ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΡΟΥΣΣΑΚΗ - ΣΟΥΛΤΣΕ

ΑΓΓΕΛΙΚΗ – ΒΙΚΤΩΡΙΑ

Διδακτορική Διατριβή

«Η επίδραση της βιταμίνης D στην εμφάνιση βασικοκυτταρικού καρκίνου δέρματος και ο ρόλος του οξειδωτικού στρες»

Υπό του

Καραμπίνη Εμμανουήλ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2023

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

© 2023 Καραμπίνης Εμμανουήλ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Στους γονείς μου,
Θεοφάνη και Ειρήνη
και στα αδέρφια μου,
Κώστα και Κατερίνα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

1ος Εξεταστής (Επιβλέπουσα)	**Ρουσσάκη Σούλτσε Αγγελική Βικτώρια,** Καθηγήτρια Δερματολογίας, Ιατρική σχολή Πανεπιστήμιου Θεσσαλίας
2ος Εξεταστής	**Μπαργιώτα Αλεξάνδρα** Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας, Ιατρική σχολή Πανεπιστήμιου Θεσσαλίας
3ος Εξεταστής	**Κουρέτας Δημήτριος** Καθηγητής Φυσιολογίας Ζωικών Οργανισμών, Σχολή Βιοχημείας
4ος Εξεταστής	**Ζαφειρίου Ευτέρπη** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας, Ιατρική σχολή Πανεπιστήμιου Θεσσαλίας
5ος Εξεταστής	**Σγάντζος Μάρκος** Αναπληρωτής Καθηγητής Ανατομίας, Ιατρική σχολή Πανεπιστήμιου Θεσσαλίας
6ος Εξεταστής	**Χατζηιωάννου Ιωάννης** Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας, Ιατρική σχολή Πανεπιστήμιου Θεσσαλίας
7ος Εξεταστής	**Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος** Καθηγητής Πνευμονολογίας, Ιατρική σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

1 ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα αποτελεί τη κυρίαρχη μορφή καρκίνου δέρματος καθώς επίσης κατέχει κι από τις πρώτες θέσεις στη συχνότητα εμφάνισης ανάμεσα σε άλλες μορφές καρκίνου. Από την άλλη πλευρά, η βιταμίνη του ήλιου ή αλλιώς η βιταμίνη D, παράγεται από τον οργανισμό όταν η ηλιακή ακτινοβολία έρθει σε επαφή με το δέρμα. Η συγκεκριμένη βιταμίνη - ορμόνη, φαίνεται ότι σε χαμηλές συγκεντρώσεις μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση οξειδωτικού στρες που αυξάνει την πιθανότητα βλαβών στο DNA προκαλώντας καρκινογέννηση. Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη μελέτη που επικεντρώνεται σε αυτή τη τριπλή σχέση: καρκίνος δέρματος, βιταμίνης D και οξειδωτικού στρες.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην κυρία Ρουσσάκη Σούλτσε Αγγελική Βικτώρια, για την καθοδήγηση, τις πολύτιμες γνώσεις της και χρόνο που αφιέρωσε στη διεκπεραίωση της μελέτης. Επίσης θέλω να ευχαριστήσω όλο το δερματολογικό τμήμα για την πολύτιμη βοήθεια του και κυρίως την κυρία Ζαφειρίου Ευτέρπη για τις υποδείξεις της, καθώς και την κυρία Γιδαροκώστα Πολυξένη και τη κυρία Γραβάνη Αγορίτσα που με βοήθησαν στη συγκέντρωση δειγμάτων. Επίσης ευχαριστώ για τη βοήθεια τους όλους τους ειδικευόμενους του τμήματος και βέβαια όσους ασθενείς συμφώνησαν να συμμετέχουν στη μελέτη.

Επίσης ευχαριστώ θερμά τα τμήματα της Ωτορινολαρυγγολογίας και της Γναθοχειρουργικής για την πολύτιμη βοήθεια τους. Δεν θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω τη κυρία Μπαργιώτα Αλεξάνδρα, για τις πολύτιμες συμβουλές της πάνω στη μελέτη της βιταμίνης D.

Βαθιές ευχαριστίες επίσης θα ήθελα να εκφράσω στον κύριο Κουρέτα Δημήτριο, ο οποίος με βοήθησε στο απαιτητικό εργαστηριακό μέρος της μελέτης και της αξιολόγησής των παραμέτρων του οξειδωτικού στρες καθώς και στα μέλη του εργαστηρίου Φυσιολογίας Ζωικών Οργανισμών για τη βοήθεια που μου προσέφεραν.

Τέλος, ένα τεράστιο ευχαριστώ στην οικογένεια μου που με στήριξε και με στηρίζει σε οποιοδήποτε εγχείρημα αναλαμβάνω.

Καραμπίνης Εμμανουήλ

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Αποφοίτησα από την Ιατρική σχολή του Πανεπιστήμιου Θεσσαλίας το 2019, στο οποίο εισήχθη με πανελλήνιες εξετάσεις το 2013. Ο βαθμός πτυχίο μου είναι Λίαν Καλώς (8.03). Το 2020 ολοκλήρωσα ένα έτος Παθολογίας στο Γενικό Νοσοκομείου Σύρου, στα πλαίσια της ειδικότητας της Δερματολογίας ενώ 2021 απέκτησα το γαλλικό δίπλωμα παιδιατρικής δερματολογίας (DIU dermatologique pédiatrique). Το 2022 απέκτησα το μεταπτυχιακό δίπλωμα Κλινικής Δερματολογίας του πανεπιστημίου South Wales, UK και το 2023 απέκτησα τον μεταπτυχιακό τίτλο της Δερματοσκόπησης του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης με βαθμό Άριστα (9.65). Επίσης τον ίδιο χρόνο ολοκλήρωσα και τη αγροτική μου θητεία στο Κέντρο Υγείας Σοφάδων. Τέλος, αποτελώ συνεργάτης της Δερματολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας από το 2020 συμμετέχοντας στο ερευνητικό έργο της κλινικής και στη συγγραφή ακαδημαϊκών μελετών.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

«Η επίδραση της βιταμίνης D στην εμφάνιση βασικοκυτταρικού καρκίνου δέρματος και ο ρόλος του οξειδωτικού στρες»

Καραμπίνης Εμμανουήλ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2023

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1)Ρουσσάκη Σούλτσε Αγγελική Βικτώρια, Καθηγήτρια Δερματολογίας, επιβλέπουσα

2) Μπαργιώτα Αλεξάνδρα, Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας

3) Κουρέτας Δημήτριος, Καθηγητής Φυσιολογίας Ζωικών Οργανισμών

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

2 Περίληψη

Η υπεριώδης ακτινοβολία (UVR) είναι υπεύθυνη για την πρόκληση τόσο επιβλαβών όσο και ευεργετικών επιδράσεων στην υγεία του δέρματος. Συγκεκριμένα, έχει κατηγορηθεί για τη πρόκληση διαταραχής μεταξύ των επιπέδων οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών που οδηγούν σε καταστάσεις υψηλού οξειδωτικού στρες στον ιστό του δέρματος. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να πυροδοτήσει τη διαδικασία της φωτοκαρκινογένεσης με αποτέλεσμα τη δημιουργία μελανώματος, NMSC (Μη-Μελανοκυτταρικού Καρκίνου Δέρματος) - όπως BCC (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα) και SCC (πλακώδες καρκίνωμα) - και ακτινικής υπερκεράτωσης.

