΞΗ ΒΛΑΒΕΡΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΒΗΤ -----	34 -
A6.3: ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΥΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΙΤΤΗΣ ΦΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΒΗΤ. -----	40 -
ΜΕΡΟΣ Β' -----	44 -
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-----	44 -
ΥΠΟΘΕΣΗ FEINGOLD -----	47 -
Η ΔΙΑΙΤΑ FEINGOLD-----	48 -
9 ΛΟΓΟΙ ΒΑΣΕΙ ΤΩΝ ΟΠΟΙΩΝ ΔΕΝ ΕΥΣΤΑΘΕΙ Η ΔΙΑΙΤΑ FEINGOLD-----	49 -
ΠΕΡΙΛΗΨΗ-----	50 -
ABSTRACT -----	51 -
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ-----	52 -

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια, είναι έκδηλο το ενδιαφέρον των ανθρώπων πάνω σε θέματα διατροφής. Οι τομείς, οι οποίοι φαίνεται να συγκεντρώνουν το ενδιαφέρον αυτό και στους οποίους επικεντρώνεται η προσοχή τόσο των επιστημόνων που ασχολούνται με τη διατροφή όσο και των απλών ανθρώπων, είναι αυτοί που σχετίζονται με την υγιεινή και την ασφάλεια των τροφίμων.

Οι πρόσφατες εξελίξεις της τεχνολογίας που αφορούν στα τρόφιμα (παρασκευή, συσκευασία, διανομή) φαίνεται να διευκολύνουν την καθημερινή ζωή, αλλά ταυτόχρονα εγείρουν και ανησυχίες σχετικά με την ποιότητα και την ασφάλεια των τροφίμων που καταναλώνουμε.

Η παρούσα μελέτη έχει ως θέμα της τη χρήση των πρόσθετων αντιοξειδωτικών στα τρόφιμα και τις πιθανές ωφέλειες ή επιπτώσεις αυτών στη δημόσια υγεία. Πιο συγκεκριμένα, ασχολείται με βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο, γνωστό με τη συντομογραφία BHT ή με τον κωδικό E321, τη χρήση του ως πρόσθετο τροφίμων, το γενικό μηχανισμό δράσης του και τις επιδράσεις του στον ανθρώπινο οργανισμό.

Στόχος της μελέτης αυτής είναι να γίνει μια επιδημιολογική θεώρηση της χρήσης του BHT ως αντιοξειδωτικό στα τρόφιμα, κάτι που κρίνεται αναγκαίο, εφ' όσον υπάρχουν ενδείξεις για σημαντικές τεχνολογικές ωφέλειες, αλλά και σοβαρές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία.

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε για τη διεξαγωγή της επιδημιολογικής αυτής θεώρησης συμπεριλαμβάνει δύο μεγάλες ενότητες. Στην πρώτη, γίνεται εκτενής αναφορά σε γενικά χαρακτηριστικά του μορίου, στο μηχανισμό της αντιοξειδωτικής του δράσης, στη χρήση του στα τρόφιμα, καθώς επίσης και σε στοιχεία νομοθεσίας. Το μεγαλύτερο τμήμα της ενότητας αυτής, καταλαμβάνουν επιδημιολογικά δεδομένα βάσει μελετών και πειραμάτων πάνω σε πιθανά οφέλη και επιπτώσεις του BHT σε ανθρώπους και ζώα. Στη δεύτερη ενότητα, παρουσιάζονται συγκεντρωμένα και σχολιάζονται κάποια σημαντικά συμπεράσματα που προκύπτουν απ' την επιδημιολογική θεώρηση που έχει προηγηθεί.

Η συγκεκριμένη έρευνα πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια πτυχιακής μελέτης, που διεξάγεται κατά το τέταρτο έτος σπουδών του τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθήνας.

ΜΕΡΟΣ Α'

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρόοδος του κλάδου της Χημείας και Τεχνολογίας τροφίμων και η εξέλιξη των μεθόδων συντήρησης παρέχει τη δυνατότητα στο σύγχρονο άνθρωπο να συντηρεί την τροφή του αναλλοίωτη για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Η παστερίωση, οι τεχνικές κονσερβοποίησης, η χρήση πρόσθετων ουσιών και πολλές άλλες μέθοδοι βοηθούν στη διαδικασία αυτή. Ιδιαίτερα γνωστή είναι η προσθήκη αντιοξειδωτικών στα τρόφιμα.

Αντιοξειδωτικά είναι οι ουσίες που προστίθενται είτε στα λίπη είτε στα τρόφιμα που περιέχουν λιπαρή ύλη για να επιβραδύνουν την οξείδωση και να καταστήσουν τα τρόφιμα εύληπτα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (Μπόσκου, 1997). Η οξείδωση στα τρόφιμα μπορεί να συμβεί είτε στην υδατική είτε στη λιπαρή φάση. Αυτό, όμως, που θα πρέπει να κρατήσουμε είναι πως η προσθήκη αντιοξειδωτικών καθυστερεί, αλλά δεν αποτρέπει τη διαδικασία οξείδωσης.

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ

- Επιβραδύνουν την οξείδωση των τροφίμων
- Καθιστούν τα τρόφιμα εύληπτα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα
- Χρησιμοποιούνται σε μεγάλο αριθμό τροφίμων ευρείας κατανάλωσης
- Εύκολη μέθοδος συντήρησης
- Χαμηλό κόστος συντήρησης
- Δεν αλλοιώνει τα θρεπτικά συστατικά του τροφίμου

ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ

- Δεν είναι βελτιωτικά γεύσης
- Δεν έχουν αντιμικροβιακή δράση
- Δεν αποτρέπουν την υποβάθμιση της γεύσης
- Πιθανόν, να έχουν καρκινογόνο δράση

Ένα αντιοξειδωτικό, για να εγκριθεί και να χρησιμοποιηθεί ως πρόσθετο στα τρόφιμα, θα πρέπει να συνδυάζει τα εξής (Μπόσκου, 1997 ; Allen&Hamilton, 1994):

- Να είναι αποτελεσματικό σε πολύ μικρή περιεκτικότητα
- Να μην έχει καμία βλαβερή επίδραση στην υγεία του ανθρώπου
- Να μην προσδίδει στο τρόφιμο δυσάρεστη οσμή ή γεύση
- Να είναι, έστω και ελάχιστα, λιποδιαλυτό
- Να είναι, όσο γίνεται, σταθερό στα διάφορα στάδια επεξεργασίας του τροφίμου (ιδιότητα 'carry-through')¹
- Να είναι διαθέσιμο για χρήση σε χαμηλό κόστος.

¹ Βλ. ενότητα Α2 για περισσότερες λεπτομέρειες

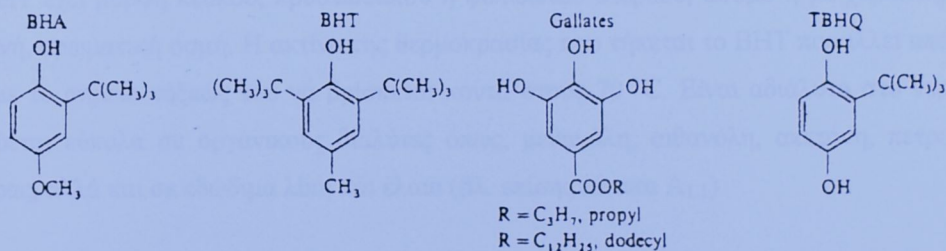
Υπάρχουν, όμως, και πράγματα που δεν μπορεί να κάνει ένα αντιοξειδωτικό και τα οποία αποτελούν σημεία σύγχυσης. Έτσι, ένα πρόσθετο αντιοξειδωτικό δε βελτιώνει τη γεύση ελαίων και λιπών κακής ποιότητας ή αυτών στα οποία έχει ήδη ξεκινήσει και προχωρήσει η οξείδωση. Επιπλέον, δεν αποτρέπει τη φθορά από τη δράση μικροβίων, ούτε την υδρολυτική διάσπαση και τέλος, δεν αποτρέπει την υποβάθμιση της γεύσης (Allen&Hamilton, 1994).

Τα πρόσθετα αντιοξειδωτικά διακρίνονται σε

πρωτοταγή (αυτά που διακόπτουν τις αντιδράσεις διάδοσης της οξείδωσης παρέχοντας άτομα υδρογόνου στις ελεύθερες ρίζες)

και **δευτεροταγή** (αυτά που δεσμεύουν μέταλλα τα οποία δημιουργούν ελεύθερες ρίζες με μεταφορά ηλεκτρονίων).

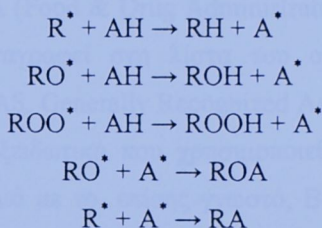
Μερικά από τα πιο γνωστά αντιοξειδωτικά είναι η βουτυλιωμένη υδροξυανισόλη (BHA), το βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο (BHT), οι εστέρες του γαλλικού οξέος και η δι-τρι-βουτυλο-υδροκινόνη (TBHQ), των οποίων η δομή φαίνεται στο σχήμα που ακολουθεί.



Σχήμα 1: Δομές των πιο γνωστών αντιοξειδωτικών (Corpen PP, 1994)

A1: ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΟ BHT

Το βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο (BHT) είναι φαινολικό παράγωγο και ανήκει στην ομάδα των πρωτοταγών αντιοξειδωτικών που χρησιμοποιούνται ως πρόσθετα στα τρόφιμα. Γενικά, τα πρωτοταγή αντιοξειδωτικά δρουν διακόπτοντας τις αντιδράσεις διάδοσης της οξείδωσης παρέχοντας άτομα υδρογόνου στις ελεύθερες ρίζες κατά τις αντιδράσεις



Η χημική ονομασία του BHT είναι 2,6-δι-τρι-βουτυλο-π-κρεσόλη, έχει χημικό τύπο $C_{15}H_{24}O$ και $MB=220,34$, ενώ είναι γνωστό και με τον κωδικό E321. σε θερμοκρασία δωματίου, το BHT έχει μορφή λευκού, κρυσταλλικού ή φολιδωτού στερεού, άοσμο ή με χαρακτηριστική ασθενή, αρωματική οσμή. Η ακτίνα της θερμοκρασίας που τήκεται το BHT ποικίλλει από 69-72 °C, με το σημείο τήξεώς του να βρίσκεται κοντά στους 70 °C. Είναι αδιάλυτο στο νερό, ενώ διαλύεται εύκολα σε οργανικούς διαλύτες όπως, μεθανόλη, αιθανόλη, ακετόνη, πετρελαϊκός αιθέρας, αλλά και σε εσώδιμα λίπη και έλαια (βλ. επίσης πίνακα A_{1.1})

Το BHT συντίθεται με βάση την π-κρεσόλη που εξάγεται από την καταλυτική διάσπαση του πετρελαίου και στη συνέχεια, αλκυλιώνεται με αέριο ισοβουτυλένιο μέσω μιας όξινης αντίδρασης παρουσία καταλύτη. Οι συνθήκες αντίδρασης επηρεάζουν την πορεία σύνθεσης του BHT και υπάρχουν δύο διαφορετικές μέθοδοι, η μια με χρήση φωσφορικού οξέος και θέρμανση στους 70 °C και η άλλη, με μεθανοδισουλφονικό οξύ και θέρμανση στους 40 °C. Στην πρώτη περίπτωση παραλαμβάνεται το προϊόν, απομακρύνεται ο καταλύτης και ακολουθεί έκπλυση με NaOH, ενώ στη δεύτερη, παραλαμβάνονται κρύσταλλοι που υφίστανται πλύση, επίσης με διάλυμα NaOH. Μερικές από τις εμπορικές ονομασίες του BHT είναι Antrancine 8, Tenox BHT, Ionol CP, Sustane, Dalpac, Impruvol, Vianol και Sumilizer BHT.²

² Food Additives Databook, Smith & Hong-Shum, 2003

Σαν πρόσθετο, το BHT χρησιμοποιείται σε λίπη και έλαια, σε τρόφιμα που περιέχουν λιπαρές ύλες, σάν υλικό στις συσκευασίες τροφίμων, σαν σταθεροποιητής σε εντομοκτόνα, καύσιμα, λιπαντικά και καλλυντικά. Στα τρόφιμα, έχει δείχθει πως παρουσιάζει κάποιου είδους αντιμικροβιακή δράση σε κάποιο στέλεχος του *Salmonella* sp, η οποία όμως δεν είναι εφικτό να μελετηθεί, διότι το BHT είναι πρακτικά αδιάλυτο στο νερό.

Η κατοχύρωση της σύνθεσης του BHT ως καινοτομία έγινε το 1947 και εγκρίθηκε ως πρόσθετο τροφίμων από τον FDA (Food & Drug Administration) των Ηνωμένων Πολιτειών το 1954 μέχρι το 1959, είχε καταγραφεί στη λίστα του οργανισμού αυτού ως πρόσθετο αναγνωρισμένο ως ασφαλές (GRAS, Generally Recognized As Safe). Εκτοτε και μέχρι σήμερα, θεωρείται το πιο σύνθετες αντιοξειδωτικό που χρησιμοποιείται στα κατεργασμένα λίπη, τις περισσότερες φορές σε συνδυασμό με το, επίσης γνωστό, BHA ή βουτυλο-υδροξυανισόλη ή E320.

Ζωικά λίπη

Φυτικά έλαια

Βούτυρο, μαργαρίνη

Προϊόντα αρτοποιίας

Προϊόντα σνακ

Αφυδατωμένες σούπες

Δημητριακά πρωινού

Καρκεύματα

Τσίχλες

Προϊόντα ψαριού

Ζωοτροφές

Συσκευασίες τροφίμων

Καλλυντικά

Παράγωγα πετρελαίου

Πίνακας Α_{1.1}: Κύριες χρήσεις του BHT (Corpen PP, 1994)

E321: ΒΟΥΤΥΛ-ΥΔΡΟΞΥΤΟΛΟΥΟΛΙΟ (BHT)	
Συνώνυμα	BHT
Ορισμός	
Χημική ονομασία	2,6-δι-τριτ. Βουτυλο-ρ-κρεσόλη 4-μεθυλο-2,6-δι-τριτ. Βουτυλο-φαινόλη
Αριθμ. EINECS	204-881-4
Χημικός τύπος	C ₁₅ H ₂₄ O
Μοριακό βάρος	220,36
Δοκιμασία	Περιεκτικότητα τουλάχιστον 99%
Περιγραφή	Λευκό, κρυσταλλικό ή φολιδωτό στερεό, άοσμο ή με χαρακτηριστική ασθενή αρωματική οσμή
Ταυτοποίηση	
A. Δοκιμές διαλυτότητας	Αδιάλυτο σε νερό και προπανοδιόλη-1,2 Ευδιάλυτο σε αιθανόλη
B. Σημείο τήξεως	70°C
Γ. Μέγιστο απορρόφησης	Το φάσμα απορρόφησης στοιβάδας πάχους 2cm διαλύματος της ουσίας σε απόλυτη αιθανόλη σε αναλογία 1: 100.000, σε μήκος κύματος 230-320 nm, εμφανίζει μια μόνο κορυφή στα 278 nm
Καθαρότητα	
Θευκή τέφρα	0,005% κατ' ανώτατο όριο
Φαινολικές προσμίξεις	0,5% κατ' ανώτατο όριο

Πίνακας Α_{1.2}: Ιδιότητες του BHT (Κώδικας Τροφίμων, Ποτών και Αντικειμένων Χρήσης (Κεφ.ΙΙΙ άρθρο 35,2003)

A2: ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ

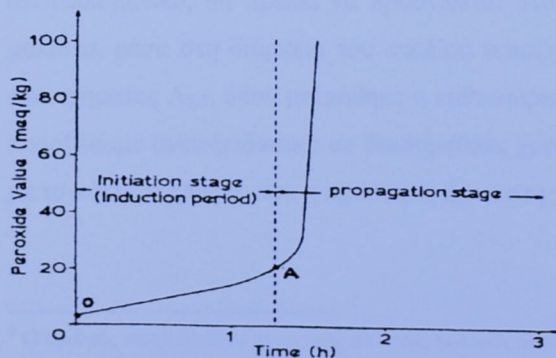
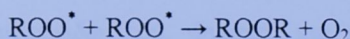
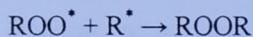
Μια από τις χημικές ιδιότητες των λιπών και ελαίων είναι η αυτοξειδωση ή, πιο απλά, η οξείδωσή τους, δηλαδή η αντίδρασή τους με το οξυγόνο με επακόλουθο σχηματισμό ελεύθερων ριζών (ομάδων με μονήρες $e^\bullet$). Η δημιουργία των ελεύθερων ριζών, πιθανόν, οφείλεται στη δράση του οξυγόνου απλής διεγερμένης κατάστασης (single oxygen), που σχηματίζεται με τη βοήθεια του φωτός. Τα συστατικά των λιπών και ελαίων που, κυρίως, υφίστανται οξείδωση είναι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA). Αποτέλεσμα της όλης διαδικασίας είναι η οξειδωτική τάγγιση του ελαίου που συνεπάγεται αλλοιώσεις στα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά και υποβάθμιση της ποιότητάς του.