Από την άλλη πλευρά, η υπεριώδης ακτινοβολία είναι απαραίτητη για την παραγωγή επαρκών επιπέδων βιταμίνης D, μιας ορμόνης με σημαντικές αντιοξειδωτικές, αντικαρκινικές και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Οι ακριβείς μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτή τη διπλή δράση, δεν είναι καλά κατανοητοί καθώς δεν υπάρχει ακόμη σαφής σχέση μεταξύ του καρκίνου του δέρματος και της βιταμίνης D.

Το οξειδωτικό στρες φαίνεται να είναι μια παραμελημένη πτυχή αυτής της πολύπλοκης σχέσης παρά τον ρόλο του τόσο στην ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος όσο και στην ανεπάρκεια της βιταμίνης D. Ως εκ τούτου, στόχος της μελέτης είναι να εξετάσει τη συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και του οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με καρκίνο του δέρματος.

Στην παρούσα μελέτη, συνολικά 100 άτομα (25 με SCC, 26 με BCC, 23 με ακτινική υπερκεράτωση και 27 μάρτυρες) αξιολογήθηκαν ως προς την 25-υδροξυβιταμίνη D (25 [OH] D) και ως προς τους δείκτες οξειδωτικού στρες όπως αντιδραστικές ουσίες θειοβαρβιτουρικού οξέος (TBARS), τα καρβονύλια πρωτεϊνών (CARBS), τη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC) στο πλάσμα καθώς και τα επίπεδα γλουταθειόνης (GSH) και δραστηριότητας καταλάσης (CAT) στα ερυθροκύτταρα. Η πλειοψηφία των ασθενών μας αποκάλυψε χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, καθώς το 37% των ατόμων εμφάνισε έλλειψη (<20 ng/mL) και 35% ανεπάρκεια (21-29 ng/mL). Η μέση τιμή των επιπέδων 25(OH) D σε ασθενείς με NMSC (μέση τιμή=20,87 ng/mL) βρέθηκε επίσης να είναι

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

σημαντικά χαμηλότερη (t (98) = -2,945, p=0,004) από αυτή των μη καρκινοπαθών (μέση τιμή=28,14 ng/mL). Επιπλέον, υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D συσχετίστηκαν επίσης με χαμηλότερο οξειδωτικό στρες (θετική συσχέτιση με GSH, CAT δραστηριότητα και TAC επίπεδα και αρνητική συσχέτιση με τους δείκτες TBARS και CARBS).Οι ασθενείς με NMSC που διαγνώστηκαν με SCC ανέδειξαν χαμηλότερες τιμές δραστικότητας CAT σε σύγκριση με τους μη καρκινοπαθείς ασθενείς (F (3,96) =6,989 με p<0,001), με τις χαμηλότερες τιμές να εμφανίζονται σε ασθενείς με διάγνωση χρόνιου καρκίνου (F (3,96)=9,506 με p<0,001) και έλλειψης βιταμίνης D (F (5,94)=6,217 με p<0,001). Υψηλότερα επίπεδα GSH ((F (3,96) =5,607, p=0,001) και χαμηλότερα TBARS επίπεδα (F (3,96) =3,623 με p=0,016) βρέθηκαν στην ομάδα μαρτύρων σε σύγκριση με την ομάδα NMSC και με ασθενείς με ακτινική υπερκεράτωση. Τα υψηλότερα επίπεδα CARBS παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με SCC (F (3,96) =7,843 με p<0,001). Μη καρκινοπαθείς με επάρκεια βιταμίνης D είχαν υψηλότερες τιμές TAC σε σύγκριση με μη καρκινοπαθείς ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D (H (5) =13.050 με p=0,023) και με ασθενείς με NMSC (H (3) =8.543 με p=0,036).

Τα προαναφερθέντα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με NMSC εμφανίζουν αύξηση στα επίπεδα δεικτών οξειδωτικής βλάβης σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα μαρτύρων, ενώ η κατάσταση της βιταμίνης D παίζει κρίσιμο ρόλο στον προσδιορισμό των συνθηκών συστηματικού οξειδωτικού στρες των ατόμων.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

3 Πίνακας Περιεχομένων

1.Ευχαριστίες σελ 9

2.Πρόλογος σελ 15

3.Περιεχόμενα σελ 17

4.Θεωρητικό μέρος

4.1. Η έννοια φωτοκαρκινογέννησης σελ 21

4.1.1. Δομή της επιδερμίδας σελ 21

4.1.2.Τα κύτταρα της επιδερμίδας σελ 24

4.1.3.Βασικές αρχές φωτοκαρκινογέννησης σελ 27

4.2.Καρκίνος δέρματος σελ 35

4.2.1. Αιτιοπαθογένεια βασικοκυτταρικού και κλινική εικόνα σελ 37

4.2.2.Ακτινική υπερκεράτωση σελ 45

4.2.3.Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα σελ 48

4.3.Βιταμίνη D σελ 55

4.3.1.Βασικές αρχές βιταμίνης D(σύνθεση και πρόσληψη) σελ 55

4.3.2. Βιταμίνη D και πρόσληψη τροφής σελ 60

4.3.3.Βιταμίνη D και ηλιακή ακτινοβολία σελ 64

4.3.4.Ανάγκες του ατόμου σε Βιταμίνη D σελ 70

4.3.5.Βιολογικές δράσεις της βιταμίνης D σελ 80

4.4. Οξειδωτικό στρες σελ 91

4.4.1.Περιγραφή βασικών μηχανισμών οξειδωτικού στρες σελ 91

4.4.2.Ενζυμικοί μηχανισμοί εναντίον του οξειδωτικού στρες σελ 98

4.4.3. Μη Ενζυμικοί μηχανισμοί εναντίον του οξειδωτικού στρες σελ 105

4.4.4.Οξειδωτικό στρες στα ερυθροκύτταρα σελ 112

4.4.5. Οξειδωτικό στρες στο δέρμα σελ 115

4.4.6. Δείκτες μέτρησης οξειδωτικού στρες στους ιστούς σελ 123

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.5. Οξειδωτικό στρες και νόσος σελ 129

4.5.1.Η υπερβολική έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία προκαλεί συστηματικές αλλαγές στον οργανισμό και επηρεάζει το συστηματικό οξειδωτικό στρες σελ 129

4.5.2. οξειδωτικό στρες και ηλικία σελ 131

4.5.3. οξειδωτικό στρες και σακχαρώδης διαβήτης σελ 134

4.5.4. οξειδωτικό στρες και καρδιαγγειακά νοσήματα σελ 135

4.5.5 οξειδωτικό στρες και νοσήματα του αναπνευστικού σελ 136

4.5.6. οξειδωτικό στρες και παχυσαρκία σελ 137

4.5.7. οξειδωτικό στρες και καρκίνος σελ 138

4.5.8. οξειδωτικό στρες και αντιρρόπηση από τη φαρμακευτική αγωγή σελ 140

4.5.9 Φαύλος κύκλος μεταξύ οξειδωτικού στρες και νόσου σελ 142

4.6.Βιταμίνη D και οξειδωτικό στρες σελ 143

4.6.1. Αντιοξειδωτικές δράσεις της βιταμίνης D σελ 143

4.6.2.Βιταμίνη D και δείκτες οξειδωτικού στρες σελ 147

4.6.3. Έλλειψη βιταμίνης D και οξειδωτικού στρες σελ 150

4.7. Τριγωνική σχέση μεταξύ καρκίνου δέρματος, βιταμίνης D και οξειδωτικού στρες σελ 154