Σήμερα, δεχόμαστε πως η αυτοξειδωση είναι μια αυτοκαταλύομενη αντίδραση με τρία στάδια.

Έναρξη: $R + \text{ενέργεια} \rightarrow R^\bullet$ (ελεύθερη ρίζα)

Διάδοση: $R^\bullet + O_2 \rightarrow ROO^\bullet$ (ρίζα υπεροξειδίου)
 $ROO^\bullet + RH \rightarrow R^\bullet + ROOH$

Τερματισμός: $R^\bullet + R^\bullet \rightarrow R-R$ Αδρανή προϊόντα που δεν προκαλούν έναρξη ή διάδοση της αντίδρασης

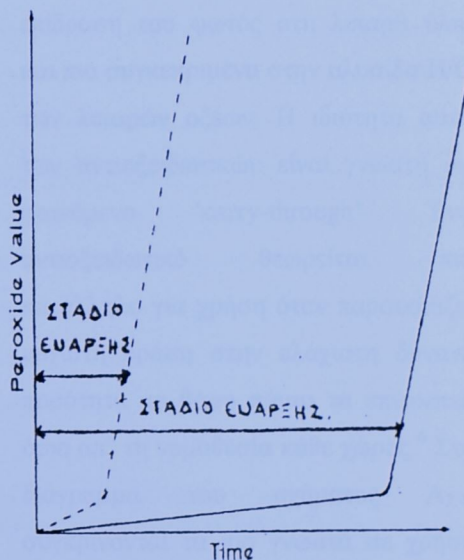


Σχήμα A_{2.1}: Οξείδωση σε λαρδί 100°C (Corpen PP, 1994)

Το στάδιο της έναρξης περιλαμβάνει τη δημιουργία της ελεύθερης ρίζας ($R^\bullet$). Στο στάδιο της διάδοσης, που ακολουθεί, η ελεύθερη ρίζα αντιδρά με το O_2 δίνοντας μια νέα ρίζα, η οποία με της ίδια διαδικασία δίνει μια καινούρια, κ.ο.κ. όταν όλες οι ελεύθερες ρίζες αντιδράσουν προς αδρανή προϊόντα, έχουμε φτάσει, πλέον, στο τρίτο και τελευταίο στάδιο του τερματισμού, όπου σταματά η αλληλουχία των αντιδράσεων.

Στο διάγραμμα του σχήματος A_{2.1}, παρουσιάζονται τα δύο πρώτα στάδια της οξείδωσης στο λαρδί που θερμαίνεται στους 100 °C. Πρόκειται για ζωικό λίπος και εδώ, φέρεται ως παράδειγμα. Στο στάδιο έναρξης, παρατηρούμε μια ομαλή αύξηση στο αριθμός υπεροξειδίων³ και, παράλληλα, δημιουργούνται οι πρώτες ελεύθερες ρίζες. Στο σημείο A, σημειώνεται μια απότομη αλλαγή κλίσης⁴ και κατακόρυφη αύξηση της εξεταζόμενης τιμής σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα. Αυτό σηματοδοτεί την αρχή του σταδίου διάδοσης της οξείδωσης.

Τα αντιοξειδωτικά λειτουργούν δρώντας πάνω στις ελεύθερες ρίζες, καθώς αυτές δημιουργούνται, και τις επαναφέρουν στην αρχική κατάσταση. Πιο συγκεκριμένα, τα φαινολικά αντιοξειδωτικά, όπου ανήκει και το BHT, αντιδρούν με τις ελεύθερες ρίζες παρέχοντας σ' αυτές άτομα H και δίνοντας αδρανή προϊόντα, που σταματούν τη διάδοση της οξείδωσης.⁵ Συγκρίνοντας την εξέλιξη της οξείδωσης σε ζωικό λίπος (λαρδί) και σε άλλο που περιέχει πρόσθετο αντιοξειδωτικό (βλ. διάγραμμα σχήματος A_{2.2}),



Σχήμα A_{2.2}: Επίδραση της προσθήκης αντιοξειδωτικού σε λαρδί: — λίπος χωρίς αντιοξειδωτικό, — λίπος με αντιοξειδωτικό (Corpen PP, 1994)

μπορούμε να διακρίνουμε ξεκάθαρα πόσο επεκτείνεται (ΒΓ) το στάδιο έναρξης και καθυστερεί η διάδοση της οξείδωσης με τη χρήση

πρόσθετου αντιοξειδωτικού. Φυσικά, για να είναι το αντιοξειδωτικό όσο το δυνατό πιο αποτελεσματικό, θα πρέπει να προστίθεται στο λίπος ή το έλαιο όσο πιο νωρίς γίνεται και μάλιστα, μέσα στη διάρκεια του σταδίου έναρξης. Αυτό συμπεραίνεται και από το διάγραμμα του σχήματος A_{2.3}, όπου μετρήθηκε η καθυστέρηση έναρξης του σταδίου διάδοσης σε λίπος που προσθέσαμε αντιοξειδωτικό σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Είναι σαφές πως, στην καμπύλη με το κόκκινο χρώμα, που η προσθήκη έγινε στη χρονική στιγμή 0, η επιμήκυνση του σταδίου

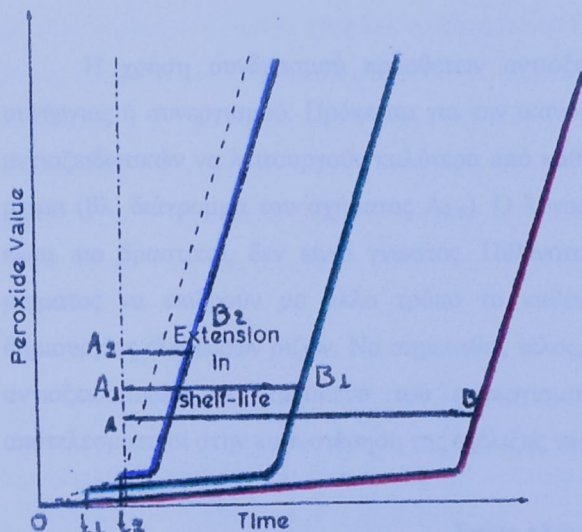
³ Ο αριθμός υπεροξειδίων είναι ένας απ' τους πολλούς που μετρούνται για τη μελέτη της οξείδωσης. Μπορεί να είναι παραπλανητικός, ειδικά αν το δείγμα έχει ήδη υποστεί τάγγισμα, οπότε είναι λανθασμένα χαμηλός. Επίσης, αν μετρηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, φαίνεται να αγγίζει μια max τιμή και μετά να μειώνεται.

⁴ Στα φυτικά έλαια, η αλλαγή κλίσης δεν είναι τόσο απότομη.

⁵ Σαν αντιοξειδωτικό, το BHT φαίνεται να είναι πιο δραστικό σε ζωικά λίπη παρά σε φυτικά έλαια. Αυτό, πιθανόν, γιατί τα πρώτα στερούνται φυσικών αντιοξειδωτικών (τοκοφερόλες, ασκορβικό οξύ) που περιέχουν τα τελευταία.

έναρξης (AB) είναι πολύ μεγαλύτερη σε σχέση με τις καμπύλες πράσινου (A_1B_1) και μπλε (A_2B_2) χρώματος που το αντιοξειδωτικό προστέθηκε αργότερα (στις χρονικές στιγμές t_1 και t_2).

Όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή του Α' μέρους, μια απ' τις επιθυμητές ιδιότητες ενός αντιοξειδωτικού, κατάλληλου να προστεθεί σε τρόφιμο, είναι να παραμένει σταθερό στα στάδια επεξεργασίας του λίπους ή ελαίου. Αυτό, γιατί η ενέργεια για το σχηματισμό των ελεύθερων



Σχήμα A_{2.3}: Επίδραση της προσθήκης αντιοξειδωτικού σε διάφορες χρον. στιγμές στην περίοδο έναρξης (Allen & Hamilton, 1994)

μείγματα αυτών. Παρατηρούμε πως το BHA έρχεται πρώτο, σημειώνοντας κορυφή (peak-πράσινη καμπύλη) στη δράση του στα 100-200 ppm συγκέντρωση, ενώ το BHT αυξάνει τη δράση του όσο αυξάνει και η συγκέντρωσή του, χωρίς όμως να παρουσιάζει κορυφή (A) εντός της περιοχής των 100-300 ppm, στοιχείο που συγκεντρώνει το ενδιαφέρον, αφού αυτό είναι το επιτρεπόμενο εύρος συγκέντρωσης από τα νομοθετικά πλαίσια των περισσότερων χωρών. Γι' αυτό τις περισσότερες φορές, χρησιμοποιείται το E₂ (Embanox 2), μίγμα BHA και BHT, που παρουσιάζει βελτιωμένη δράση, σε σχέση με τα συστατικά του ξεχωριστά, και κορυφή ακριβώς στο όριο των 300 ppm.

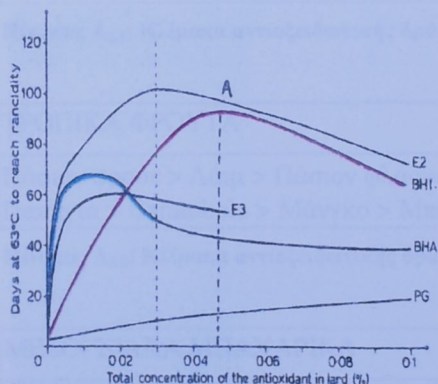
ριζών προέρχεται απ' τη θέρμανση ή την επίδραση του φωτός στη λιπαρή ύλη, και πιο συγκεκριμένα στην αλυσίδα H/C των λιπαρών οξέων. Η ιδιότητα αυτή των αντιοξειδωτικών είναι γνωστή ως φαινόμενο 'carry-through'. Ένα αντιοξειδωτικό θεωρείται πιο κατάλληλο για χρήση όταν παρουσιάζει μέγιστη δράση στην ελάχιστη δυνατή ποσότητα με βάση πάντα τα επιτρεπτά όρια απ' τη νομοθεσία κάθε χώρας.⁶ Στο διάγραμμα του σχήματος A_{2.4}, συγκρίνονται τα πιο γνωστά σε χρήση αντιοξειδωτικά (BHA, BHT, PG) και

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

⁶ Περισσότερες λεπτομέρειες επί νομοθεσίας βλ. ενότητα A5

Όσον αφορά στη μελέτη του επιπέδου δράσης του BHT και της σύγκρισής του με άλλα τεχνητά αντιοξειδωτικά, έρευνες φέρουν το BHT να είναι το πιο δραστικό απ' όλα (TBHQ, καφεϊκό οξύ και α-τοκοφερόλη), πιθανότατα λόγω της μικρής πολικότητας και το μικρό μέγεθος του μορίου του (Nenadis *et al.*, 2002)⁷ και να παρουσιάζει, μαζί με τη βιταμίνη C, αποτελεσματικότερη δράση έναντι των οξειδωτικών διαδικασιών σε ζωντανά κύτταρα (Soares D. *et al.*, 2003)⁸

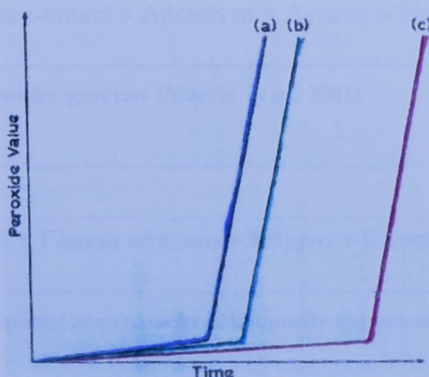
Η χρήση συνδυασμού πρόσθετων αντιοξειδωτικών στηρίζεται στο φαινόμενο της συνέργειας ή συνεργισμού. Πρόκειται για την ικανότητα του συνδυασμού δύο ή περισσότερων αντιοξειδωτικών να λειτουργούν καλύτερα από κάθε ένα ξεχωριστά στην ίδια ποσότητα με το μίγμα (βλ. διάγραμμα του σχήματος A_{2.5}). Ο λόγος, που οι συνδυασμοί των αντιοξειδωτικών είναι πιο δραστικοί, δεν είναι γνωστός. Πιθανότατα, όμως, τα διαφορετικά κλάσματα του μίγματος να επιδρούν με άλλο τρόπο το καθένα στα διάφορα στάδια του μηχανισμού δημιουργίας ελεύθερων ριζών. Να σημειωθεί, τέλος, πως δεν παρουσιάζουν όλοι οι συνδυασμοί αντιοξειδωτικών το φαινόμενο του συνεργισμού και, κατά συνέπεια, δεν είναι όλοι αποτελεσματικοί στην καθυστέρηση της εξέλιξης της οξειδωτικής διαδικασίας.



Σχήμα A2.4: Φαινόμενο 'carry-through' σε γνωστά αντιοξειδωτικά και μίγματα αυτών (Corpen PP, 1994)

Σχήμα A_{2.5}: Συνεργισμός σε τυπικό ζωικό λίπος

- με 0,02% BHA
- με 0,02% BHT
- με 0,01% BHA + 0,01% BHT



⁷ Nenadis *et al.*, Commonly used food antioxidants: a comparative study in dispersed systems, 2002

⁸ Soares *et al.*, Sequestering ability of butylated hydroxytoluene, propyl gallate, resveratrol, and vitamins C and E against ABTS, DPPH, and hydroxyl free radicals in chemicals and biological systems, 2003

Αντιοξειδωτική δράση του ΒΗΤ και φυσικά αντιοξειδωτικά

Θα ήταν παράλειψη να μην γίνει αναφορά σε δύο σημαντικές έρευνες πάνω στη σύγκριση της αντιοξειδωτικής ικανότητας του ΒΗΤ και αυτής ορισμένων φρούτων και μπαχαρικών. Μελέτες σε μεσογειακά και τροπικά φρούτα, αλλά και μπαχαρικά φέρουν στο φως αποτελέσματα που δε θα τα χαρακτηρίζαμε ως αναμενόμενα. Έτσι, τα μεσογειακά και τροπικά φρούτα, κυρίως το κόκκινο σταφύλι, το δαμάσκηνο και η μπανάνα, φαίνεται να εμποδίζουν τα δράση των ελεύθερων ριζών υπεροξειδίου αποτελεσματικότερα από το ΒΗΤ και, με εξαίρεση το ροδάκινο και το αβοκάντο, προστατεύουν σε μεγαλύτερο βαθμό από το υπεροξείδιο του υδρογόνου (Murcia *et al.*, 2001)⁹. Τέλος, συγκρινόμενο με μεσογειακά μπαχαρικά, το ΒΗΤ παρουσιάζει τη μικρότερη δράση έναντι της οξείδωσης των λιπιδίων σε μια κλίμακα μειούμενης δραστηριότητας που περιλαμβάνει γνωστά μπαχαρικά και αντιοξειδωτικά (Martinez-Tome *et al.*, 2001)¹⁰.

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΑ ΦΡΟΥΤΑ

Λεμόνι > Δαμάσκηνο > Βερίκοκο > Άσπρο σταφύλι > Πεπόνι > Κόκκινο σταφύλι > Μανταρίνι > Καρπούζι > Ροδάκινο > Μούσμουλο > Μήλο > Πορτοκάλι > Κεράσι > Φράουλα

Πίνακας Α_{2,1}: Κλίμακα αντιοξειδωτικής δράσης μεσογειακών φρούτων (Murcia *et al.*, 2001)

ΤΡΟΠΙΚΑ ΦΡΟΥΤΑ

Πάσιον φρουτ > Λάιμ > Πάσιον φλάουερ > Κουμ-κουάτ > Αβοκάντο > Ανανάς > Physalis > Παπάγια > Carambola > Μάνγκο > Μπανάνα

Πίνακας Α_{2,2}: Κλίμακα αντιοξειδωτικής δράσης τροπικών φρούτων (Murcia *et al.*, 2001)

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΑ ΜΠΑΧΑΡΙΚΑ

Δεντρολίβανο > Ρίγανη > ΡΓ > Αννάτο > ΒΗΑ > Γλυκιά πάπρικα > Κύμινο > Καντερή πάπρικα > Κρόκος > ΒΗΤ

Πίνακας Α_{2,3}: Κλίμακα σύγκρισης αντιοξειδωτικής δράσης μεσογειακών μπαχαρικών και γνωστών πρόσθετων (Martinez-Tome *et al.*, 2001)

⁹ Murcia *et al.*, Evaluation of the antioxidant properties of Mediterranean and tropical fruits compared with common food additives, 2001

¹⁰ Martinez-Tome, Antioxidant properties of Mediterranean spices compared with common food additives, 2001

A3: Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΒΗΤ ΩΣ ΠΡΟΣΘΕΤΟ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Το ΒΗΤ βρίσκεται στις ετικέτες πολλών τροφίμων και μάλιστα, αυτών που αγοράζουμε και χρησιμοποιούμε πολύ συχνά. Συνήθως, αναγράφεται κωδικοποιημένο, βάσει του Κώδικα Τροφίμων και Ποτών, ως E321.

Σαν αντιοξειδωτικό τροφίμων, το ΒΗΤ χρησιμοποιείται κυρίως σε λίπη και έλαια για τηγάνισμα (εκτός του ελαιολάδου συμπεριλαμβανομένου και του πυρηνελαίου), αλλά και σε προϊόντα που περιέχουν λιπαρές ύλες, όπως προϊόντα αρτοποιίας, τσιτς, δημητριακά πρωινού, σνακς, μίγματα για γλυκίσματα, σούπες, ζωμούς και καρυκεύματα, αλλά και σε τσίχλες και διαιτητικά συμπληρώματα¹¹. Τα τελευταία μάλιστα, μπορεί να περιέχουν αποκλειστικά ΒΗΤ και καταναλώνονται από άτομα που πιστεύουν στην ύπαρξη αντικαρκινικής δράσης του πρόσθετου αυτού στον ανθρώπινο οργανισμό.

Το πρόσθετο E321 είναι ευρέως χρησιμοποιούμενο στις προαναφερθείσες κατηγορίες λόγω της αυξημένης διαλυτότητάς του στα λίπη και έλαια. Παρά τη διαδεδομένη χρήση του, το ΒΗΤ φαίνεται πως δεν παρουσιάζει το ίδιο επίπεδο αντιοξειδωτικής δράσης στα φυτικά έλαια με αυτό στα ζωικά λίπη. Αυτό είναι κάτι που, πιθανότατα, οφείλεται στα ήδη υπάρχοντα φυσικά αντιοξειδωτικά (π.χ. τοκοφερόλες) των φυτικών ελαίων.¹²

Προκειμένου η προσθήκη του ΒΗΤ, και γενικά των αντιοξειδωτικών, στο τρόφιμο να είναι αποτελεσματική θα πρέπει να έχει γίνει σωστός διασκορπισμός του στη μάζα του λίπους ή του ελαίου. Αυτό γίνεται ακόμα πιο δύσκολο στο να επιτευχθεί, αν λάβουμε υπόψη την απειροελάχιστη συγκέντρωση του ΒΗΤ που επιτρέπεται να προστεθεί στο τρόφιμο (100-200 ppm¹³). Για τη διευκόλυνση της δράσης του, γίνονται προσπάθειες βελτίωσης των μεθόδων προσθήκης και εκμετάλλευσης του φαινομένου του συνεργισμού που παρουσιάζει το ΒΗΤ με άλλα αντιοξειδωτικά (κυρίως με το ΒΗΑ).

¹¹ Βλ. επίσης πίνακα A_{1.1} στην ενότητα A₁

¹² Βλ. επίσης, υποσημείωση 3 στην ενότητα A2

¹³ Corpen PP, 1994.

Δύο είναι οι πιο γνωστές μέθοδοι προσθήκης BHT στα τρόφιμα. Η μία περιλαμβάνει απ' ευθείας προσθήκη του αντιοξειδωτικού στο λίπος ή έλαιο και μάλιστα, σε θερμοκρασία 60-80 °C που εξασφαλίζει επαρκή κινητικότητα στα μόρια για σωστή διασπορά του BHT. Ακόμα πιο εύκολα γίνεται αν χρησιμοποιηθεί υγρό μίγμα BHA/BHT (π.χ. Embanox 2). Η δεύτερη μέθοδος αναφέρεται σε ψεκασμό του τροφίμου με διάλυμα του αντιοξειδωτικού BHT κατά το στάδιο της συσκευασίας. Αυτό, βέβαια, προϋποθέτει πακετάρισμα του τροφίμου σε αεροστεγή συσκευασία και αποθήκευση για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.¹⁴

Τέλος, σημαντικό είναι ν' αναφερθεί πως το BHT, σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να μην προστίθεται απ' ευθείας στο τρόφιμο, αλλά να αποτελεί υλικό της συσκευασίας αυτού.

¹⁴ National Organic Standards Board (NOSB), September 2002

A4: ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΤΗΤΑ-ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΒΗΤ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ

Όπως κάθε τι μη φυσικό, έτσι και το ΒΗΤ έχει εγείρει ανησυχίες και ερωτηματικά σχετικά με τη χρήση του ως αντιοξειδωτικό στα τρόφιμα, τόσο στην επιστημονική κοινότητα όσο και στους απλούς καταναλωτές. Η ασφάλεια των τροφίμων, στην περίπτωση αυτή, είναι μέγιστης σπουδαιότητας και θα πρέπει να εκτιμηθεί αν ο κίνδυνος που, πιθανόν, να διατρέχουν οι καταναλωτές απ' τη χρήση του ΒΗΤ είναι αποδεκτός.

Ο τομέας των αντιοξειδωτικών, και ιδίως του ΒΗΤ, έχει μελετηθεί σε τέτοιο βαθμό, ώστε αν είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε περισσότερα για την επίδρασή του στον οργανισμό μας απ' ότι για τον κίνδυνο που διατρέχουμε απ' την κατανάλωση οξειδωμένων λιπών και ελαίων. Αυτό που συγγχεί κυρίως τα πράγματα, είναι η παράδοση συμπεριφορά της ουσίας αυτής (π.χ. καρκινογικής και αντικαρκινικής δράση, ταυτόχρονα) και η δοσοεξαρτώμενη δράση του. Οι συχνότερες απορίες των καταναλωτών αφορούν, κυρίως, τον τρόπο και τους τομείς δράσης του ΒΗΤ στον οργανισμό του ανθρώπου, αλλά και το αν θα πρέπει να καταναλώνονται τρόφιμα που περιέχουν ως πρόσθετο την ουσία αυτή.

Όσον αφορά στην επίδραση του ΒΗΤ στον οργανισμό, μελέτες σε πειραματόζωα, αλλά και ανθρώπους, επέφεραν αποτελέσματα στους παρακάτω τομείς:

Μεταβολισμός

Το ΒΗΤ οξειδώνεται και απεκκρίνεται μέσω των ούρων. Σε ζώα, όπως αρουραίοι, κουνέλια και μαϊμούδες, κυριαρχεί η οξείδωση στην π-μεθυλομάδα, ενώ στους ανθρώπους συμβαίνει στις τετρα-βουτυλομάδες. Αυτό σημαίνει πως ο ανθρώπινος οργανισμός εκτίθεται σ' ένα φάσμα διαφορετικών μεταβολιτών.

Οξεία τοξικότητα

Το LD₅₀ (Lethal Dose 50%, η δόση ΒΗΤ που απαιτείται να χορηγηθεί στα άτομα του δείγματος προκειμένου να επέλθει ο θάνατος του 50% αυτών) σε αρουραίους κυμαίνεται από 1700 ως 1970 mg/Kg σωματικού βάρους (ΣΒ). Η αντίστοιχη τιμή σε ποντίκια είναι 2000, σε κουνέλια 2100-3200 και σε γάτες 940-2100 (Madhavi & Salunkhe, 1995;1996).

Χρόνια τοξικότητα

Υψηλές δόσεις σε πειραματόζωα προκάλεσαν μείωση στο ρυθμό ανάπτυξης, απώλεια βάρους, πνευμονική βλάβη, αιμορραγία, ηπατομεγαλία και μείωση ηπατικών ενζύμων (Gosselin *et al.*, 1984). Οι επιπτώσεις στο ήπαρ εμφανίστηκαν σε δύο εβδομάδες με δόση 500 mg/Kg ΣΒ/ημέρα, ενώ η αιμορραγία απαιτήσε χρόνιες δόσεις της τάξης των 400-500 mg/kg ΣΒ (Madhavi & Salunkhe, 1995;1996)

Καρκινογένεση

Το BHT, χορηγούμενο σε δόσεις που κυμαίνονται από 0,5-2%, έχει εμφανίσει διττή δράση, αντικαρκινική και μη. Επιπλέον, έχει ελεγχθεί η επίδρασή του σε συγχορήγηση με χημικά καρκινογόνα, όπου και δείχθηκε πως αποτρέπει εκδήλωση καρκίνου του ήπατος, πνευμόνων και στομάχου, ενώ προάγει καρκίνο στη χολή, το θυρεοειδή αδένα και, παραδόξως, στους πνεύμονες. Συμπερασματικά, σύμφωνα με το IARC (International Agency for Research on Cancer), τα στοιχεία για την καρκινογενετική δράση του BHT σε ζώα είναι ανεπαρκή, ενώ δεν μπορούμε να κατατάξουμε αυτό το πρόσθετο ως καρκινογόνο στους ανθρώπους (IARC, 1986; PBC, 2002).

Επίδραση στην αναπαραγωγή

Σε δόσεις των 50 mg/Kg ΣΒ σε αρουραίους, ποντίκια και κουνέλια, το BHT δεν παρουσίασε επίδραση στην αναπαραγωγή, ούτε προκάλεσε τερατογενέσεις. Σε υψηλότερες δόσεις (500 mg/Kg ΣΒ) παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των γεννήσεων και στο βάρος γέννησης. Παρόμοια υψηλές δόσεις σε κουνέλια προκάλεσαν αυξημένο αριθμό εμβρυϊκών θανάτων (Madhavi & Salunkhe, 1995;1996).

Μεταλλαξογόνος δράση

Η πλειοψηφία των ερευνητικών δεδομένων δεν υποστηρίζει τη γενετική τοξικότητα του BHT (Sherwin, 1990), ενώ μεταλλαξογόνος δράση παρατηρήθηκε σε μερικά πειράματα με υψηλές δόσεις χορήγησης.

Επίδραση στη συμπεριφορά

Σε ποντίκια 2^{ης} γενιάς, που η ‘μητέρα’ τους ελάμβανε BHT όσο κυοφορούσε, παρουσίασαν αϋπνίες, επιθετικότητα και αυξημένες μαθησιακές ικανότητες (Madhavi & Salunkhe, 1995;1996). σε ανθρώπους, μελέτες υποστηρίζουν πως το BHT προκαλεί ‘σύνδρομο υπερκινητικότητας’ (υπόθεση Feingold)¹⁵ ή ότι δρα παρόμοια με τα οιστρογόνα.

Αλλεργίες

Αλλεργικές αντιδράσεις λόγω του BHT, συνήθως, περιλαμβάνουν δερματίτιδες, αλλά σπανίως εμφανίζονται και πιθανόν, οφείλονται σε δυσκολία κάποιων ατόμων να μεταβολίσουν το πρόσθετο αυτό (Hannuksela & Haahtela, 2002)

Αντιμικροβιακή και αντική δράση

Το BHT θεωρείται πως παρουσιάζει δράση έναντι των μικροβίων.¹⁶

Αν και το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στις επιδράσεις του BHT, ως πρόσθετο στα τρόφιμα, στην υγεία ανθρώπων και ζώων, θα ήταν παράλειψη να μην αναφερθούν τα αποτελέσματα της δράσης του εκτός τροφίμων. Ερεθισμός μπορεί να προκληθεί σε μάτια και δέρμα (δερματίτιδες), καθώς και στους βλεννογόνους και το ανώτερο αναπνευστικό, ενώ παρατεταμένη έκθεση στο αντιοξειδωτικό μπορεί να οδηγήσει σε βλάβες των ματιών, ναυτία, ζάλη και πονοκεφάλους (MSDS, 1994)

Παραμένει το ερώτημα, όμως, αν θα πρέπει να καταναλώνονται τρόφιμα που περιέχουν BHT ή όχι. Απαντήσεις, κατά κάποιο τρόπο, στο ερώτημα αυτό, αλλά και στις γενικότερες ανησυχίες, ιδιαίτερα του καταναλωτικού κοινού, έρχονται να δώσουν τα συμπεράσματα της 51^{ης} συνεδρίασης της Κοινής Ειδικής Επιτροπής του FAO και WHO για τα Πρόσθετα Τροφίμων στα πλαίσια του Διεθνούς Προγράμματος για τη Χημική Ασφάλεια (WHO, 1999). Σύμφωνα με τα πρακτικά της συνεδρίασης στις ενότητες 15,18 και 28, που αναφέρονται σε βραχυχρόνιες και μακροχρόνιες μελέτες σε πειραματόζωα κυρίως, προκύπτουν ιδιαίτερα ενδιαφέροντα αποτελέσματα που στο σύνολό τους είναι καθησυχαστικά.

¹⁵ Βλ. παράρτημα αναλυτικά για υπόθεση Feingold

¹⁶ Βλ. ενότητα Α₆₋₁₂ άρθρο 6

Έτσι, η επιτροπή δέχεται πλέον το BHT, όχι ως καρκινογόνο ουσία, αλλά σαν 'αίτιο προαγωγής' καρκίνου. Αρουραίοι που τους χορηγήθηκε BHT, αφού είχαν λάβει συγκεκριμένες ποσότητες καρκινογόνων χημικών ουσιών (νιτροζαμίνες, πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες), παρουσίασαν αύξηση καρκινωμάτων, κυρίως στον πνεύμονα και το ήπαρ, σε σχέση με αντίστοιχο πληθυσμό που του είχε χορηγηθεί BHT δίχως καρκινογόνο αίτιο. Επιπλέον, μελετώντας τα αποτελέσματα των ερευνών, η Επιτροπή όρισε πως, στην πραγματικότητα, απαιτούνται δόσεις άνω των 25 mg/Kg ΣΒ για να επέλθει ηπατική νέκρωση και πως, αντίθετα με το DDT και τη φαινοβαρβιτάλη, το BHT δεν προκαλεί αύξηση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Όσον αφορά στην επίδραση της, υπό μελέτη, ουσίας στην αναπαραγωγή, η απόφαση, βάσει συμπερασμάτων έρευνας σε αρουραίους με δόσεις της τάξης του 0,1% BHT, ορίζει πως αυτή δεν επιφέρει καμία απολύτως επίπτωση. Σε αντίθεση, άλλη έρευνα διαπίστωσε τη μείωση του ρυθμού αύξησης βάρους που προκαλεί το BHT σε πειραματόζωα που έλαβαν την ουσία μέσω των γονιών τους κατά τη φάση της ενδομήτριας ζωής τους.

Για την εκδήλωση αιμορραγικών επεισοδίων, διαπιστώθηκε πως απαιτούνται μαζικές δόσεις BHT που επεμβαίνουν στο μεταβολισμό της βιταμίνης K, ενώ η κατάσταση επιδεινώνεται όταν η πρόσληψη της συγκεκριμένης βιταμίνης στο πειραματόζωο μέσω της διαίτας είναι χαμηλή.

Εξίσου μεγάλες δόσεις, της τάξης των 500-5000 ppm BHT απαιτούνται για την εμφάνιση βλαβών στο θυρεοειδή, με αύξηση του βάρους και της ικανότητας πρόσληψης ιωδίου του αδένα.

Απεδείχθη, όμως, πως το BHT διαθέτει και μια δράση ενάντια σε αίτια που προκαλούν καρκίνο. Αυτό συμβαίνει, κατά πάσα πιθανότητα, εξαιτίας αλλαγών που προκαλεί η ουσία αυτή στη λειτουργία και την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων.

Στηριζόμενα στα παραπάνω ερευνητικά δεδομένα, τα μέλη της επιτροπής δέχθηκαν το BHT ως μη καρκινογόνο ουσία. Παρ' όλα αυτά, και εξαιτίας της διττής δράσης που εμφανίζει σε αρκετές περιπτώσεις, η Επιτροπή όρισε ένα αποδεκτό όριο ημερήσιας πρόσληψης BHT (ADI=0-0,125 mg/kg ΣΒ) που είναι αρκετά χαμηλό και εντός των, μέχρι στιγμής, μελετημένων και ασφαλών δόσεων, ενώ ταυτόχρονα τόνισε την αναγκαιότητα για περαιτέρω δράση και έρευνα στον τομέα αυτό.

Εκτός των ανθρώπων που ανησυχούν για τη δράση και την επίδραση της ουσίας ΒΗΤ που περιέχεται σε τρόφιμα, τα οποία καταναλώνουν ευρέως, υπάρχουν και άλλοι που, στηριζόμενοι στην αντικαρκινική δράση που η ουσία αυτή έχει εμφανίσει, αλλά δεν κατέχει αποδεδειγμένα, αναρωτιούνται αν θα ήταν χρήσιμη και ωφέλιμη η λήψη συμπληρωμάτων ΒΗΤ. Η απάντηση δεν είναι ξεκάθαρη. Στις ποσότητες που το ΒΗΤ προστίθεται στα τρόφιμα μπορεί να μην προκαλεί τίποτα βλαβερό για τον ανθρώπινο οργανισμό, όμως για τα συμπληρώματα δεν υπάρχει τίποτα συγκεκριμένο και, εν κατακλείδι, δεν αξίζει ο κίνδυνος πρόκλησης σοβαρής βλάβης για μια πιθανή αντικαρκινική δράση που μπορεί να παρουσιάσει το αντιοξειδωτικό αυτό.¹⁷

¹⁷ Συμπεράσματα της 51^{ης} συνεδρίασης της Κοινής Ειδικής Επιτροπής του FAO και WHO για τα Πρόσθετα Τροφίμων στα πλαίσια του Διεθνούς Προγράμματος για τη Χημική Ασφάλεια (WHO, 1999).