4.7.1.Καρκίνος δέρματος και οξειδωτικό στρες σελ 154

4.7.2. Η υπόθεση της χαμένης ηλιοφάνειας και η ερμηνεία με το Οξειδωτικό στρες σελ 156

5. Πρακτικό μέρος

5.1.Θεωρία πριν από την πράξη σελ 160

5.2.Συμμετέχοντες σελ 166

5.3.Μέθοδος ανάλυσης δεδομένων σελ 172

5.3.1. Υπολογισμός παραμέτρων βιταμίνης D σελ 173

5.3.2.Σύστημα ταξινόμησης με βάση τη D σελ 179

5.3.3.Υπολογισμός παραμέτρων οξειδωτικού στρες σελ 181

5.3.4.Στατιστικές μέθοδοι ανάλυσης σελ 199

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

5.4. Αποτελέσματα σελ 200

6. Συζήτηση πάνω στα αποτελέσματα και συμπεράσματα σελ 230

7.Κλινικές προεκτάσεις των αποτελεσμάτων σελ 237

8.Τελικά συμπεράσματα σελ 255

9. Βιβλιογραφία σελ 258

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.Θεωρητικό μέρος

4.1. Η έννοια της φωτοκαρκινογέννεσης

Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο όργανο στο σώμα καθώς καλύπτει ολόκληρη την επιφάνειά του σώματος. Αποτελείται από τρία στρώματα, την επιδερμίδα, το χόριο και το υπόδερμα, τα οποία όμως διαφέρουν σημαντικά στην ανατομία καθώς και στη λειτουργία τους [1].

4.1.1.Δομή της επιδερμίδας

Η δομή της επιδερμίδας αποτελείται από ένα περίπλοκο δίκτυο που αποτελεί κι την πρώτη άμυνα του σώματος κατά των παθογόνων μικροοργανισμών, της ηλιακής ακτινοβολίας , των χημικών ουσιών και του μηχανικού τραυματισμού. Επίσης αποτελεί ρυθμιστής της θερμοκρασίας και της ποσότητας νερού που απελευθερώνεται στο περιβάλλον [1].

Η επιδερμίδα είναι ένα στρωματοποιημένο πλακώδες επιθήλιο που αποτελείται κυρίως από κερατινοκύτταρα σε διαφορετικά στάδια διαφοροποίησης. Όπως υποδηλώνει το όνομα τους, τα κερατινοκύτταρα παράγουν μια πρωτεΐνη που ονομάζεται κερατίνη. Καθώς η επιδερμίδα δεν περιέχει αιμοφόρα αγγεία, εξαρτάται από το χόριο για θρεπτικά συστατικά και απομάκρυνση απορριμμάτων μέσω της βασικής μεμβράνης. Η επιδερμίδα αποτρέπει την απώλεια νερού μέσω του δέρματος, μια διαδικασία γνωστή ως διαδερμική απώλεια νερού (TEWL) και διατηρεί την ομοιόσταση του σώματος. Λειτουργεί ως φράγμα αποτρέποντας έτσι τη διείσδυση από ερεθιστικά και αλλεργιογόνα. Η επιδερμίδα περιέχει επίσης μελανοκύτταρα, κύτταρα Langerhans και κύτταρα Merkels[2].

Τα στρώματα της επιδερμίδας περιλαμβάνουν τη βασική στιβάδα (Stratum Basale), η οποία αποτελεί το βαθύτερο τμήμα της επιδερμίδας, την ακανθωτή στιβάδα ή μαλπιγιανή (Stratum Spinosum),την κοκκώδη στιβάδα (Stratum Granulosum), τη διαυγή στιβάδα (Stratum Lucidum) που υπάρχει μόνο στις παλάμες και τα πέλματα και την κεράτινη στιβάδα (Stratum Corneum).

Το πάχος κάθε στρώματος του δέρματος ποικίλλει ανάλογα με την περιοχή του σώματος και κατηγοριοποιείται με βάση το πάχος των επιδερμικών και δερματικών στρωμάτων. Το άτριχο δέρμα που βρίσκεται στις παλάμες των χεριών και στα πέλματα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

των ποδιών είναι παχύτερο επειδή η επιδερμίδα περιέχει ένα επιπλέον στρώμα, τη διαυγή στιβάδα. Το δέρμα της πλάτης θεωρείται παχύτερο με βάση το πάχος του δέρματος, αλλά θεωρείται «λεπτό δέρμα» ιστολογικά επειδή το επιδερμικό πάχος στερείται της διαυγή στιβάδας και είναι λεπτότερο από το άτριχο δέρμα[1,2].

Βασική στιβάδα δέρματος

Αυτό είναι το βαθύτερο στρώμα της επιδερμίδας, που περιέχει το βλαστικό στρώμα κερατινοκυττάρων τα οποία είναι σε θέση να υποστούν μίτωση και διαφοροποίηση. Αυτή η στιβάδα προσδένει την επιδερμίδα με τη βασική μεμβράνη. Είναι ένα μονό στρώμα βασικών κυττάρων και αποτελείται απο κυβοειδή σχήματος βλαστικά κυττάρα τα οποία αποτελούν πρόδρομες μορφές των κερατινοκυττάρων. Τα κερατινοκύτταρα διαφοροποιούνται έτσι ώστε να αποτελούνται από κερατίνη και μικροσωληνίσκους ώστε να ωθούνται προς τα πάνω στην επιφάνεια της επιδερμίδας κι να υφίστανται πλήρη ωρίμανση ή κερατινοποίηση. Η κερατίνη είναι η πρωτεΐνη που δίνει στα μαλλιά, στα νύχια και στο δέρμα τις σκληρή τους σύσταση και τις ανθεκτικές στο νερό ιδιότητες τους. Αυτή η διαδικασία υπό κανονικές συνθήκες (ορθοκεράτωση) διαρκεί περίπου 30 ημέρες, ωστόσο εάν η κανονική διαδικασία διακόπτεται, όπως στην ψωρίαση, υπάρχει μια επιταχυνόμενη και ατελής ανάπτυξη του κεράτινου στρώματος[3].

Υπάρχουν δύο άλλοι τύποι κυττάρων που βρίσκονται διάσπαρτοι μεταξύ των βασικών κυττάρων στη βασικής στιβάδας. Ο ένας τύπος είναι το κύτταρο Merkel, το οποίο λειτουργεί ως υποδοχέας και είναι υπεύθυνο για τη διέγερση των αισθητηρίων νεύρων που ο εγκέφαλος αντιλαμβάνεται ως αφή και με μεγάλο αριθμό στα χέρια και τα πόδια. Ο δεύτερος τύπος είναι τα μελανοκύτταρα (περίπου 1 στα 10 κύτταρα σε αυτό το στρώμα είναι ένα μελανοκύτταρο), κύτταρα που παράγουν μελανίνη, κι δίνουν στα μαλλιά και στο δέρμα το χρώμα του. Όταν αναπτύσσεται ένα έμβρυο, τα κύτταρα της βασικής στιβάδας συνδέουν το θηλώδες στρώμα, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό των κορυφογραμμών στα δάχτυλα, κοινώς γνωστά ως δακτυλικά αποτυπώματα[3,4].

Ακανθωτή στιβάδα

Η ακανθωτή στιβάδα αποτελείται από 8-10 στρώσεις κερατινοκυττάρων που προέρχονται από τη βασική στιβάδα. Πρόκειται για ακανόνιστα, πολυεδρικά κύτταρα με

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

κυτταροπλασματικές διεργασίες, που ονομάζονται «αγκάθια- άκανθες», που εκτείνονται προς τα έξω και έρχονται σε επαφή με τα γειτονικά κύτταρα με δεσμοσώματα Σε αυτό το στρώμα, εμφανίζεται εναπόθεση κερατίνης τύπου 1 και 10 καθώς κι κοκκία που περιέχουν λιπίδια, κεραμίδια, λιπαρά οξέα και ένζυμα, τα οποία βοηθούν στην πρόληψη της απώλειας νερού από το σώμα, καθιστώντας το δέρμα αδιάβροχο. Η στιβάδα αυτή περιέχει επίσης καθελικιδίνη και ντεφενσίνη, προσφέροντας αντιμικροβιακή λειτουργία. Διασκορπισμένα μεταξύ των κερατινοκυττάρων αυτού του στρώματος είναι τα κύτταρα Langerhans, τα οποία λειτουργούν ως μακροφάγα εναντίον βακτηρίων, ξένων σωματιδίων και κατεστραμμένων κύτταρών [3,4].

Κοκκώδη στιβάδα

Αυτή η στιβάδα έχει κοκκώδη εμφάνιση και τα κερατινοκύτταρα γίνονται πιο πεπλατυσμένα με πυκνές κυτταρικές μεμβράνες. Τα κερατινοκύτταρα συσσωρεύονται δημιουργώντας μεγάλες ποσότητες κερατίνης και κόκκων κερατοϋαλίνης που εμπεριέχουν φιλαγγρίνη . Η φιλαγγρίνη διασυνδέει τα κερατινοκύτταρα μεταξύ τους και προσθέτει δύναμη και ανθεκτικότητα[3,4].

Διαυγής στιβάδα

Αυτό το στρώμα είναι λείο κι λεπτό, με τα κερατινοκύτταρα σε αυτό το στρώμα να είναι νεκρά και να συσκευάζονται με μια διαυγή πρωτεΐνη που ονομάζεται ελεδείνη, δίνοντας διαφανή εμφάνιση. Βρίσκεται μόνο στο παχύ δέρμα των παλάμων των χεριών και στα πέλματα των ποδιών και των δακτύλων[4].

Κεράτινη στιβάδα

Η κεράτινη στιβάδα (Stratum corneum (SC)) έχει παρομοιαστεί με τοίχο από τούβλα. Τα κερατοκύτταρα σχηματίζουν τα «τούβλα» και τα ενδο-στρωματικά λιπίδια είναι το «κονίαμα». Τα κερατοκύτταρα έχουν την ικανότητα να προσελκύουν και να συγκρατούν νερό λόγω της παρουσίας φυσικού ενυδατικού παράγοντα, επιτρέποντας στα κύτταρα να διογκωθούν προσφέροντας ελαστικότητα στην κεράτινη στιβάδα. Η κεράτινη στιβάδα ρυθμίζει την ποσότητα και τον ρυθμό των ουσιών που απορροφώνται μέσω του δέρματος. Σε υγιές δέρμα, οι τοπικές ουσίες μπορούν να διεισδύσουν μόνο μέσω του στρώματος «κονιάματος» των ενδο-στρωματικών λιπιδίων. Εάν αυξηθεί η ενυδάτωση του

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

δέρματος ή εξασθενήσει η φυσιολογική λειτουργία του φραγμού, για παράδειγμα στο έκζεμα, η απορρόφηση μέσω του δέρματος αυξάνεται. Τα κερατινοκύτταρα της κεράτινης στιβάδας είναι νεκρά, απομακρύνονται τακτικά ενώ αντικαθίστανται από κύτταρα από τα βαθύτερα στρώματα[3,4].

4.1.2. Τα κύτταρα της επιδερμίδας

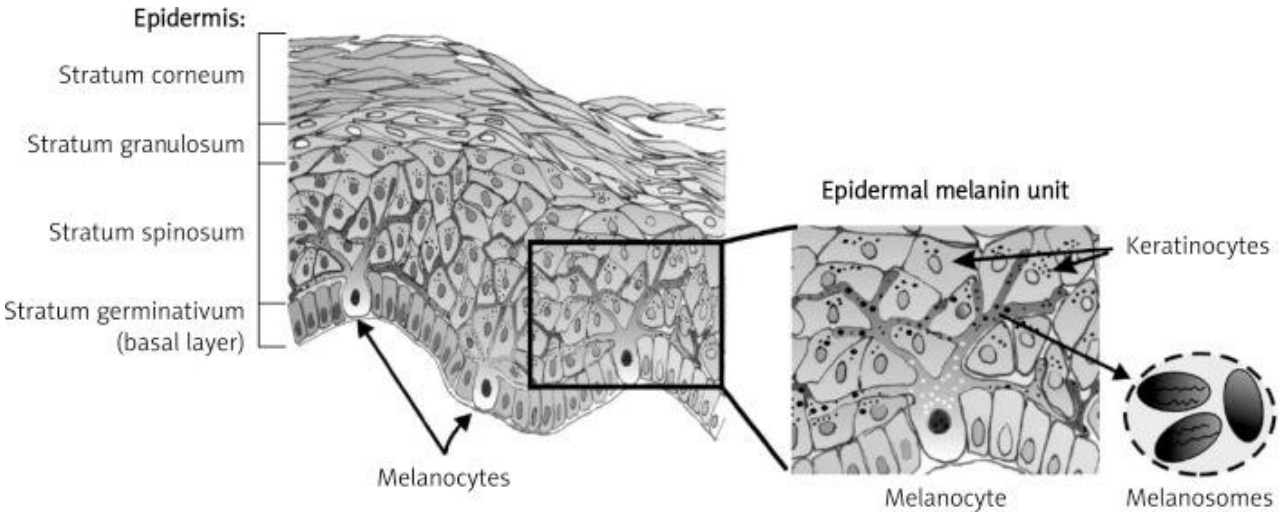
Όπως αναφέρθηκε, μέσα στην επιδερμίδα υπάρχουν στρώματα κυρίως τεσσάρων διαφορετικών ειδών κυττάρων του δέρματος: των κερατινοκύτταρων, των μελανοκύτταρων, των κύτταρων Merkel και των κύτταρων Langerhans.