A5: ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΒΗΤ

Η χρήση του βουτυλιωμένου υδροξυτολουολίου (ΒΗΤ) ως πρόσθετο αντιοξειδωτικό τροφίμων είναι ευρύτατα διαδεδομένη στις περισσότερες χώρες του κόσμου και καθορίζεται τόσο από τη νομοθεσία κάθε κράτους ξεχωριστά όσο και από διεθνείς οργανισμούς, όπως ο η Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕU) και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO).

Στη χώρα μας, το θέμα της χρήσης των πρόσθετων τροφίμων καθορίζεται απ’ τη νομοθεσία του κράτους και απ’ τη νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Ε.Ε.) και περιλαμβάνεται στον Κώδικα τροφίμων και Ποτών (πρώτη έκδοση του κώδικα ήταν το 1941). Στην οδηγία 95/2 της Ε.Ε., περιλαμβάνονται οι τελευταίες πληροφορίες σχετικά με τα πρόσθετα τροφίμων, εκτός των χρωστικών και γλυκαντικών ουσιών. Επομένως, εκεί βρίσκεται και ο πιο πρόσφατος κανονισμός για τη χρήση του ΒΗΤ, με τον οποίο η Ελλάδα έχει κληθεί να εναρμονιστεί.

	ΒΗΑ	ΒΗΤ	ΡG	ΤΒΗQ ¹⁸
Η.Π.Α	200	200	150	200
Μ. Βρετανία	200	200	100	
Βέλγιο -λιανική χορήγηση	100	100	100	
-βιομηχανία	400	400	400	
Ολλανδία -λιανική χορήγηση	100	100	100	
-βιομηχανία	400	400	400	
Ιταλία	300	300	100	
Γαλλία	100	100	100	
Λουξεμβούργο	100	100	100	
Δανία	100	100	50	
Γερμανία				
Ε.Ε.	200	100	200	

Πίνακας Α5.1: Επιτρεπτά όρια χρήσης του ΒΗΤ σε ppm, σε διάφορες χώρες (Allen & Hamilton, 1994)

¹⁸ Αξιοσημείωτο γεγονός ότι το αντιοξειδωτικό δεν έχει λάβει έγκριση από καμία άλλη χώρα εκτός των Η.Π.Α.

Το BHT, εκτός της Ελλάδας, είναι εγκεκριμένο πρόσθετο τροφίμων και σε πολλές άλλες χώρες εντός της Ε.Ε., όπως η Μ. Βρετανία, το Βέλγιο και η Ιταλία, αλλά και εκτός αυτής, όπως οι Η.Π.Α., ο Καναδάς, η Αυστραλία και η Ιαπωνία. Στον πίνακα Α_{5.1}, παρουσιάζονται τα επιτρεπτά όρια χρήσης του BHT για διάφορες χώρες, βάσει δεδομένων του έτους 1994. αξίζει να παρατηρήσουμε πως η Γερμανία δεν έχει ορίσει επιτρεπτά όρια, πράγμα που, λογικά, ως σήμερα θα πρέπει να έχει κάνει προκειμένου να εναρμονιστεί με τους κανονισμούς και τη νομοθεσία της Ε.Ε. Επίσης, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως το Βέλγιο και η Ολλανδία, στη βιομηχανική χρήση του BHT, επιτρέπουν διπλάσιο ποσά στα τρόφιμα από άλλες χώρες και αυτό, γιατί θεωρούν πως κατά την επεξεργασία "χάνεται" μέρος του αντιοξειδωτικού αυτού. Στο Food Additives Databook των Smith & Hong-Shum (2003), αναφέρεται πως για το USDA και τον FDA, οι επιτρεπόμενες ποσότητες BHT στα τρόφιμα είναι 0,01% και 0,02% του βάρους του λίπους ενός τροφίμου, αντίστοιχα.

Τέλος, βάσει του κανονισμού σήμανσης τροφίμων, στις ανεπτυγμένες χώρες είναι υποχρεωτική η αναφορά του πρόσθετου στις ετικέτες, είτε με τη γενική ονομασία του, που θα ακολουθείται από την ένδειξη 'επιτρεπτό αντιοξειδωτικό', είτε με τον κωδικό του (E321).

A6: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Σε αυτό το τμήμα της παρούσας πτυχιακής εργασίας επικεντρώνουμε το ενδιαφέρον μας στην μελέτη επιμέρους πειραματικών ερευνών πάνω στις επιδράσεις της χρήσης του BHT στους οργανισμούς.

Οι έρευνες αυτές ταξινομούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, σε αυτές που υποστηρίζουν τη θετική δράση του πρόσθετου υπό μελέτη (BHT) στους οργανισμούς, και σε εκείνες των οποίων τα αποτελέσματα συνηγορούν στις βλαβερές συνέπειες αυτής της χρήσης. Οι δύο αυτές κατηγορίες χωρίζονται περαιτέρω στην κατηγορία που περιλαμβάνει δεδομένα που έχουν να κάνουν με τη σχέση καρκίνου – BHT, η οποία είναι και η πλευρά δράσης της ουσίας αυτής με τη μεγαλύτερη διερεύνηση, και στην κατηγορία εκείνη που ασχολείται με την πιθανή σύνδεση ορισμένων ασθενειών και συμπτωμάτων στους οργανισμούς και του μηχανισμού με τον οποίο το BHT δρα.

Είναι αναμενόμενο πως, εφ' όσον το BHT αποτελεί, κατά κύριο λόγο, αντιοξειδωτικό πρόσθετο των πιο συχνά καταναλισκόμενων τροφίμων, το ενδιαφέρον τόσο των επιστημόνων όσο και του ευρύτερου καταναλωτικού κοινού επικεντρώνεται σε ερευνητικά δεδομένα και αποτελέσματα που αφορούν στον ανθρώπινο οργανισμό.

Από την άλλη πλευρά, όμως, κρίνεται σκόπιμο να αναφέρουμε, σε αυτό το σημείο, πως στον κατάλογο των ερευνών, των οποίων η περιγραφή θα ακολουθήσει, περιλαμβάνεται ένας πολύ μικρός αριθμός πειραμάτων επάνω σε ανθρώπους. Αυτό γιατί, με βάση δεδομένα και αναφορές προηγούμενων ενοτήτων της παρούσας εργασίας, δεν είναι εντελώς ξεκάθαρη η δράση του BHT σαν χημική ουσία και τα αποτελέσματα αυτής. Είναι λογικό, λοιπόν, να αποφύγουμε να πειραματιστούμε με μια ουσία αμφιλεγόμενης δράσης, θέτοντας σε άγνωστους, τις περισσότερες φορές, κινδύνους ανθρώπινες ζωές. Έτσι ο κύριος όγκος των πληροφοριών προέρχονται από πειραματισμό είτε πάνω σε ζώα που χρησιμοποιούνται κατά κόρων σαν πειραματόζωα, είτε πάνω σε κύτταρα ανθρώπων ή ζώων στα πλαίσια ενός εργαστηριακού ελέγχου.

A6.1: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΥΠΟΣΤΗΡΙΖΟΥΝ ΤΗ ΘΕΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΒΗΤ

A6.1.1: ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΒΗΤ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ (ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ)

1. Προοξειδωτικός και αντιοξειδωτικός μηχανισμός του ΒΗΤ και της β-καροτίνης στη φωτοκαρκινογένεση (Black, 2002).

Το 1962, διατυπώθηκε η υπόθεση πως ο κίνδυνος που διατρέχουμε λόγω των ελεύθερων ριζών μπορεί να μειωθεί με τρεις αλλαγές στη διατροφή μας. Αυτές περιλαμβάνουν

- i) μείωση θερμίδων που με τη σειρά της μειώνει τις αντιδράσεις των ελευθέρων ριζών,
- ii) ελαχιστοποίηση των διαιτητικών συστατικών που τείνουν να επάγουν τις αντιδράσεις των ελευθέρων ριζών
- iii) και λήψη συμπληρωμάτων με αντιοξειδωτικούς παράγοντες.

Η συγκεκριμένη έρευνα μελετά την αντιοξειδωτική δράση του ΒΗΤ και της β-καροτένιου που έχει δείχθει πως επηρεάζουν τη φωτοκαρκινογένεση. Παρά την έλλειψη συσχετισμού μεταξύ φυσικοχημικών και παθοφυσιολογικών παραμέτρων, κυρίως στην περίπτωση του ΒΗΤ, έχει δείχθει πως, και τα δύο αντιοξειδωτικά αναστέλλουν επαρκώς την οξείδωση των λιπαρών οξέων στις βιολογικές μεμβράνες.

Η έρευνα καταλήγει πως η δράση του ΒΗΤ στην αναστολή της φωτοκαρκινογένεσης φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη, ενώ η β-καροτένιου λειτουργεί ενάντια στη φωτοκαρκινογένεση κάτω από συγκεκριμένες διατροφικές συνήθειες.

2. *Αντικαρκινική δράση των μονοκυκλικών φαινολικών ενώσεων (Williams, 2002).*

Στις μελέτες αυτές, ερευνήθηκε η πιθανή αντικαρκινική δράση του BHT έναντι στον καρκίνο ήπατος σε αρουραίους που προκαλείται είτε από ακετυλαμινοφλουορένιο (AAF) ή αφλατοξίνη B1 (AFB1). Παράλληλα, μελετήθηκε ο μηχανισμός δράσης κατά του καρκίνου και άλλων μονοκυκλικών φαινολικών ενώσεων.

Τα αποτελέσματα του πειράματος έδειξαν πως διαίτα με 100-125 ppm BHT, χορηγούμενη σε αρουραίους, ανέστειλε την έναρξη ηπατοκαρκινογένεσης από AAF ή AFB1, δρώντας κατά πάσα πιθανότητα ενδοκυτταρικά μπλοκάροντας επιδράσεις της καρκινογόνου ουσίας.

3. *Ανασταλτικές επιδράσεις του Se, της βιταμίνης A και του BHT σε in vitro ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων ανθρώπινης γλώσσας (Inoue et al, 1995).*

Σκοπός των μελετητών ήταν η μελέτη της επίδρασης των τριών αυτών ουσιών σε καρκινικά κύτταρα ανθρώπινης γλώσσας και του μηχανισμού με τον οποίο οι ουσίες αυτές αναστέλλουν την εξέλιξη της νόσου. Η εξέταση αυτή έγινε σε μονοκαλλιέργειες κυττάρων με 38 mg ουσίας, στην περίπτωση του BHT, και εδείχθη πως επεμβαίνει στη σύνθεση DNA μέσω εμπλοκής στο μηχανισμό της G2-M φάσης της κυτταροδιαίρεσης.

4. *Παρεμπόδιση της έναρξης, ανάπτυξης και εξέλιξης του όγκου του δέρματος από τη δράση αντιοξειδωτικών και παρόμοιων ουσιών (Slaga, 1995)*

Η μελέτη αυτή στηρίζεται σε πειράματα πάνω σε ζώα και ανθρώπους για αντιμετώπιση του καρκίνου με χρήση αντιοξειδωτικών. Έχειδειχθεί πως τα αντιοξειδωτικά αναστέλλουν την ανάπτυξη καρκίνου που προκαλείται από ποικιλία καρκινογόνων παραγόντων και ακτινοβολιών.

Όσον αφορά στην απαρχή του καρκίνου του δέρματος, ουσίες όπως το BHT, έχουν βρεθεί να αναστέλλουν το διμέθυλο-βένζυλο-ανθρακένιο (DMBA), παράγοντα έναρξης της

ογκογένεσης στο δέρμα. Η ιδιότητα αυτή των αντιοξειδωτικών εικάζεται πως σχετίζεται με το μεταβολισμό του DMBA.

Η έρευνα καταλήγει πως ένας σημαντικός αριθμός αντιοξειδωτικών, όπως το BHA, BHT, η βιταμίνη E και C, δρουν με εξαιρετικά αποτελέσματα ενάντια στον καρκίνο του δέρματος.

5. Προστατευτική δράση των πρόσθετων τροφίμων ενάντια στην ηπατοκαρκινογένεση και τη μετάλλαξη που επάγεται από την αφλατοξίνη (Soni *et al*, 1996 – 1997).

Οι αφλατοξίνες, ουσίες που παράγουν μύκητες του *Aspergillus* sp, θεωρούνται ηπατοτοξικές σε ζώα και πολύ επικίνδυνες για τον ανθρώπινο οργανισμό. Έχει, επίσης,δειχθεί εργαστηριακά πως προκαλούν καρκίνο ήπατος σε ζώα. Οι ουσίες αυτές κατά το μεταβολισμό τους, δίνουν παράγωγα που ομοιάζουν στο DNA και είναι ικανά να προάγουν μεταλλάξεις.

Στόχος του πειράματος αυτού είναι να μεταβληθεί η ικανότητα κάποιων πρόσθετων (BHT, BHA) τροφίμων και μπαχαρικών να αναστείλουν τη μεταλλαξογόνο δράση της αφλατοξίνης AFB₁, σε καλλιέργειες *Salmonella* sp. καθώς και την καρκινογόνο δράση της στο ήπαρ αρουραίων.

Για τη διερεύνηση αναστολής της μεταλλαξογόνου δράσης της AFB₁, χρησιμοποιήθηκαν καλλιέργειες *Salmonella* που επιμολύνθηκαν με AFB₁ και μετά από την επώαση μετρήθηκαν οι αποικίες μεταλλαγμένων κυττάρων. Στην περίπτωση της καρκινογόνου δράσης χορηγήθηκε η αφλατοξίνη σε ποντίκια (Male Wistar) και ακολούθησε δίαιτα με τα υπό μελέτη πρόσθετα. Φυσικά, υπήρχε και η ομάδα ελέγχου. Στο τέλος κάθε εβδομάδας θεραπείας, ένας αριθμός ζώων θανατώνονταν και εξετάζονταν τα ηπατοκύτταρά τους με εκτομή του ήπατος.

Σύμφωνα με τα συμπεράσματα της διαδικασίας αυτής, τα περισσότερα από τα πρόσθετα τροφίμων εμφάνισαν προφυλακτική δράση έναντι των μεταλλάξεων και της καρκινογένεσης λόγω της AFB₁. Πιο συγκεκριμένα, αντιοξειδωτικά όπως BHA και BHT ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικά στη μείωση των μεταλλάξεων του DNA προκαλώντας μείωση στην ενεργοποίηση, ενώ στην περίπτωση των ηπατοκυττάρων έδρασαν μειώνοντας τον αριθμό των

αλλαγών στα κύτταρα. Τελικά, τα πρόσθετα αυτά φάνηκε πως ενεργούν αναστέλλοντας την αφλατοξίνη, την ενεργοποίηση και την αποτοξίνωσή της.

6. Χημική παρεμπόδιση της προκαλούμενης από ετεροκυκλικές αμίνες, καρκινογένεσης από φαινολικά παράγωγα σε αρουραίους (Hirose *et al*, 1999).

Οι ετεροκυκλικές αμίνες (HCA) θεωρούνται καρκινογόνες σε ζώα και σε ανθρώπους σε όργανα όπως το ήπαρ, ο γαστρεντερικός σωλήνας και ο προστάτης. Σε ανθρώπους, οι HCA, που απεκκρίνονται από τα ούρα μετά από πρόσληψη με τρόφιμα, έχουν συνδεθεί επιπλέον και με μεταλλαζογόνο δράση.

Η αναφερόμενη πειραματική μελέτη έγινε σε πειραματόζωα με στόχο να εκτιμηθεί η αντικαρκινική δράση συνθετικών και φυσικών αντιοξειδωτικών ενάντια στις HCA. Η μέθοδος που ακολουθήθηκε περιελάμβανε χορήγηση δι-αιθυλ-νιτροζαμίνης (DEN), σε ενέσιμη μορφή, σε αρουραίους, που αμέσως μετά ξεκινούσαν δίαιτα με προσθήκη αντιοξειδωτικών HTHQ (1-O-εξυλο-2,3,5-τριμέθυλο-υδροκινόνη), BHA, BHT, TBHQ κ.α. Στις τρεις εβδομάδες, τα πειραματόζωα υφίσταντο ηπατεκτομή κατά τα 2/3 και στις οκτώ εβδομάδες θανατώνονταν και ακολουθούσε ολική ιστολογική εξέταση του ήπατος.