Ως ο πιο κυρίαρχος τύπος κυττάρων στο δέρμα, τα κερατινοκύτταρα διαδραματίζουν κρίσιμους ρόλους στην επισκευή του τραύματος όχι μόνο ως δομικά κύτταρα αλλά και ασκώντας σημαντικές ανοσοποιητικές λειτουργίες. Τα κερατινοκύτταρα μπορούν επίσης να αλληλεπιδράσουν άμεσα με τα Τ κύτταρα μέσω παρουσίασης αντιγόνου. Επιπλέον, τα κερατινοκύτταρα παράγουν αντιμικροβιακά πεπτίδια που μπορούν άμεσα να σκοτώσουν τα εισβάλλοντα παθογόνα και να συμβάλουν στην επισκευή του τραύματος. Όσον αφορά τη διαφοροποίησή τους, η βιταμίνη D3 (χοληκαλσιφερόλη) ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων κυρίως ρυθμίζοντας τις συγκεντρώσεις ασβεστίου καθώς και την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στην κερατινοποίηση. Τα κερατινοκύτταρα αποτελούν τα μόνα κύτταρα στο σώμα που επηρεάζονται από ολόκληρη τη μεταβολική οδό της βιταμίνης D από την παραγωγή βιταμίνης D έως τον καταβολισμό και την έκφραση των υποδοχέων της βιταμίνης D[5].

Στο ανθρώπινο δέρμα, τα μελανοκύτταρα υπάρχουν στην επιδερμίδα και στους θύλακες των τριχών. Τα βασικά χαρακτηριστικά αυτών των κυττάρων είναι η ικανότητα παραγωγής μελανίνης και η προέλευση από κύτταρα νευρικής ακρολοφίας. Τα μελανοκύτταρα βρίσκονται στο βασικό στρώμα της επιδερμίδας όπου σχηματίζουν τις επιδερμικές μονάδες μελανίνης ως αποτέλεσμα της σχέσης μεταξύ ενός μελανοκυττάρου και 30-40 συνδεόμενων κερατινοκυττάρων. Η αναλογία μελανοκυττάρων προς κερατινοκύτταρα είναι 1:10 στην επιδερμική βασική στιβάδα. Η επαφή μεταξύ των δενδριτικών διεργασιών των διαφοροποιημένων μελανοκυττάρων και των κερατινοκυττάρων είναι απαραίτητη για τη μεταφορά της μελανίνης στα κερατινοκύτταρα καθορίζοντας το χρώμα του δέρματος και συμβάλλοντας στη φωτοπροστασία των

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

κυττάρων του δέρματος. Οι κόκκοι μελανίνης συσσωρεύονται πάνω από τον πυρήνα των κερατινοκυττάρων και αφαιρούνται με τα αποβαλλόμενα επιδερμικά κύτταρα[6].



Εικόνα 1 από τη μελέτη του Cichorek M et al.(2013) που δείχνει τη δομή της επιδερμίδας(στιβάδες και κύτταρα). Τα μελανοκύτταρα βρίσκονται μεταξύ των κυττάρων της βασικής στιβάδας και μέσω δενδριτικών διεργασιών επικοινωνούν με περίπου 30-40 κερατινοκύτταρα στη μονάδα της επιδερμικής μελανίνης. Το μελανοκύτταρο συνθέτει μελανίνη η οποία πακετάρεται σε μελανοσώματα τα οποία με τη σειρά τους μεταφέρονται στα κερατινοκύτταρα για να προστατευτεί το σύνολο της επιδερμίδας από την υπεριώδη ακτινοβολία[6].

Όσον αφορά τα κύτταρα Merkel, είναι κύτταρα που λειτουργούν ως μηχανικοί μετατροπείς, οι οποίοι παράγουν ώσεις στις νευρικές απολήξεις μέσω ιοντοτρόπων υποδοχέων/καναλιών ιόντων. Η σωματοαισθητική λειτουργία των κυττάτων αυτών υποστηρίζεται από τη μεταγωγή σημάτων μέσω απελευθέρωσης γλουταμίνης Τα κύτταρα αυτά φαίνεται να έχουν και ενδοκρινής λειτουργία ενώ παίζουν κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη των τριχοθυλακίων και των εκκρινών ιδρωτοποιών αδένων[7].

Τέλος, τα κύτταρα Langerhans (LCs) βρίσκονται στην επιδερμίδα ως ένα πυκνό δίκτυο φρουρών του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτά τα κύτταρα καθορίζουν την κατάλληλη προσαρμοστική ανοσοαπόκριση (φλεγμονή ή ανοχή) του δέρματος. Σε μια κανονική φυσιολογική, «μη επικίνδυνη» κατάσταση, τα κύτταρα Langerhans συντονίζουν μια συνεχή κατάσταση ανοσολογικής ανοχής, αποτρέποντας την περιττή και επιβλαβή

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού. Αντίθετα, υπάρχει σήμα κινδύνου, για παράδειγμα σε περίπτωση μόλυνσης ή όταν η σωματική ακεραιότητα του δέρματος έχει τεθεί σε κίνδυνο ως αποτέλεσμα ενός τραύματος, καθοδηγούν τα Τ λεμφοκύτταρα του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος να δημιουργήσουν αποτελεσματικές αποκρίσεις [8].

Οι ινοβλάστες είναι υπεύθυνοι για τη σύνθεση και την οργάνωση του χορίου με τρία στρώματα (i) της επιδερμίδας που περιέχει κερατινοκύτταρα, μελανοκύτταρα και κύτταρα Langerhans (ii) του χόριο που αποτελείται από ινοβλάστες, αγγεία και δενδριτικά κύτταρα και (iii) του υποδόριου ιστού. Μια βασική μεμβράνη διαχωρίζει την επιδερμίδα από το χόριο αποτελούμενη από κολλαγόνα και λαμινίνες, που συντίθενται από ινοβλάστες και κερατινοκύτταρα. Το κολλαγόνο τύπου Ι είναι η περισσότερη πρωτεΐνη στο χόριο που παράγεται από τους ινοβλάστες, συνθέτοντας και άλλα κολλαγόνα (III, V, VII), ελαστίνη, πρωτεογλυκάνες και φιμπρονεκτίνη. Ο χρόνος ημιζωής του κολλαγόνου τύπου Ι στο ανθρώπινο δέρμα αποδείχθηκε ότι είναι μεγαλύτερος από 1 έτος[9].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.1.3. Βασικές αρχές φωτοκαρκινογέννεσης

Το δέρμα είναι το κύριο μέσο με το οποίο οι οργανισμοί αλληλοεπιδρούν με το περιβάλλον τους. Ως εκ τούτου, εκτίθενται τακτικά σε ένα περιβάλλον με πολλούς παράγοντες με οξειδωτικές ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένης της υπεριώδους ακτινοβολίας (UV). Η οξεία έκθεση στο υπεριώδες φως προκαλεί ηλιακό έγκαυμα, μεταβολή του συνδετικού ιστού, βλάβη του DNA και ανοσοκαταστολή. Η χρόνια ή μακροχρόνια έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία διαταράσσει τη φυσιολογική δομή του δέρματος και οδηγεί σε μια ποικιλία δερματικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης της πρόωρης γήρανσης του δέρματος (φωτογήρανση) και του καρκίνου του δέρματος (φωτοκαρκινογένεση) [10].