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν πως, σε αντίθεση με φυσικά αντιοξειδωτικά όπως το φερουλικό οξύ που, μάλλον, έδρασε συνεργιστικά με την καρκινογόνο αιτία, τα συνθετικά έδειξαν καθαρή αντικαρκινική δράση με πρώτο στην αποτελεσματικότητα το HTHQ και ακολουθούν το BHA, BHT και TBHQ.

7. Επιδράσεις του BHA και BHT στο σχηματισμό του DNA και η δράση της N-ακετυλοτρανσφεράσης (NAT) σε κύτταρα PC-3 (ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα προστάτη) *in vitro* (Yeh *et al*, 2000).

Η N-ακετυλίωση που καταλύεται απ' την ακετυλοτρανσφεράση της αρυλαμίνης είναι σημαντικό στάδιο στο μεταβολικό μονοπάτι αδρανοποίησης των φαρμάκων και των

καρκινογόνων αρυλαμίνης που περιέχουν αμινομάδα. Η ακετυλίωση μπορεί να καταλήξει σε ενεργοποίηση DNA μεταβολιτών ή σε αποτοξίνωση.

Στόχος της έρευνας ήταν να εξακριβώσει τις πιθανές επιδράσεις του BHA ή BHT στην ακετυλίωση του 2-άμινο-φλουορένιο (AF) και των τμημάτων DNA-AF σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα προστάτη (PC-3).

Η μεθοδολογία περιελάμβανε καλλιέργεια των PC-3 κυττάρων σε ιστούς, προσθήκη σε αυτά BHA ή BHT και μέτρηση με τη μέθοδο HPLC της δραστηριότητας της NAT και του αριθμού των ανέπαφων κυττάρων.

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν πως η δράση της NAT στα κύτταρα PC-3 ήταν δόσοεξαρτώμενη, δηλαδή όσο υψηλότερη δόση BHA ή BHT τόσο μεγαλύτερη παρεμπόδιση της NAT, και επιπλέον, φάνηκε πως η έκθεση σε BHA ή BHT μείωσε το σχηματισμό τμημάτων DNA-AF.

8. *Επιδράσεις του BHA και BHT στο σχηματισμό του DNA και η δράση της N-ακετυλοτρανσφεράσης (NAT) σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα ουροδόχου κύστης (Hsueh-Fu et al, 2000-2001).*

Η μελέτη αυτή είναι παρόμοια με την προηγούμενη έρευνα και παρουσίασε συμφωνία μ' αυτή, όσον αφορά στα αποτελέσματα. Η μόνη διαφορά της απ' την προηγούμενη είναι πως έγινε σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα κύστης και όχι προστάτη.

9. *Επιδράσεις του BHA και BHT στην ακετυλίωση του 2-άμινο-φλουορένιο και στο σχηματισμό τμημάτων DNA-AF σε αρουραίους (Jing, 1999).*

Αυτή η πειραματική μελέτη προηγείται χρονολογικά των δύο ερευνών που προαναφέρθηκαν, έγινε *in vivo* σε αρουραίους και αποτελεί την πρώτη ένδειξη πως τα συνθετικά αντιοξειδωτικά μειώνουν την N-ακετυλίωση των καρκινογόνων ουσιών και το σχηματισμό τμημάτων DNA-καρκινογόνου ουσίας *in vivo*.

10. Πρόσληψη BHA και BHT και κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου στομάχου: αποτελέσματα από ανάλυση μελέτης στο λαό της Ολλανδίας (Botterweck *et al*, 1999).

Η αντικαρκινική δράση των BHA και BHT έχει παρατηρηθεί σε διάφορα μοντέλα ζώων. Απ' την άλλη, όμως, έχουν αναφερθεί και πειράματα σε ζώα, όπου οι δύο αυτές ουσίες παρουσιάζουν καρκινογόνο δράση, όχι τόσο ως παράγοντες εκκίνησης ενός όγκου, αλλά ως παράγοντες εξέλιξης και προώθησης αυτού. Για τα ζώα, το όργανο-στόχος για το BHA είναι ο στόμαχος, ενώ για το BHT το ήπαρ.

Στους ανθρώπους, ο αριθμός παρόμοιων μελετών είναι περιορισμένος. Η μελέτη των Verhagen *et al*, 1989 δεν έδειξε καμία κλινική επίδραση. Επειδή η χρήση των BHA και BHT ως πρόσθετα τροφίμων είναι πολύ διαδεδομένη, θεωρήθηκε σημαντικό να διερευνηθεί η συσχέτιση της διαιτητικής τους πρόσληψης και του πιθανού κινδύνου για την ανθρώπινη υγεία. Αυτός ήταν και ο στόχος της προοπτικής μελέτης που αναφέρεται εδώ.

Η συσχέτιση της κατανάλωσης BHA/BHT και του κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου ερευνήθηκε σε 120.852 άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 55-69 ετών στην Ολλανδία και ξεκίνησε το 1986. μέσω ενός ημι-ποσοτικοποιημένου ερωτηματολογίου και μετά από 6, περίπου, χρόνια follow-up, εκτιμήθηκε η μέση διαιτητική πρόσληψη των ουσιών αυτών σε 105-351 μg/ημέρα και αποδείχθηκε πως δεν υπάρχει κανένας σημαντικός σύνδεσμος μεταξύ κινδύνου για καρκίνου του στομάχου και συνήθους πρόσληψης BHA/BHT, αφού η μείωση στον κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου στο στομάχο με αύξηση της πρόσληψης BHA και BHT που παρατηρήθηκε δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

A6.1.2: ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΒΗΤ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ

1. Πρόσθετα τροφίμων ως αίτια κλινικών συμπτωμάτων: σχέση μεταξύ θειωδών αλάτων, άσθματος και αναφυλαξίας. Αποτελέσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης (Reus *et al*, 2000).

Σκοπός της βιβλιογραφικής αυτής ανασκόπησης ήταν να καταδείξει αν υπάρχει αιτιώδης σχέση μεταξύ ορισμένων πρόσθετων τροφίμων (συμπεριλαμβανομένου και του ΒΗΤ) και ποικίλων κλινικών συμπτωμάτων. Η μεθοδολογία περιελάμβανε αναζήτηση στο Medline άρθρων της περιόδου 1996 – 1999 και συμπεριελήφθησαν μελέτες με διπλό τυφλό έλεγχο. Τα αποτελέσματα έδειξαν συσχέτιση μόνο των θειωδών αλάτων με συμπτώματα ασθενειών. Όσον αφορά στο ΒΗΤ, δεν παρουσιάστηκε καμιά σχέση της δράσης του με κλινικά συμπτώματα οποιασδήποτε ασθένειας.

2. Χρωστική χολολιθίαση που προάγεται από τη βιταμίνη Α και η παρεμπόδισή της από το ΒΗΤ (Cardenas *et al*, 1996)

Σε προηγούμενη έρευνα σε ζώα (χάμστερς), είχε δειχθεί πως η βιταμίνη Α προάγει τη δημιουργία χολόλιθων. Στην παρούσα έρευνα, όμως, μελετήθηκε εκ νέου η ιδιότητα αυτή της βιταμίνης, καθώς και η ικανότητα του ΒΗΤ να μειώσει τη συχνότητα της δημιουργίας χολόλιθων.

Χρησιμοποιήθηκαν 18 αρσενικά χάμστερς που χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες που ακολούθησαν διαφορετική διαίτα για 70 ημέρες. Στη συνέχεια, μετρήθηκε η απέκκριση Ca και P μέσω ούρων. Εδείχθη πως χορήγηση βιταμίνης Α προήγαγε τη δημιουργία χολόλιθων, χορήγηση ΒΗΤ μείωσε τη συχνότητα αυτής της δημιουργίας, ενώ συγχορήγηση βιταμίνης Α και ΒΗΤ δε φάνηκε να επηρεάζει την απέκκριση Ca και P.

3. *Οξείδωση της χοληστερόλης: κίνδυνος για την υγεία και ο ρόλος των αντιοξειδωτικών στην παρεμπόδισή της* (Valenzuela *et al*, 2003).

Η χοληστερόλη είναι μόριο που περιέχει διπλό δεσμό και γι' αυτό είναι ευάλωτο στην οξείδωση που οδηγεί σε οξυστερόλες. Αυτές, με τη σειρά τους, απαντώνται σε πολλά τρόφιμα ευρείας κατανάλωσης και σχηματίζονται κατά τις διαδικασίες επεξεργασίας τους. Οι οξυστερόλες συγκεντρώνουν το ενδιαφέρον γιατί παρουσιάζουν πιθανή κυτταροτοξικότητα, μεταλλαξογένεση, αθηρογένεση και καρκινογένεση. Η μελέτη αυτή έδειξε πως το BHT δρα αντιοξειδωτικά, αναστέλλοντας την οξείδωση της χοληστερόλης λόγω θερμότητας.

4. *Νεφροτοξικότητα που αυξάνεται από την αλλοπουρινόλη: προστασία από το αντιοξειδωτικό BHT* (Ansari & Rajaraman, 1992).

Η αλλοπουρινόλη είναι ένα αντιουρικού φάρμακο που σε ορισμένες περιπτώσεις έχει δείξει να προάγει την τοξικότητα στους νεφρούς.

Στην έρευνα αυτή σκοπός ήταν η μελέτη της τοξικότητας που παρουσιάζει στους νεφρούς η αλλοπουρινόλη και η πιθανή παρεμπόδισή της από το BHT.

Έτσι σε αρουραίους Sprague Dawley χορηγήθηκε αλλοπουρινόλη 0,3% για 25 ημέρες και παράλληλα χορηγούνταν BHT 0,4%. Εκτός από την ομάδα των πειραματόζων που ελάμβαναν το συνδυασμό αυτό, υπήρχε και ή ομάδα ελέγχου.

Τα αποτελέσματα έδειξαν πως οι νεφροί των ατόμων της ομάδας ελέγχου ήταν μικρότεροι σε μέγεθος από αυτούς της άλλης ομάδας και επιπλέον, ότι η συγχρόνηση αλλοπουρινόλης και BHT επέφερε αξιοσημείωτη μείωση στη νεφροτοξικότητα.

5. *Επιδράσεις της εμπλουτισμένης σε BHT δίαιτας στην αντιοξειδωτική δραστηριότητα του πλάσματος σε μη παχύσαρκα διαβητικά (NOD) ποντίκια* (Papaccio *et al*, 1998).

Η θεωρητική βάση της έρευνας αυτής στηρίζεται στα εξής: ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) προκαλεί μεταβολικές διαταραχές τόσο σε ενδοκυτταρικά όσο και σε εξωκυτταρικά συστατικά, οδηγώντας σε μια ανισορροπία οξειδωτικών – αντιοξειδωτικών συστατικών. Τα αντιοξειδωτικά

πλάσματος είναι ικανά να εμποδίσουν τις οξειδωτικές διαδικασίες και τον κυτταρικό τραυματισμό. Επιπλέον διακρίνονται σε αυτά που σταματούν την παραγωγή αντιδρώντων μορίων και σε αυτά που διακόπτουν την αλυσίδα των οξειδωτικών αντιδράσεων αντιδρώντας με ενδιάμεσα προϊόντα και δίνοντας σταθερά μόρια.

Στη μελέτη αυτή, διερευνήθηκε η επίδραση της διαίτας με BHT στα αντιοξειδωτικά πλάσματος μη παχύσαρκων διαβητικών ποντικών NOD. Χρησιμοποιήθηκαν 40 θηλυκά NOD ποντίκια ηλικίας 5, 10, 15 και 25 εβδομάδων που έλαβαν την BHT διαίτα και ακόμη 40 ποντίκια θηλυκά ίδιας ηλικίας που χρησίμευσαν ως ομάδα ελέγχου. Ανά εβδομάδα τα ποντίκια κάθε ηλικιακής ομάδας αναισθητοποιούνταν, γινόταν λήψη αίματος και μέτρηση επιπέδων γλυκόζης αίματος.

Οι επιστήμονες κατέληξαν πως, ενώ το BHT μπορεί να επαναφέρει στα φυσιολογικά επίπεδα την αντιοξειδωτική κατάσταση του οργανισμού, που διαταράσσεται από το ΣΔ, ωστόσο δεν μπορεί να αντιμετωπίσει πλήρως τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος.

6. AIDS/ARC και BHT (James, 1986).

Το συγκεκριμένο άρθρο αποτελεί προσπάθεια του συγγραφέα του να συγκεντρώσει τις πιο ενδιαφέρουσες έρευνες πάνω στη δράση του BHT ενάντια κάποιων ιών. Αναφέρει, λοιπόν, πως το BHT έχει βρεθεί να αδρανοποιεί, κάθε ιό που καλύπτεται από μεμβράνη λιπιδίων συμπεριλαμβανομένων του ιού του έρπητα, του κυτταρομεγαλοϊού (CMV), του ιού της ασθένειας Newcastle στα πουλερικά και άλλων ιών.

Δύο θεωρίες για την ικανότητα αυτή του BHT υπάρχουν, βάσει όσων αναφέρει ο συγγραφέας. Η μια υποστηρίζει πως το αντιοξειδωτικό δρα αφαιρώντας το κάλυμμα λιπιδίων του ιού, επιτρέποντας στα αντισώματα να δράσουν αποτελεσματικότερα, και η άλλη πως το BHT αφαιρεί μια πρωτεΐνη ικού καλύμματος, μην επιτρέποντας έτσι στον ιό να επιτεθεί σε υγιές κύτταρο.

Το πιο σημαντικό που προκύπτει από την ανασκόπηση αυτή είναι αφ' ενός μεν, πως δεν έχει διεξαχθεί έρευνα, σε ζώα ή ανθρώπους, για τη δράση του BHT έναντι του HIV και αφ' ετέρου

δε, πως η μόνη μελέτη για το BHT ως ανθρώπινο αντικείμελο έγινε το 1985, ήταν διπλό τυφλό τεστ και έδειξε πως το BHT εμφάνισε μικρή αλλά σημαντική δράση, έναντι του ιού του έρπητα.

A6.2: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΥΠΟΣΤΗΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΥΠΑΡΞΗ ΒΛΑΒΕΡΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΒΗΤ

A6.2.1: ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΒΗΤ ΜΕ ΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ, ΤΙΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

1. Σχετικός μεταβολισμός, ομοιοπολικός δεσμός – συνδυασμός και τοξικότητα των ομολόγων του ΒΗΤ σε τμήματα ήπατος αρουραίων (Reed Mathew et al, 2001).

Στόχος των ερευνητών ήταν η μελέτη του πιθανού μηχανισμού δράσης του ΒΗΤ και των παραγώγων του (Ε-ΒΗΤ και Ι-ΒΗΤ)¹⁹, που ανήκουν στις αλκυλ – φαινόλες στις οποίες είναι συνεχώς εκτεθειμένος ο άνθρωπος και οι οποίες συνδέονται με ηπατοτοξικότητα.

Η ερευνητική μέθοδος περιελάμβανε τη λήψη λεπτών φετών από το ήπαρ αρουραίων Sprague – Dawley στους οποίους είχε χορηγηθεί φαινοβαρβιτάλη (PB) και η σύγκριση της επίδρασης σ' αυτές των ΒΗΤ, Ε-ΒΗΤ και Ι-ΒΗΤ.

Βάσει των αποτελεσμάτων, σε ίσες συγκεντρώσεις (1mM), το ΒΗΤ παρουσιάστηκε ως η πιο τοξική ουσία από τις τρεις και ακολούθησαν το Ε-ΒΗΤ και το Ι-ΒΗΤ. Έτσι, οι επιστήμονες κατέληξαν πως για ουσίες όπως το ΒΗΤ και τα παράγωγά του, όσο αυξάνει το μήκος της 4-αλκυλο-αλυσίδας τόσο μειώνεται η ικανότητα αντίδρασης και σχηματισμού δεσμού του ενδιάμεσου προϊόντος και τελικά, μειώνεται η τοξικότητα του παραγώγου του ΒΗΤ που προκύπτει.

2. Εκτίμηση της κυτογενετικής δράσης του ΒΗΤ (Grillo & Dulout, 1995).

Στην αναφερόμενη πειραματική μελέτη σκοπός ήταν η διερεύνηση της τοξικότητας του ΒΗΤ, *in vitro*, με ειδικά κυτογενετικά τεστ σε κύτταρα θηλαστικών και πιο συγκεκριμένα, κύτταρα κινέζικων χάμστερς και περιφερικά λεμφοκύτταρα αίματος ανθρώπου. Τα τελευταία είχαν απομονωθεί από ομφάλιο λώρο τεσσάρων νεογέννητων (2 αρσενικά, 2 θηλυκά).

¹⁹ ΒΗΤ: 4 – μεθυλ – 2,6 – δι – tert – βουτυλοφαινόλη
Ε – ΒΗΤ: 4 – αιθυλ – 2,6 – δι – tert – βουτυλοφαινόλη
Ι – ΒΗΤ : 4 – ισοπροπυλ – 2,6 – δι – tert – βουτυλοφαινόλη

Η διαδικασία προέβλεπε την προσθήκη δόσεων 0.10, 0.25 και 0.50 $\mu\text{g/mL}$ BHT στα κύτταρα και στη συνέχεια επώαση αυτών. Στο πρώτο τεστ, μελέτη δομής χρωμοσωμάτων, τα ζωικά κύτταρα επώαστηκαν για 15-16 ώρες, στη δεύτερη δοκιμασία, έλεγχος αλλαγών στις αδερφές χρωματίδες, τόσο τα ανθρώπινα όσο και τα ζωικά κύτταρα παρέμειναν σε σκοτεινό μέρος για 72 και 30 ώρες, αντίστοιχα, ενώ στην τρίτη και τελευταία δοκιμασία, τεστ ανάφασης – τελόφασης, τα κύτταρα από τα χάμστερς πέρασαν από διάφορα στάδια επώασης.

Τελικά τα αποτελέσματα έδειξαν πως το BHT αύξησε τα σπασίματα σε χρωμοσώματα και χρωματίδες, αλλά όχι και τις αλλαγές στις τελευταίες. Επίσης η υψηλότερη δόση BHT μείωσε τα κύτταρα στη δεύτερη μιτωτική διαίρεση και καθυστέρησε τον κυτταρικό κύκλο ανάπτυξης. Οι επιστήμονες κατέληξαν πως τα αποτελέσματα αυτά είναι ισχυρές ενδείξεις της τοξικότητας του BHT.

3. Κυτταροτοξικότητα και αύξηση απόπτωσης από το BHA και BHT (Saito *et al*, 2003).

Η κυτταροτοξικότητα και η αύξηση της απόπτωσης από το BHA και BHT μελετήθηκε σε σειρές ανθρώπινων κυτάρων προμυελοτικής λευχαιμίας. Οι βλαβερές επιπτώσεις των BHA και BHT μειώνονταν με τη μείωση της συγκέντρωσης των ουσιών. Η προσθήκη αντιοξειδωτικών (καταλάση, ασκορβικό νάτριο) μείωσαν την τοξικότητα μείγματος BHA/BHT/BMP, αλλά όχι των μεμονωμένων ουσιών, ενώ προσθήκη NADH την αύξησε. Αυτό ήταν ένδειξη πως η τοξικότητα των BHA/BHT και η απόπτωση μπορεί να προκαλείται από ενδιάμεσα αντιδρώντα που προέρχονται από αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαινοξυλικών ριζών του BHA και του BHT ή φαινοξυλικών ριζών του BHT.

4. Επιλεκτική αύξηση της απόπτωσης σε επιθηλιακά κύτταρα πνεύμονα ποντικών και ανθρώπων από τον *tert* - βουτυλ - υδροξυλιόμενο μεταβολίτη του BHT: προτεινόμενος ρόλος στην ανάπτυξη όγκου (Dwer - Nield *et al*, 1998).

Οι ερευνητές στηριζόμενοι στο ότι το BHT προκαλεί τραυματισμό στους πνεύμονες ποντικών και προάγει την ογκογένεση, μελέτησαν το BHT και πολλούς από τους μεταβολίτες του για να διερευνήσουν τη βάση του μηχανισμού της επιλεκτικής κυτταροτοξικότητας και απόπτωσης. Η μελέτη έδειξε πως το 6-τερτ-βουτυλο-2-[2'-(2'-υδροξυμέθυλο)-πρόπυλο]-4-

μέθυλο-φαινόλη (BHTOH) είναι πιο δραστικό στο να επιτίθεται και να καταστρέφει τόσο καρκινικά όσο και μη καρκινικά κύτταρα πνεύμονα ποντικών και ανθρώπων. Λιγότερο τοξικά ήταν το BHT και το 2,6-δι-τερτ-βούτυλο-1,4-βενζοκινόνη (BHTQu). Πάντως η κατάληξη της έρευνας ήταν πως, κάτω από τη δράση των μεταβολιτών του BHT για προώθηση όγκου στους πνεύμονες, βρίσκεται ένας αποπτωτικός μηχανισμός.

5. *The comet assay με οκτώ όργανα ποντικών: αποτελέσματα για 39 χρησιμοποιούμενα πρόσθετα τροφίμων* (Sasaki *et al*, 2001 – 2002).

Στην πειραματική αυτή διαδικασία, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν ομάδες των τεσσάρων αρσενικών ποντικών στα οποία χορήγησαν τα υπό μελέτη πρόσθετα εφ' άπαξ και σε δόσεις όσο το $\frac{1}{2}$ της LD₅₀ ή όσο η τιμή του ανώτατου ορίου. Οι παρατηρήσεις επικεντρώθηκαν στο στομάχο, το κόλον, το ήπαρ, τους νεφρούς, την ουροδόχο κύστη, τους πνεύμονες, τον εγκέφαλο και το μυελό των οστών, 3 και 24 ώρες μετά τη χορήγηση.

Όσον αφορά στη δράση και τα αποτελέσματα του BHT, οι επιστήμονες διαπίστωσαν πως προάγει καταστροφές στα όργανα του γαστρεντερικού συστήματος, μέσω αλλοιώσεων στο DNA.

6. *Το BHT αυξάνει την τάση των rasH2 ποντικών, που προέρχονται από γενετική μετάλλαξη, για καρκινογένεση στον πνεύμονα* (Umemura *et al*, 2001).

Τα rasH2 είναι ποντίκια που στο γονιδιώμά τους φέρουν το ανθρώπινο γονίδιο c-Ha-ras και είναι πολύ ευαίσθητα στην ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα. Σκοπός της έρευνας ήταν η διερεύνηση της πιθανής καρκινογενετικής δράσης του BHT στα rasH2 ποντίκια.

Ποντίκια και των δύο φύλων, rasH2 και απλά ποντίκια, έλαβαν δόσεις καρκινογόνων και, μία μέρα μετά, τους χορηγήθηκαν 400mg BHT /Kg βάρους σώματος. Έξι εβδομάδες μετά την αρχική αγωγή, ανιχνεύτηκαν σημάδια καρκινογένεσης.

Η έρευνα κατέληξε στο ότι η χορήγηση BHT αυξάνει την ευαισθησία των rasH2 ποντικών για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα.

7. *Αυξημένη ανάπτυξη καρκινικού όγκου από το BHT στο ήπαρ, τους πνεύμονες και το γαστρεντερικό σωλήνα (Witschi, 2002).*

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως συνεχής σίτιση με 0,5 ή 0,05% BHT αυξάνει την ανάπτυξη σποραδικών ηπατικών όγκων σε C3H, αλλά όχι σε BALB/c ποντίκια. Στους πνεύμονες των ζώων, η καρκινογόνος δράση του BHT ποικίλει ανάλογα με την αρχική καρκινογόνο αιτία. Στο γαστρεντερικό σωλήνα, το BHT επάγει την ανάπτυξη όγκων που προκλήθηκαν από διμεθυλ-υδραζίνη, αλλά δεν παρουσίασε καμία επίδραση σε αυτούς που προέκυψαν από μεθυλ-νιτροζουρία.

8. *Αύξηση της πνευμονικής λοίμωξης εξαιτίας του BHT: ρόλος στην επαγωγή της ανάπτυξης όγκου (Bauer et al, 2001).*

Χρόνιες πνευμονικές λοιμώξεις βρίσκονται κάτω από την αρχή ενός καρκίνου του πνεύμονα, με άγνωστους μηχανισμούς. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση πως η χρήση του BHT προκαλεί πνευμονικό τραυματισμό και φλεγμονώδη απάντηση και, όταν αυτό συμβαίνει για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης και ανάπτυξης καρκίνου

του πνεύμονα. Έχουν αναγνωριστεί συσχετισμοί μεταξύ της τάσης για ανάπτυξη όγκου και της δράσης του BHT σε μακροφάγα και λεμφοκύτταρα, καθώς και εμφάνιση μειωμένης καρκινογένεσης μετά από τη δράση των μακροφάγων. Οι συσχετισμοί αυτοί ενισχύουν το ρόλο της μόλυνσης στην ανάπτυξη καρκίνου.

9. Ο παράγοντας προώθησης καρκίνου του πνεύμονα, BHT , προκαλεί χρόνια μόλυνση σε ευαίσθητα ποντίκια BALB/cByJ, αλλά όχι στα ανθεκτικά CXB4 (Bauer *et al*, 2001).

Μια μολυσματική απόκριση συνοδεύει την πνευμονοτοξικότητα που προκαλείται από τη χορήγηση BHT σε ποντίκια. Ο σχηματισμός όγκου στους πνεύμονες προάγεται από τη χορήγηση BHT που ακολουθεί προηγηθείσα χορήγηση καρκινογόνου παράγοντα σε BALB/cByJ ποντίκια, αλλά όχι στα CXB4.

Σκοπός της έρευνας ήταν η εκτίμηση της συνεισφοράς του BHT στη μόλυνση σ' αυτά τα δύο διαφορετικά είδη ποντικών με διαφορετική ευαισθησία. Στη διάρκεια του πειράματος, χορηγήθηκαν ενέσιμα 150 mg BHT/Kg βάρους σώματος και ακολούθησε αγωγή και στις δύο ομάδες ποντικών με 3 εβδομαδιαίες ενέσεις BHT των 200 mg/Kg. Στο τέλος της αγωγής, τα πειραματόζωα πέρασαν από διάφορα τεστ στο αναπνευστικό τους σύστημα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης υποστηρίζουν την ύπαρξη διαφοράς στην πολυπλοκότητα του πνευμονικού όγκου που αναπτύσσεται στις δύο διαφορετικές ομάδες ποντικών, που συνεπάγεται διαφορετική απόκριση στην αγωγή με BHT.

10. Οξειδωτική καταστροφή του DNA και απόπτωση που επάγονται από μεταβολίτες του BHT (Oikawa *et al*, 1998).

Στην αναφερόμενη μελέτη διερευνήθηκε η καταστροφή του DNA από μεταβολίτες του BHT ως πιθανός μηχανισμός καρκινογένεσης. Η μέθοδος που εφαρμόστηκε είχε να κάνει με την επίδραση των 2,6-δι-τερτ-βούτυλο-1,4-βενζοκινόνη (BHT-κινόνη), 2,6-δι-τερτ-βούτυλο-4-υδροπερόξυ-4-μέθυλο-2,5-κυκλοεξαδιενόνη (BHT-OOH) και 3,5-δι-τερτ-βούτυλο-4-υδροξυλ-βενζαλδεΐδη (BHT-CHO) στο DNA παρουσία μεταλλικών ιόντων. Αυτό έγινε με τη χρήση

σημασμένων, στη φωσφορική ομάδα, τμημάτων DNA που προήλθαν από τα ογκογονίδια c-Ha-ras-1 και p53.

Βάσει των αποτελεσμάτων, το BHT-OOH, παρουσία Cu, προκάλεσε ζημιά στο DNA, το BHT-CHO όχι, ενώ για το BHT-κινονη χρειάστηκε η παρουσία NADH και Cu για να προκληθεί καταστροφή. Τόσο το BHT-κινονη όσο και το BHT-OOH αύξησαν την τμηματοποίηση του DNA στο εσωτερικό των νουκλεοσωμάτων, χαρακτηριστικό σημάδι της απόπτωσης, και επιπλέον, προκάλεσαν αύξηση των υπεροξειδίων στα κύτταρα. Τελικά, η έρευνα αποκαλύπτει πως το BHT-OOH συμμετέχει στην οξειδωτική καταστροφή του DNA, ενώ το BHT-κινονη προκαλεί απόπτωση μέσω παραγωγής H_2O_2 και ενδονουκλεοσωματική τμηματοποίηση του DNA.

A6.3: ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΥΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΙΤΤΗΣ ΦΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΒΗΤ.

1. Το ΒΗΤ παρεμποδίζει την ηπατική καταστροφή που προκαλείται από το αραβοσιτέλαιο (Terrazos-Luch *et al*, 1997).

Κύριος στόχος ήταν να διαπιστωθεί αν η απότομη φόρτωση με αραβοσιτέλαιο αυξάνει την οξείδωση λιπιδίων στο ήπαρ. Χρησιμοποιήθηκαν ποντίκια που τους χορηγήθηκε ενέσιμο έλαιο αραβόσιτου και μετρήθηκαν 3 δείκτες κυτταρικού οξειδωτικού στρες, τα TBARS, το TAG και το GSH-GSSG. Επίσης, ερευνήθηκε και η επίδραση του ΒΗΤ στους δείκτες αυτούς. Η μελέτη κατέληξε πως το ΒΗΤ απέτρεψε το αραβοσιτέλαιο από το να επιδράσει στους δείκτες TBARS και TAG, δε συνέβη όμως το ίδιο στο GSH-GSSG.

2. Ηπατοτοξικότητα που αυξάνεται από το ΒΗΤ, σε αρουραίους: μελέτη σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (Safer, al-Nughamish, 1999).

Σε αρουραίους Sprague-Dawley, χορηγήθηκε, από το στόμα, ΒΗΤ σε συγκεντρώσεις 0.2%, 0.4% και 0.8% για 6,12,18 και 24 εβδομάδες και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με την ομάδα ελέγχου.

Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική αύξηση βάρους του ήπατος, αλλά δε φάνηκε κανένα σημάδι ογκογένεσης. Το αν το ΒΗΤ δρα ως καρκινογόνο ή όχι, μακροπρόθεσμα, μπορεί εξαρτάται από το σύστημα οργάνων και το είδος ζώου που είναι υπό μελέτη.

3. Η επίδραση του BHT σε επιλεγμένες ανοσολογικές παραμέτρους, σε αρουραίους που παρουσιάζουν ηπατικά προ-νεοπλαστικά τμήματα λόγω αλλαγής ενζύμου (Tryphonas *et al*, 1998).

Επιλεγμένες ανοσολογικές παράμετροι εξετάστηκαν σε αρσενικούς αρουραίους Fischer 344 που είχαν υποστεί αλλαγή ενζύμου και είχαν παρουσιάσει ηπατικές νεοπλασίες και ταυτόχρονα, ακολουθούσαν δίαιτα με BHT. Βάσει των μετρήσεων και των αποτελεσμάτων που προέκυψαν, η επαγωγή των ηπατικών νεοπλασιών και/ ή η αγωγή με BHT κατέληξε σε σημαντική μείωση των NK κυττάρων στο σπλήνα, ενώ τα μειωμένα επίπεδα λευκο- και λεμφο- κυττάρων δεν οφειλόταν στη χορήγηση BHT. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να καθοριστεί αν η μειωμένη δραστηριότητα των NK κυττάρων από το BHT είναι παράγοντας συνεισφοράς αύξησης ηπατικής νεοπλασίας.

ΣΥΝΟΨΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

ΤΙΤΛΟΣ	ΠΑΘΥΣΜΟΣ	ΜΕΘΟΔΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Ανασταλτικές επιδράσεις του Se, της βιταμίνης Α και του ΒΗΤ σε in vitro ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων ανθρώπινης γλώσσας (Inoue I. et al, 1995)	Καρκινικά κύτταρα ανθρώπινης γλώσσας	Μονοκαλλιέργειες κυττάρων	Το ΒΗΤ επεμβαίνει στη σύνθεση DNA μέσω εμπλοκής στο μηχανισμό της G2-M φάσης της κυτταροδιαίρεσης.
Επιδράσεις του ΒΗΑ και ΒΗΤ στο σχηματισμό του DNA και η δράση της Ν-ακευλοτρανσφεράσης (NAT) σε κύτταρα PC-3 (ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα προστάτη) in vitro (Yeh C.C. et al, 2000).	Ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα προστάτη (PC-3).	Καλλιέργεια των PC-3 κυττάρων σε ιστούς, προσθήκη σε αυτά ΒΗΑ ή ΒΗΤ και μέτρηση με τη μέθοδο HPLC της δραστηριότητας της NAT και του αριθμού των ανέπαφων κυττάρων.	Η δράση της NAT στα κύτταρα PC-3 ήταν δόσοεξαρτώμενη η έκθεση σε ΒΗΑ ή ΒΗΤ μείωσε το σχηματισμό τμημάτων DNA-AF.
Επιδράσεις του ΒΗΑ και ΒΗΤ στο σχηματισμό του DNA και η δράση της Ν-ακευλοτρανσφεράσης (NAT) σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα κύστης (Hsueh-Fu Lu et al, 2000-2001).	Ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα κύστης	Όμοια με προηγούμενη έρευνα	
Πρόσληψη ΒΗΑ και ΒΗΤ και κινδύνος για ανάπτυξη καρκίνου στομάχου: αποτελέσματα	120.852 άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 55-69	Χρήση ημι-ποσοτικοποιημένου ερωτηματολογίου, 6 χρόνια	κανένας σημαντικός σύνδεσμος μεταξύ κινδύνου για καρκίνου

ΤΙΤΛΟΣ	ΠΑΗΘΥΣΜΟΣ	ΜΕΘΟΔΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
από ανάλυση μελέτης στους λαούς των Βόρειων Χωρών (Botterweck A.A.M. et al, 1999)	ετών στην Ολλανδία	follow-up και εκτίμηση της μέσης διαιτητικής πρόσληψης BHT	του στομάχου και συνήθους πρόσληψης BHA/BHT
Εκτίμηση της κυτογενετικής δράσης του BHT (Grillo C. A. & Dulout F. N. 1995)	Κύτταρα κινέζικων χήμστερς και περιφερικά λεμφοκύτταρα αίματος ανθρώπου	Μελέτη δομής χρωμοσωμάτων, έλεγχος αλλαγών στις αδερφές χρωματίδες, τεστ ανάρτασης – τελόφρασης	Ισχυρές ενδείξεις της τοξικότητας του BHT.
Κυτταροτοξικότητα και αύξηση απόπτωσης από το BHA και BHT (Saito M. et al, 2003)	Σειρές ανθρώπινων κυττάρων προμυελοτικής λευχαιμίας		Η τοξικότητα των BHA/BHT και η απόπτωση μπορεί να προκαλείται από ενδιάμεσα αντιδρώντα
Επλεκτική αύξηση της απόπτωσης σε επιθηλιακά κύτταρα πνεύμονα ποντικών και ανθρώπων από τον tert – βουτυλ – υδροξυλιωμένο μεταβολίτη του BHT: προτεινόμενος ρόλος στην ανάπτυξη όγκου (Dwer – Nield Lori D et al, 1998).	Επιθηλιακά κύτταρα πνεύμονα ποντικών και ανθρώπων	Μελέτη του BHT και πολλών μεταβολιτών του	Κάτω από τη δράση των μεταβολιτών του BHT για προώθηση όγκου στους πνεύμονες, βρίσκεται ένας αποπτωτικός μηχανισμός.