Η ανάπτυξη του καρκίνου γενικώς αλλά και στα πλαίσια της φωτοκαρκινογέννεσης είναι μια διαδικασία πολλαπλών σταδίων, κατά την οποία μοριακές και βιοχημικές αλλαγές συσσωρεύονται στα κύτταρα-στόχους με μια τακτική αλληλουχία γεγονότων. Κατά τη διάρκεια του σταδίου έναρξης, εμφανίζεται βλάβη στο DNA που προκαλεί αδρανοποιητικές μεταλλάξεις σε επιλεγμένα ογκοκατασταλτικά γονίδια ή ενεργοποιητικές μεταλλάξεις σε ογκογονίδια. Αυτές οι συσσωρεύσεις μεταλλαγμένων κερατινοκυττάρων δεν είναι κλινικά εμφανή, αλλά υφίστανται πρόσθετες βιοχημικές αλλαγές στο στάδιο της προαγωγής που έχουν ως αποτέλεσμα ορατά προκακοήθη θηλώματα[11].Η πορεία των γεγονότων της καρκινογέννεσης , η οποία ξεκινάει από την υπεριώδη ακτινοβολία και εξαρτάται από τη δόση UV, το χρόνο έκθεσης και το μήκος κύματος [10].

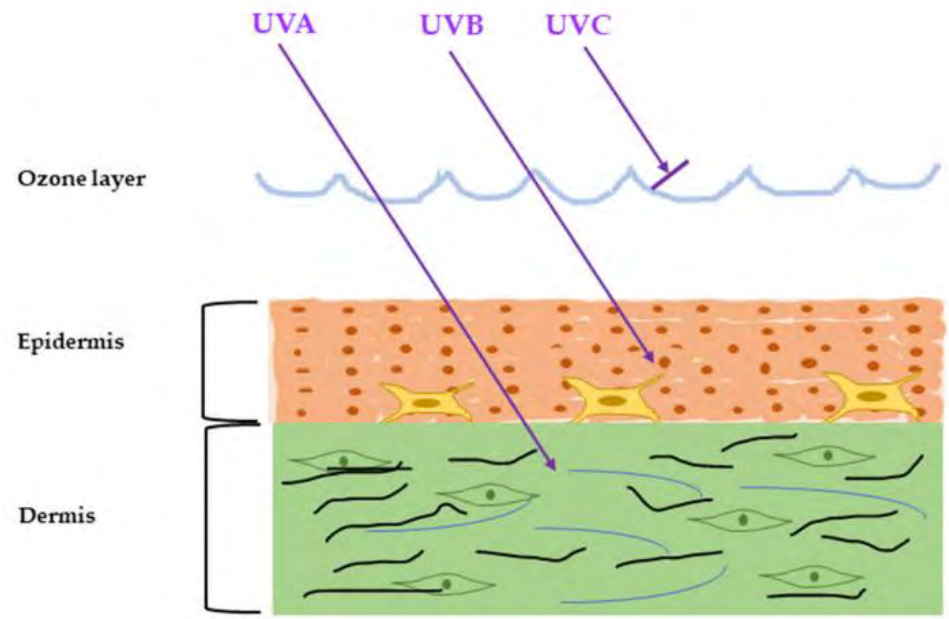
Οι τρεις τύποι υπεριώδους ακτινοβολίας ταξινομούνται ανάλογα με το μήκος κύματος τους. Διαφέρουν ως προς τη βιολογική τους δραστηριότητα και τον βαθμό στον οποίο μπορούν να διεισδύσουν στο δέρμα. Όσο μικρότερο είναι το μήκος κύματος, τόσο πιο επιβλαβής είναι η υπεριώδης ακτινοβολία[12]. Ωστόσο, η ακτινοβολία UV μικρότερου μήκους κύματος είναι λιγότερο ικανή να διεισδύσει στο δέρμα. Η περιοχή UV καλύπτει το εύρος μήκους κύματος 100-400 nm και χωρίζεται σε τρεις ζώνες:

UVA (315-400 nm)

UVB (280-315 nm)

UVC (100-280 nm).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Εικόνα 2 από Ansary T.M. et al. 2021 που δείχνει τη διείσδυση της ηλιακής υπεριώδους ακτινοβολίας (UVR) στο δέρμα. Σύμφωνα με το μήκος κύματος, η UVR ταξινομείται σε τρεις κατηγορίες: UVA, UVB και UVC. Η UVC μπλοκάρεται από το στρώμα του όζοντος, η UVB μπορεί να διεισδύσει στην επιδερμίδα και η UVA μπορεί να διεισδύσει μέχρι το χόριο[12].

Η UVC μικρού μήκους κύματος είναι ο πιο επιβλαβής τύπος υπεριώδους ακτινοβολίας. Ωστόσο, φιλτράρεται πλήρως από την ατμόσφαιρα και δεν φτάνει στην επιφάνεια της γης Έχει αποδειχτεί ότι τα μήκη κύματος εντός της περιοχής UVB είναι η πιο αποτελεσματική στην παραγωγή καρκίνου του δέρματος. Όλα τα μήκη κύματος, με διαφορετικούς τρόπους, μπορούν να συμβάλλουν στη έναρξη ή πρόοδο της καρκινογέννεσης με μεταβολές σε γονίδια που έχουν να κάνουν με τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση του κυττάρου. Τέτοια γονίδια μπορεί να είναι ογκοκατασταλτικά (όπως το p53) ή πρωτοογκογονίδια[10].

Πράγματι οι μεταλλάξεις που μπορούν να οδηγούν σε αλλοιώσεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 βρίσκονται τόσο σε κύτταρα των βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων(BCC) όσο και σε κύτταρα στα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα(SCC). Μεταλλάξεις που εμφανίζονται στην οδό του Sonic Hedgehog είναι κρίσιμες για τη δημιουργία BCC. Η σημασία της οδού Sonic Hedgehog ως εναρκτήρια μετάλλαξη για

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

BCC αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά όταν παρατηρήθηκε ότι υπήρχαν μεταλλάξεις γονιδίου PTCH σε ασθενείς με σύνδρομο βασικοκυτταρικού σπίλου καθώς και μέχρι και στα μισά κύτταρα βασικοκυτταρικού όγκου όπως αποδείχθηκε από μελέτες. Το p53 έχει πολλές βιολογικές δραστηριότητες. Έχει αποδειχθεί ότι ενεργοποιεί τα ένζυμα επιδιόρθωσης του DNA, προκαλεί διακοπή του κυτταρικού κύκλου με αποτέλεσμα την απόπτωση του κυττάρου και ως αποτέλεσμα επιβραδύνει τη φωτοκαρκινογένεση. Οι μεταλλάξεις p53 που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία βλάπτουν όλες αυτές τις λειτουργίες[11].