Πίνακας Α6: Συγκεντρωτικός πίνακας μελετών σε ανθρώπους και ανθρώπινα κύτταρα.

ΜΕΡΟΣ Β΄

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ολοκληρώνοντας τη διαδικασία αυτής της ανασκόπησης των ερευνητικών δεδομένων για τη δράση και τα πιθανά οφέλη ή όχι απ' τη χρήση του BHT, εξακολουθεί να είναι αναγκαία μια απάντηση στο αν τελικά, το πρόσθετο αυτό τροφίμων βλάπτει ή ωφελεί την υγεία του ανθρώπου και αν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ή όχι, αλλά και τι μπορεί ένας ειδικός της διατροφής να συμβουλεύσει έναν απλό καταναλωτή μ' αυτές τις απορίες που ανησυχεί για την υγεία του.

Συγκεντρώνοντας ένα ικανοποιητικό τμήμα των γνώσεων της επιστημονικής κοινότητας για το BHT στην παρούσα μελέτη, διαπιστώθηκε πως οι απόψεις διίστανται. Από τη μια, βρίσκονται εκείνοι οι ειδικοί που, με τις έρευνές τους, μπορεί να μην παρείχαν αποδείξεις, έδωσαν, όμως, ισχυρές ενδείξεις για βλαβερές επιδράσεις του πρόσθετου BHT στον ανθρώπινο οργανισμό. Αναφέρθηκαν σε καρκινογένεση, κυτταρική απόπτωση, επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά και στη συμπεριφορά των ανθρώπων και μάλιστα, κάποιοι έσπευσαν να αποκλείσουν το BHT απ' τη διατροφή τους με κάθε τρόπο.

Από την άλλη, υπάρχουν επιστημονικές μελέτες που παρουσιάζουν το πρόσθετο αυτό να κατέχει ευεργετικές ιδιότητες ενάντια σε κοινές καρκινογόνες, για τον ανθρώπινο οργανισμό, ουσίες, όπως οι αφλατοξίνες και οι ετεροκυκλικές αμίνες. Χρησιμοποιήθηκε ενάντια στον καρκίνο οργάνων, όπως το ήπαρ, ο στόμαχος, ο προστάτης, αλλά και το δέρμα και προέκυψαν σημαντικές ενδείξεις για την ωφέλιμη δράση του. Επιπλέον, βρέθηκε αποτελεσματικό κατά ασθενειών, όπως η χολολιθίαση, η τοξικότητα στους νεφρούς λόγω χρήσης φαρμακευτικών ουσιών, αλλά και ενάντια σε ιούς, όπως αυτός του έρπητα.

Εύλογη, λοιπόν, είναι η ύπαρξη σύγχυσης, ιδιαίτερα στο απλό κοινό που διαπιστώνει πως πάρα πολλά από τα προϊόντα συχνής κατανάλωσης περιέχουν το πολυσυζητημένο πρόσθετο, είτε απ' ευθείας στο τρόφιμο είτε ως συστατικό της συσκευασίας τους. Σίγουρα δεν είναι καθόλου εύκολο να δώσουμε μια απ' ευθείας απάντηση για το αν θα χρησιμοποιείται το BHT ή όχι στα τρόφιμα. Υπάρχουν, όμως, στοιχεία που μπορούν να φωτίσουν την υπόθεση αυτή και καλό θα ήταν να τονιστούν σ' αυτό το σημείο.

Σύμφωνα με μελέτη των Williams *et al.* του 1999, αλλά και με αποφάσεις του Διεθνούς Ινστιτούτου Έρευνας για το Καρκίνο (IARC) και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), το BHT δε θεωρείται καρκινογόνος ουσία και δεν παρουσιάζει καμία βλαβερή επίδραση στον ανθρώπινο οργανισμό στις μικροποσότητες που χρησιμοποιείται στα τρόφιμα. Όσο για την καρκινογόνο δράση που έχει εμφανίσει σε πολλές έρευνες σε ζώα, αλλά και ανθρώπους που το λάμβαναν ως αντικό, θα πρέπει να πούμε πως η λήψη αυτής της ουσίας ήταν ως και 1000 φορές (!!!) μεγαλύτερη απ' αυτή που κάνει, συνήθως, κάποιος άνθρωπος απ' τα τρόφιμα που καταναλώνει και πως, στις περισσότερες των περιπτώσεων, είχε προηγηθεί χορήγηση γνωστής καρκινογόνου ουσίας, οπότε το BHT έδρασε, πιθανά, ως προαγωγός της ασθένειας. Τα παραπάνω, βέβαια, δεν αποτελούν ενθάρρυνση για όσους επιθυμούν να προσλαμβάνουν ποσότητες BHT ανεξέλεγκτα, ειδικά όσοι, στηριζόμενοι στην δράση που έχει εμφανίσει, κατά καιρούς, σε μελέτες ενάντια στον καρκίνο, επιθυμούν να το λαμβάνουν προληπτικά ως αντικαρκινογόνο φάρμακο.

Παρά τις συνεχείς ερευνητικές προσπάθειες, η επιστημονική κοινότητα δεν έχει λάβει σαφή θέση για τις συνέπειες, θετικές ή αρνητικές, του BHT στην ανθρώπινη υγεία. Το μόνο σίγουρο, από πλευράς ειδικών, είναι πως το BHT, εδώ και σχεδόν δύο γενιές, είναι ευρύτατης χρήσης πρόσθετο τροφίμων ως αντιοξειδωτικό και έχει 'επιβιώσει' από πολυάριθμους ελέγχους ασφαλείας που, μέχρι στιγμής, το κρίνουν επιτρεπόμενο για χρήση στα τρόφιμα. Φυσικά, η έρευνα στον τομέα αυτό συνεχίζεται, γεγονός πολύ επιθυμητό, και όλοι εμείς, επιστήμονες υγείας αλλά και απλοί καταναλωτές, δε θα πρέπει να παρασυρόμαστε από δημοσιεύματα που, κατά καιρούς, εμφανίζονται ξαφνικά, συνήθως απ' το πουθενά, και κινδυνολογούν βασιζόμενα σε ανεπίσημα στοιχεία, και να αναμένουμε τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα και τις έγκυρες αποφάσεις των αρμόδιων οργανισμών.

MICHAEL FENGOLD

Το 1971, 30 χρόνια πριν, το 1971, ο Michael Fengold, καθηγητής και ερευνητής στο Τμήμα Διατροφής του Πανεπιστημίου του Σικάγο, ξεκίνησε ένα πρόγραμμα για να διερευνήσει τον ρόλο της διατροφής στην ανάπτυξη της ψυχής. Το πρόγραμμα αυτό, που ονομάζεται "The Diet and the Mind" (Η Διατροφή και ο Μυαλός), είναι ένα από τα πιο σημαντικά έργα που έχουν γίνει στην περιοχή της διατροφής και της ψυχικής υγείας. Το πρόγραμμα αυτό, που ονομάζεται "The Diet and the Mind" (Η Διατροφή και ο Μυαλός), είναι ένα από τα πιο σημαντικά έργα που έχουν γίνει στην περιοχή της διατροφής και της ψυχικής υγείας.

Το έργο αυτό, που ονομάζεται "The Diet and the Mind" (Η Διατροφή και ο Μυαλός), είναι ένα από τα πιο σημαντικά έργα που έχουν γίνει στην περιοχή της διατροφής και της ψυχικής υγείας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Το έργο αυτό, που ονομάζεται "The Diet and the Mind" (Η Διατροφή και ο Μυαλός), είναι ένα από τα πιο σημαντικά έργα που έχουν γίνει στην περιοχή της διατροφής και της ψυχικής υγείας.

Το έργο αυτό, που ονομάζεται "The Diet and the Mind" (Η Διατροφή και ο Μυαλός), είναι ένα από τα πιο σημαντικά έργα που έχουν γίνει στην περιοχή της διατροφής και της ψυχικής υγείας.

ΥΠΟΘΕΣΗ FEINGOLD

Σχεδόν 30 χρόνια πριν, το 1973, ο Benjamin Feingold, παιδίατρος και αλλεργιολόγος, παρουσίασε στον Αμερικανικό Ιατρικό Σύλλογο εκτεταμένη έρευνά του που συσχέτιζε τα πρόσθετα τροφίμων με τις μαθησιακές και τη συμπεριφοριστικές δυσλειτουργίες. Η μελέτη του αυτή βασιζόταν σε πάνω από 1200 περιπτώσεις και περιελάμβανε πάνω από 3000 διαφορετικά πρόσθετα τροφίμων. Η πρωτοποριακή του εργασία διακωμωδήθηκε και νέες μελέτες έγιναν για να διαψεύσουν τους ισχυρισμούς του. Παρ' όλα αυτά, και παρά τις αντι-Feingold μελέτες που ακολούθησαν, περίπου το 50% όσων ακολούθησαν τη δίαιτα Feingold παρουσίασαν σημαντικά σημάδια βελτίωσης της υπερκινητικότητας.

Το πιο ενδιαφέρον στις υποθέσεις κατά Feingold είναι πως η πιο σημαντική έρευνα που διεξήχθη σ' αυτόν τον τομέα χρησιμοποίησε μόνο 10 πρόσθετα, αντί 3000 που είχε χρησιμοποιήσει ο ίδιος ο Feingold.

Παρά το γεγονός πως ποικίλες μελέτες προσπάθησαν να ανατρέψουν την υπόθεση 'Πρόσθετα τροφίμων προκαλούν υπερκινητικότητα' του Feingold, οι πόρτες άνοιξαν ξανά καθώς έχει γίνει φανερό πως τα πρόσθετα τροφίμων, όντως, παίζουν ρόλο πρωταρχικό στην υπερκινητικότητα των παιδιών. Πρόσφατα, η επιτροπή για τις εξειδικευμένες δίαιτες και την παιδική υπερκινητικότητα του εθνικού ινστιτούτου υγείας των Η.Π.Α. συμφώνησε να αποδεχτεί τη δίαιτα Feingold εξαιτίας του ότι πολλές μελέτες που προσπαθούν να ανατρέψουν την υπόθεση αυτή, χρησιμοποιούν ανεπαρκείς οδηγίες και τρόπους έρευνας και ελέγχου, που καθιστούν τα αποτελέσματά τους ανεπαρκή και αναξιόπιστα.

Το σίγουρο είναι πως, αν η υπόθεση Feingold αποδειχτεί σωστή και γίνει ευρέως αποδεκτή, η βιομηχανία τροφίμων θα αναγκαστεί να κάνει δαπανηρές αλλαγές στην παραγωγική διαδικασία. Αυτός θεωρείται και ο κύριος λόγος που η μελέτη Feingold έχει αποκτήσει πολέμιους που προσπαθούν να αποδείξουν την αβασιμότητα της υπόθεσης αυτής.

Η ΔΙΑΙΤΑ FEINGOLD

Η διαίτα Feingold στηρίζεται στην αναγνώριση και εξάλειψη από όλων των συνθετικών χρωμάτων και αρωμάτων, συγκεκριμένων συντηρητικών και σαλικυλικών από τη διατροφή. Αυτές οι ουσίες πιστεύεται πως συνδέονται με διαταραχές συμπεριφοράς, όπως υπερκινητικότητα, μαθησιακές δυσκολίες και δυσκολίες συγκέντρωσης της προσοχής, σε ευαίσθητα παιδιά, αλλά και μερικούς ενήλικες. Τη διαίτα αυτή ακολουθούν άτομα που έχουν διαγνωσθεί ευαίσθητα ή ύποπτα για ανάπτυξη υπερκινητικότητας ή άτομα που απλά επιθυμούν να αποκλείσουν τα πρόσθετα τροφίμων από το καθημερινό τους διαιτολόγιο.

Η βάση αυτού του τρόπου διατροφής βρίσκεται στο ότι η κατανάλωση σαλικυλικών είναι η αιτία ανάπτυξης υπερκινητικότητας και προτείνει την αποφυγή κάποιων κατηγοριών τροφίμων. Θεωρείται πως παιδιά κάτω των 6 ετών, ανταποκρίνονται σε αγωγή μιας μόνο εβδομάδας, ενώ τα μεγαλύτερα χρειάζονται 2-6 εβδομάδες με τη διαίτα Feingold προκειμένου να επιτύχουν αποτελέσματα.

Οι επικριτές της διαίτας Feingold υποστηρίζουν πως η ευθύνη των σαλικυλικών στην ανάπτυξη δυσλειτουργιών δεν είναι ξεκάθαρη. Επιπλέον, τονίζουν πως ο τρόπος αυτός διατροφής είναι πολύπλοκος και απαιτείται καθοδήγηση από ειδικούς προκειμένου να εφαρμοστεί.

Αμύγδαλα	Πορτοκάλια
Μήλα	Ροδάκινα
Βερίκοκα	Πίκλες
Μούρα	Πιπέρι
Κεράσια	Δαμάσκηνα
Καφές	Σταφίδες
Αγγουράκι	Τσάι
Σταφύλια	Τομάτες
Νεκταρίνια	κρασί

Πίνακας 1: Τρόφιμα προς αποφυγή κατά την διαίτα Feingold.