Η UVC και η UVB απορροφόνται από το DNA και είναι ικανά να καταστρέψουν άμεσα το DNA προκαλώντας το σχηματισμό ομοιοπολικών δεσμών μεταξύ γειτονικών πυριμιδινών του ίδιου κλώνου DNA, παράγοντας διμερή πυριμιδίνης. Οι κύριες φωτοαλλαγές του DNA και τα προκαλούμενα προϊόντα μεταγραφής των φωτοεπαγώμενων βλαβών του DNA φέρουν τις χαρακτηριστικές μεταλλάξεις που προκαλεί η υπεριώδης ακτινοβολία, που χαρακτηρίζονται από μεταλλάξεις $C \rightarrow T$ ή $CC \rightarrow TT$ και παράγουν τα διμερή πυριμιδίνης κυκλοβουτάνιου (CPDs) και τα φωτοπροϊόντα πυριμιδίνης (6-4) πυριμιδόνης (6-4PPs). Τα διμερή πυριμιδίνης κυκλοβουτάνιου είναι περίπου το 80% των φωτοπροιόντων λόγω αργής επιδιόρθωσης των συγκεκριμένων βλαβών από το σύστημα επιδιόρθωσης του DNA. Αυτές οι βλάβες, ακολούθως παραμορφώνουν το ελικοειδές μόριο διπλής όψης του DNA παρεμποδίζοντας το σωστό ταίριασμα των βάσεων ,παρεμποδίζοντας βασικές κυτταρικές διεργασίες, όπως η μεταγραφή και η αντιγραφή. Επίσης έχει αποδειχθεί πως η UVB ρυθμίζει προς τα πάνω τη διυδροοροτική αφυδρογονάση (DHODH), ένα ένζυμο που βρίσκεται στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη και είναι σημαντικό για τη σύνθεση της πυριμιδίνης και των παραγώγων της[13].

Η UVA δεν απορροφάται επαρκώς από το DNA. Παρόλα αυτά υπάρχουν άλλα μόρια τα οποία αλληλεπιδρουν με αυτή με αποτέλεσμα το σχηματισμό ελεύθερων ριζών οι οποίες έμμεσα θα βλάψουν το DNA. Η υπεριώδης ακτινοβολία μεταβάλλει τη δομή πολλών μορίων μέσα στο κύτταρο, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών και των λιπιδίων. Το αποτέλεσμα είναι ο σχηματισμός προϊόντων οξείδωσης (προϊόντα 8-υδροξυ-δεοξυγουανοσίνης) που προκαλούν μεταστροφές όπως $G \rightarrow T$ ή $T \rightarrow G$. Ωστόσο, αυτά

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

είναι λιγότερο άφθονα από τα CPD. Παρόλα αυτά, είναι σημαντική αυτή η τροποποίηση καθώς η UVA είναι πιο άφθονη στο περιβάλλον[13].

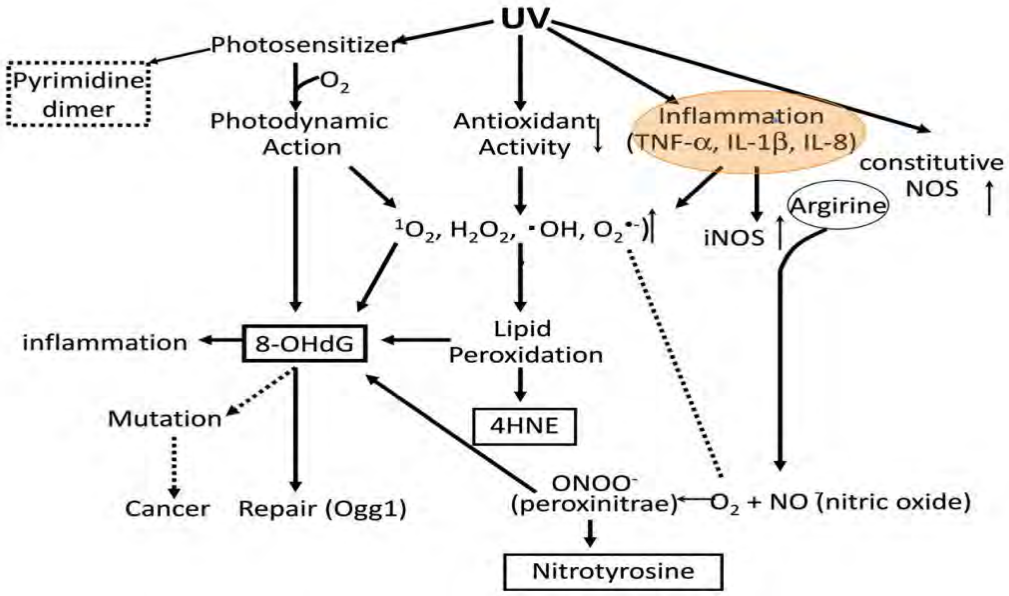
Η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία προκαλεί επίσης τη δημιουργία αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) μέσω διαφόρων οδών(που θα αναλυθούν πιο αναλυτικά σε άλλο κεφάλαιο). Τα ROS, με της σειρά τους προκαλούν υπεροξείδωση λιπιδίων μέσω της αλληλεπίδρασης με λιπίδια που προέρχονται από βιομεμβράνες και οδηγούν στην παραγωγή 4-υδροξυ-2-εννεάλης (HNE). Η 4-υδροξυ-2-εννεάλη (HNE), ένα κύριο προϊόν α,β-ακόρεστης αλδεΰδης της οξείδωσης των n-6 λιπαρών οξέων, έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκεται σε μεγάλο αριθμό παθολογιών όπως μεταβολικές ασθένειες, νευροεκφυλιστικές ασθένειες και καρκίνους[14].

Από την άλλη πλευρά, η συνθάση νιτρικού οξειδίου(NOS) ενεργοποιείται από την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία και οδηγεί στην παραγωγή μονοξείδιο του αζώτου (NO), το οποίο τροποποιεί την πρωτεΐνη και έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό νιτροτυροσίνης. Αντίστοιχα , η νιτροτυροσίνη είναι ένας δείκτης του οξειδωτικού στρες που σχηματίζεται λόγω της νίτρωσης των πρωτεΐνων και των ελεύθερων υπολειμμάτων τυροσίνης από αντιδραστικά μόρια υπεροξυνιτρώδους. Η νίτρωση των πρωτεϊνών σε κυτταρικό επίπεδο έχει ως αποτέλεσμα διαμορφωτικές αλλοιώσεις που βλάπτουν τον κυτταροσκελετό και καταλήγουν σε νόσο[15].

Στο φαύλο κύκλο οξειδωσης και φλεγμονής, το οξειδωτικό στρες που αναπτύσσεται λόγω της ακτινοβολίας μπορεί να αυξήσει την παραγωγή ROS και μπορεί να προκαλέσει τόσο φλεγμονή όσο και την ενεργοποίηση προφλεγμονωδών κυτοκίνων, όπως της ιντερλευκίνης-2 (IL-2), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF-α) μέσω οδών που ενεργοποιούνται από μόρια όπως του πυρηνικού παράγοντα (NF-kB), του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα 1-άλφα (HIF-1a) και του πυρηνικού παράγοντα (Nrf-2).Συγκεκριμένα, ο NF-κB είναι ένας από τους κύριους μεσολαβητές των κυτταρικών φλεγμονωδών διεργασιών και είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η ακτινοβολία UV μπορεί να αυξήσει τη μεταγραφική δραστηριότητα του NF-κB, με αποτέλεσμα τη χρόνια φλεγμονή. Τα ανθρώπινα κερατινοκύτταρα που ακτινοβολήθηκαν με υπεριώδη ακτινοβολία έδειξαν αυξημένη έκφραση των φλεγμονωδών κυτοκινών IL-1β, IL-6, IL-8 και TNF-α μέσω της οδού NF-κB[16].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Η απορρόφηση ηλιακών φωτονίων, ιδιαίτερα στην περιοχή UVA, προκαλεί το σχηματισμό φωτοδιεγερμένων καταστάσεων φωτοευαισθητοποιητών δέρματος με επακόλουθη δημιουργία ενεργών ειδών οξυγόνου (ROS), οργανικών ελεύθερων ριζών και άλλων τοξικών φωτοπροϊόντων που μεσολαβούν στο φωτοξειδωτικό στρες του δέρματος[17].