9 ΛΟΓΟΙ ΒΑΣΕΙ ΤΩΝ ΟΠΟΙΩΝ ΔΕΝ ΕΥΣΤΑΘΕΙ Η ΔΙΑΙΤΑ FEINGOLD

1. Υπάρχει έντονη επίδραση placebo. Δηλαδή ένα μεγάλο ποσοστό παιδιών δεν εμφανίζει υπερκινητικότητα και σε κανονική διαίτα.
2. Η Δίαιτα Feingold απαιτεί αυστηρή εφαρμογή, γιατί οποιαδήποτε παρέκκλιση μπορεί να αντιστρέψει το αποτέλεσμα.
3. Στη Δίαιτα Feingold περιορίζεται η κατανάλωση γλυκών και αλμυρών τροφών και αυξάνεται η κατανάλωση χυμών και νερού οπότε η μεταβολή της συμπεριφοράς μπορεί να μην οφείλεται στην κατανάλωση λιγότερων πρόσθετων τροφίμων.
4. Τα ψυχομετρικά τεστ δεν ήταν πάντα κατάλληλα ενώ η ερμηνεία των δεδομένων ήταν εσφαλμένη.
5. Η ιδιαίτερη φροντίδα που έδειξαν οι γονείς στα παιδιά τους κατά την διάρκεια των δοκιμών μπορεί να επηρέασε τη συμπεριφορά των παιδιών.
6. Η υπερκινητικότητα και οι διαταραχές συμπεριφοράς δεν ήταν ορισμένα με ακρίβεια, ενώ αγνοήθηκαν πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες.
7. Η σχέση δόσης-εξάρτησης δε ήταν πάντα δυνατό να παραμετροποιηθεί.
8. Οι μελέτες εστιζόταν σε ορισμένους τύπους και δεν έδειχναν την επίδραση σε ευρύτερους πληθυσμούς.
9. Η παθολογία της υπερκινητικότητας έχει πολλές ερμηνείες και η έρευνα έπρεπε να εστιαστεί κυρίως σε βιολογικές και ψυχολογικές παραμέτρους

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο (BHT) είναι φαινολικό παράγωγο και ανήκει στην ομάδα των πρωτοταγών αντιοξειδωτικών που χρησιμοποιούνται ως πρόσθετα στα τρόφιμα. Ως πρωτοταγές αντιοξειδωτικό, δρα διακόπτοντας τις αντιδράσεις διάδοσης της οξείδωσης. Χρησιμοποιείται σε λίπη και έλαια, σε τρόφιμα που περιέχουν λιπαρές ύλες, σαν υλικό στις συσκευασίες τροφίμων, σαν σταθεροποιητής σε εντομοκτόνα, καύσιμα, λιπαντικά και καλλυντικά. Λόγω της διαδεδομένης χρήσης του και της ποικιλίας των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων τροφίμων στα οποία είναι παρόν, είναι απαραίτητη η επιδημιολογική θεώρηση της δράσης του προκειμένου να διαπιστωθεί αν αποτελεί κίνδυνο για τη υγεία του καταναλωτικού κοινού ή όχι. Βάσει των πολυάριθμων πειραματικών ερευνών που έχουν διεξαχθεί προκύπτουν τα παρακάτω συμπεράσματα. Το BHT παρουσιάζει δράση διττής φύσης ή οποία σε κάθε περίπτωση είναι δόσοεξαρτώμενη. Από τη μια, εμφανίζεται ως καρκινογόνος ουσία, που προάγει την καταστροφή του DNA και την κυτταρικά απόπτωση ενώ από την άλλη, εμφανίζει ευεργετικά αποτελέσματα χρησιμοποιούμενο ενάντια στον καρκίνο δέρματος, ήπατος και στομάχου, αλλά και σε ασθένειες, όπως χολολιθίαση ή οι βλαβερές επιδράσεις της οξείδωσης της χοληστερόλης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

• ΒΙΒΛΙΑ

1. Μπόσκου Δ., *Χημεία Τροφίμων* σσ. 157-158 240-243, Εκδόσεις Γαρταγάνη Θεσσαλονίκη 1997.
2. Coppen PP (1994). The use of antioxidants. In: Rancidity in foods, Allen & Hamilton (eds), Chapman & Hall, London, UK, pp 84-103.
3. Smith and Hong-Shum, *Food Additives Databook* pp. 90-92, 2003.
4. *Ελληνικός Κώδικας Τροφίμων, Ποτών και Αντικειμένων Χρήσης, Κεφ.ΙΙΙ άρθρο 35, Γενικό Χημείο του Κράτους, Εθνικό Τυπογραφείο, 2003.*

• ΑΡΘΡΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

1. Ansari NH., Rajaraman S., *Allopurinol-induced nephrotoxicity: protection by the antioxidant butylated hydroxytoluene*, Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.;75 (2):221-9, Feb 1992.
2. Bauer Alison K., Dwyer-Nield Lori D., Hankin Joseph A., Murphy Robert C., Malkinson Alvin M., *The lung tumor promoter, butylated hydroxytoluene (BHT), causes chronic inflammation in promotion-sensitive BALB/cByJ mice but not in promotion-resistant C57BL/6 mice*, Toxicology;169:1-15, 2001.
3. Bauer AK., Dwyer-Nield LD., Keil K., Malkinson AM., *Butylated hydroxytoluene (BHT) induction of pulmonary inflammation: a role in tumor promotion*, Exp. Lung Res.;27(3):197-216, Apr-May 2001.
4. Black HS., *Pro-oxidant and antioxidant mechanism(s) of BHT and beta carotene in photocarcinogenesis*, Front Biosci.;7:1044-55, Apr 2002.
5. Botterweck AAM., Verhagen H., Goldbohm RA., Kleinjans J., Van den Brandt PA., *Intake of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene and stomach cancer risk: results from analyses in the Netherlands cohort study*, Food and Chemical Toxicology;38:599-605, 2000.
6. Cardenas R., Estanol PV., Angel Galicia M., *Pigment cholelithiasis induced by vitamin A and its prevention by butylated hydroxytoluene*, Arch. Med. Res.;27(1):71-5, 1996.

7. Chung Jing J., *Effects of butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT) on the acetylation of 2-aminofluorene and DNA-2-aminofluorene adducts in the rat*, Toxicological Sciences;51:202-210, 1999.
8. Dwyer-Nield Lori D., Thompson John A., Pedjak Gertraud, Squier Margaret KT., Barker Tobias D., Parkinson Andrew, Cohen J. John, Dinsdale David, Malkinson Alvin M., *Selective induction of apoptosis in mouse and human lung epithelial cell lines by the tert-butyl- hydroxylated metabolite of butylated hydroxytoluene: a proposed role in tumor promotion*, Toxicology;130:115-127, 1998.
9. Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο, Συμβούλιο για τα πρόσθετα τροφίμων πλην των χρωστικών και των γλυκαντικών-οδηγία 95/2/EK.
10. Grillo CA., Dulout FN., *Cytogenetic evaluation of butylated hydroxytoluene*, Mutation Research;345:73-78, 1995.
11. Groten JP., Butler W., Feron VJ., Kozianowski G., Renwick AG., Walker R., *An Analysis of the possibility for health implications of joint actions and interactions between food additives*, Regulatory Toxicology and Pharmacology;31:77-91, 2000.
12. Hirose Masao, Takahashi Satoru, Ogawa Kumiko, Futakushi Mitsuru, Shirai Tomoyuki, Shibutani Makoto, Uneyama Chikako, Toyoda Kazuhiro, Iwata Hiroshi, *Chemoprevention of heterocyclic amine-induced carcinogenesis by phenolic compounds in rats*, Cancer Letters;143:173-178, 1999.
13. Holdner Jennifer, *What's in your dinner today*, Imprint Online Science;21(31), March 19 1999.
14. Hsueh-Fu Lu, His-Chin Wu, Te-Chun Hsia, Wen-Chi Chen, Chi-Fu Hung, Jing-Gung Chung, *Effects of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene on DANN adduct formation and arylamine N-acetyltransferase activity in human bladder tumour cells*, Journal of Applied Toxicology;22:37-44, 2002.
15. Huang H., Ma L., Du L., Huang X., *Study on the effect of several antioxidants on the stability of oils*, Wei Sheng Yan Jiu;29(4):248-50, Jul 2000.
16. Inoue I., Yamamoto Y., Takasaki T., Takahashi H., *Inhibitory effects of selenium, vitamin A and butylated hydroxytoluene on in vitro growth of human tongue cancer cells*, Eur. Arch. Otorhinolaryngol;252(8):509-12, 1995.

17. Ishiwata H., Nishijima M., Fukasawa Y., *Estimation of inorganic food additive (nitrite, nitrate and sulphur dioxide), antioxidant (BHA and BHT), processing agent (propylene glycol) and sweetener (sodium saccharin) concentrations in foods and their daily intake based on official inspection results in Japan in fiscal year 1998*, Shokuhin Eiseigaku Zasshi;44(2):132-43, Apr2003.
18. James John S., (ATN) AIDS/ARC and BHT, AIDS Treatment News;10, Aug1986.
19. Klein Patrick J., Van Vleet Terry R., Hall Jeffery O., Coulombe Roger A. Jr., *Dietary butylated hydroxytoluene protects against aflatoxicosis in turkeys*, Toxicology and Applied Pharmacology;182:11-19, 2002.
20. Kupfer Rene, Dwyer-Nield Lori D., Malkinson Alvin M., Thompson John A., *Lung toxicity and tumor promotion by hydroxylated derivatives of 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol (BHT) and 2-tert-butyl-4-methyl-6-iso-propylphenol: correlation with quinone methide reactivity*,
21. Kwan-Geun Lee, Takayuki Shiramoto, *Determination of antioxidant potential of volatile extracts isolated from various herbs and spices*, J. Agric. Food Chem.;50:4947-4952, 2002.
22. Martinez-Tome M., Jimenez AM., Ruggieri S., Frega N., Strabbioli R., Murcia MA., *Antioxidant properties of Mediterranean spices compared with common food additives*, J. Food Prot.;64(9):1412-9, Sep2001.
23. Murcia MA, Jimenez AM., Martinez-Tome M., *Evaluation of the antioxidant properties of Mediterranean and tropical fruits compared with common food additives*, J. Food Prot.;64(12):2037-46, Dec2001.
24. National Organic Standards Board Technical Advisory Panel Review, *Butylated hydroxytoluene (BHT) crops*, Sep2002.
25. Nenadis N., Zafiropoulou I., Tsimidou M., *Commonly used food antioxidants : a comparative study in dispersed systems*, Food Chemistry;(82):403-407, 2003.
26. Nutrition News Focus, BHT, March2002.
27. Oikawa Saeko, Nishino Kohsuke, Oikawa Shinji, Inoue Sumiko, Mizutani Tamio, Kawanishi Shosuke, *Oxidative DNA damage and apoptosis induced by metabolites of butylated hydroxytoluene*, Biochemical Pharmacology;56:361-370, 1998.

28. Papaccio Gianpaolo, Morelli Maria Pia, Pisanti Francesco Aurelio, *Effects of butylated hydroxytoluene (BHT) enriched diet on serum antioxidant activity in pre- and overtly diabetic nod mice*, Life Sciences;63(16):1457-1460, 1998.
29. Reed Matthew, Fujiwara Hideji, Thompson David C., *Comparative metabolism, covalent binding and toxicity of BHT congeners in rat liver slices*, Chemico-Biological Interactions;138:155-170, 2001.
30. Reus KE., Houben GF., Stam M., Dubois AE., *Food additives as a cause of medical symptoms: relationship shown between sulfites and asthma and anaphylaxis; results of a literature review*, Ned. Tijdschr. Geneesk;144(38):1836-9, Sep2000.
31. Safer AM., Al-Nughamish AJ., *Hepatotoxicity induced by the antioxidant food additive, butylated hydroxytoluene (BHT), in rats: an electron microscopical study*, Histol. Histopathol.;14(2):391-406, Apr1999.
32. Saito M., Sakagami H., Fujisawa S., *Cytotoxicity and apoptosis induction by butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT)*, Anticancer Res.;23(6C):4693-701, Nov-Dec2003.
33. Sasaki Yu F., Kawaguchi Satomi, Kamaya Asako, Ohshita Miyuki, Kabasawa Kazumi, Iwama Kayoko, Taniguchi Kazuyuki, Tsuda Shuji, *The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives*, Mutation Research;519:103-119, 2002.
34. Seeram Navindra P., Cichewicz Robert H., Chandra Amitabh, Nair Muraleedharan G., *Cyclooxygenase inhibitory and antioxidant compounds from crabapple fruits*, J. Agric. Food Chem;51:1948-1951, 2003.
35. Slaga TJ., *Inhibition of skin tumor initiation, promotion, and progression by antioxidants and related compounds*, Crit. Rev. Food Sci. Nutr.;35(1-2):51-7, Jan1995.
36. Smirnova EG., Lyubimov YI., Malinina TG., Lyubimova EY., Alexandrunshkina NI., Vanyushin BF., Kolesova GM., Yaguzhinsky LS., *Ionol (BHT) produces superoxide anion*, Biochemistry (Mosc.);67(11):1271-5, Nov2002.
37. Soares Daniele G., Andreazza Ana C., Salvador Mirian, *Sequestering ability of buytlated hydroxytoluene, propyl gallate and vitamin C and E against ABTS, DPPH, and hydroxyl free radicals in chemical and biological systems*, J. Agric. Food Chem.;51:1077-1080, 2003.

38. Soni KB., Lahiri M., Chackradeo P., Bhide SV., Kuttan R., *Protective effect of food additives on aflatoxin-induced mutagenicity and hepatocarcinogenicity*, Cancer Letters;115:129-133, 1997.
39. Steafanidou M., Alevisopoulos G., Chatziioannou A., Koutselinis A., *Assessing food additive toxicity using a cell model*, Vet Hum Toxicol;45(2):103-5, Mar2003.
40. Sun Yude, Dwyer-Nield Lori D., Malkinson Alvin M., Zhang Yan Ling, Thompson John A., *Responses of tumorigenic and non-tumorigenic mouse lung epithelial cell lines to electrophilic metabolites of the tumor promoter butylated hydroxytoluene*, chemico-Biological Interactions;145:41-51, 2003.
41. Terrazos-Luch J., Corona-Garcia S., Zentella-de Pina M., Ramirez MD., Pina-Garza E., *Butylated hydroxytoluene prevents hepatic damage induced by corn oil*, Proc. West. Pharmacol. Soc.;40:97-9, 1997.
42. The News Straits Times Press (Malaysia) Berhad, *Poison Control: All food additives rigorously tested*, March 1996.
43. Thompson John A., Carlson Timothy J., Sun Yude, Dwyer-Nield Lori D., Malkinson Alvin M., *Studies using structural analogs and inbred strain differences to support a role for quinone methide metabolites of butylated hydroxytoluene (BHT) in mouse lung tumor promotion*, Toxicology;160:197-205, 2001.
44. Tryphonas H., Lacroix F., Lok E., Jee P., Clayson DB., Hayward S., Miller D., Mehta R., *The effect of butylated hydroxytoluene on selected immune surveillance parameters in rats bearing enzyme-altered hepatic preneoplastic lesions*, Food and Chemical Toxicology;37:671-681, 1999.
45. Umemura T., Kodama Y., Hioki K., Inoue T., Nomura T., Kurokawa Y., *Butylhydroxytoluene (BHT) increases susceptibility of transgenic rasH2 mice to lung carcinogenesis*, J. Cancer Res Clin Oncol.;127(10):583-90, Oct2001.
46. Valenzuela A., Sanhueza J., Nieto S., *Cholesterol oxidation : health hazard and the role of antioxidants in prevention*, Biol. Res.;36(3-4):291-302, 2003.
47. Van Aardt Marleen, Duncan Susan E., Long Timothy E., O'Keefe Sean F., Marcy Joseph E., Sims Susan R., *Effect of antioxidants on oxidative stability of edible fats and oils: Thermogravimetric analysis*, J. Agric., Food Chem.;52:587-591, 2004.

48. Verhagen H., Deerenberg I., Marx A., Ten Hoor F., Henderson PT., Kleinjans JC., *Estimate of the maximal daily dietary intake of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene in The Netherlands*, Food and Chemical Toxicology;29(1):215-20, Apr1990.
49. Williams GM., Iatropoulos MJ., Whysner J., *Safety assessment of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene as antioxidant food additives*, Food and Chemical Toxicology;37:1027-1038, 1999.
50. Williams GM., Iatropoulos MJ., Jeffrey AM., *Anticarcinogenicity of monocyclic phenolic compounds*, Eur. J. Cancer Prev.;11(2):101-7, Aug2002.
51. Witschi HP., *Enhanced tumour development by butylated hydroxytoluene (BHT) in the liver, lung and gastro-intestinal tract*, Food and Chemical Toxicology;24(10-11):1127-1130, Oct-Nov1986.
52. World Health Organisation International Programme on Chemical Safety, *Safety evaluation of certain food additives*, Series 15,18,28,42, Geneva1999.
53. Yeh CC., Chung JG., Wu HC., Li YC., Lee YM., Hung CF., *Effects of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene on DNA adduct formation and arylamines N-acetyltransferase activity in PC-3 cells (human prostate tumor) in vitro*, Food and Chemical Toxicology;38:977-983, 2000.

ΒΗΤ: νεότερα επιθρημιο- ΠΤΥ ΟΡΙ
Ζημια' δεδομένα

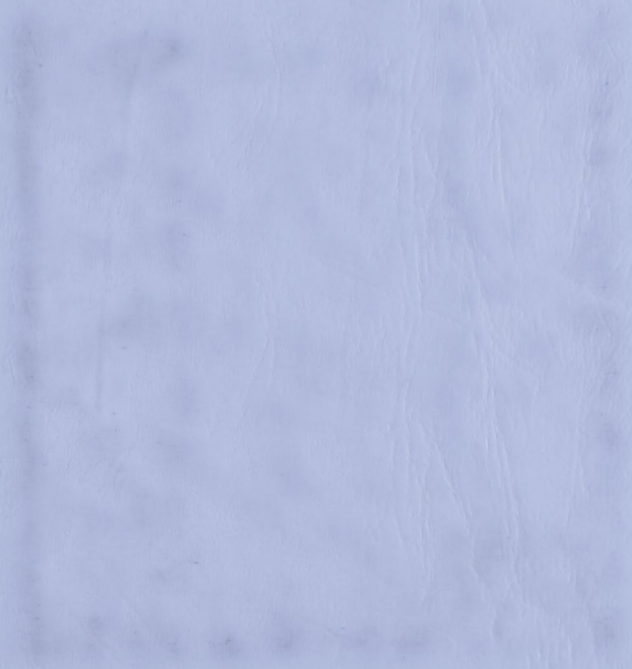
Δριζαν Η.

13086

10076

**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ



★13086★