Εικόνα 3 από Chikako Nishisgori (2015) που δείχνει τους διαφορετικούς μηχανισμούς που δρα η ηλιακή ακτινοβολία στο δέρμα και συμβάλει στην καρκινογέννηση δέρματος

Μια επιπλέον βιοχημική αλλαγή που συμβαίνει κατά τα στάδια προώθησης και εξέλιξης της καρκινογένεσης με υπεριώδη ακτινοβολία είναι η αυξημένη έκφραση του ενζύμου κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2). Η COX-2 δεν εκφράζεται συστηματικά στη φυσιολογική επιδερμίδα, αλλά η σύνθεσή της αυξάνεται σημαντικά μετά την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία. Μπορεί εύκολα να ανιχνευθεί σε ακτινικές κερατώσεις (AKs), SCCs και BCCs. Το COX-2 είναι ένα ένζυμο που απαιτείται για το σχηματισμό της προσταγλανδίνης E2 από το αραχιδονικό οξύ. Η προσταγλανδίνη E2 έχει συσχετιστεί με ένα ευρύ φάσμα διεργασιών που εμπλέκονται στην προαγωγή και εξέλιξη του όγκου που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής, της μετάβασης του επιθηλίου στο μεσεγχυματικό, της αγγειογένεσης και της

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

ανοσοκαταστολής. Οι αναστολείς COX-2 ήταν επιτυχείς στην πρόληψη των καρκίνων του δέρματος που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία σε ζωικά μοντέλα[11].

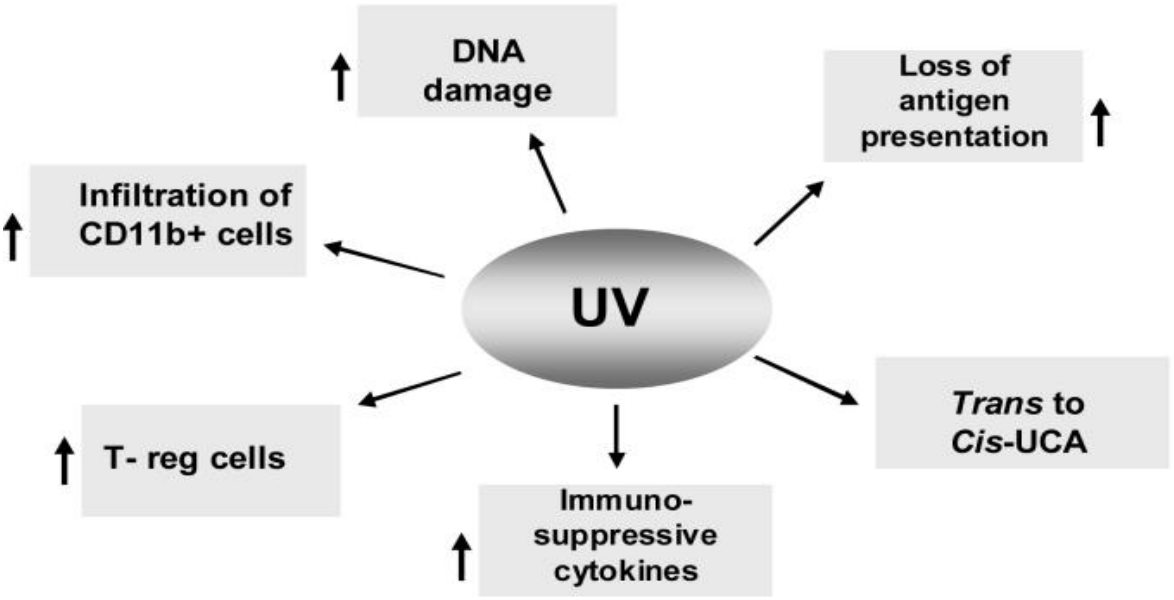
Άλλος μηχανισμός δημιουργίας και ανάπτυξης του δερματικού όγκου αποτελεί η ανοσοκαταστολή που προκαλεί η υπεριώδη ακτινοβολία. Η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία είναι μια πολύ γνωστή θεραπεία για την πρόκληση τοπικής ανοσοκαταστολής στο δέρμα. Επιπλέον, δεν είναι μόνο μια τοπική ανοσοκατασταλτική κατάσταση, αλλά και η θεραπεία με υπεριώδη ακτινοβολία του δέρματος μπορεί να προκαλέσει συστηματική ανοσολογική ανεπάρκεια στο σώμα. Επιπλέον, δεν πρόκειται μόνο για μια τοπική ανοσοκατασταλτική κατάσταση, αλλά και για μια συστηματική ανοσολογική ανεπάρκεια στο σώμα[18].

Τόσο η UVA όσο και η UVB ακτινοβολία καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα των ανθρώπων. Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η υπεριώδης ακτινοβολία διεγείρει τα κερατινοκύτταρα να απελευθερώσουν ανοσοκατασταλτικούς διαλυτούς μεσολαβητές, συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης (IL)-10. Έχει προταθεί ότι η επαγωγή φωτοπροϊόντων DNA και ενδιαμέσων προϊόντων ενεργού οξυγόνου από ακτινοβολία UVB θέτει σε κίνδυνο τη δερματική ανοσία. Έχει επίσης προταθεί ότι η απελευθέρωση κυτοκινών μετά από ακτινοβολία UVB παίζει σημαντικό ρόλο στην επαγόμενη από την UVB ανοσοκαταστολή και επομένως, μπορεί να είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη όγκων δέρματος που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία και αναπτύσσονται λόγω της αδυναμίας του ανοσοποιητικού να εντοπίσει τα καρκινικά κύτταρα[18].

Η βλάβη του DNA που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία είναι ένας σημαντικός στόχος για τη μετανάστευση των κυττάρων που παρουσιάζουν αντιγόνο (δηλαδή των κυττάρων Langerhans στην επιδερμίδα) από το δέρμα στους λεμφαδένες. Η βλάβη του DNA όμως επηρεάζει και τα ίδια τα κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο βλάπτοντας την αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητά τους, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε έλλειψη ευαισθητοποίησης. Η ανοσορυθμιστική κυτοκίνη, IL-12, έχει επίσης αποδειχθεί ότι αφαιρεί ή επιδιορθώνει τη βλάβη του DNA που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία στο δέρμα. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της βλάβης του DNA μετά από έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία , τα κερατινοκύτταρα στο δέρμα μπορούν να

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

οδηγηθούν είτε σε απόπτωση είτε σε επιβίωση με μονοπάτια επιδιόρθωσης DNA. Επιπλέον, οι ανοσοκατασταλτικές κυτοκίνες, όπως η IL-10, παράγονται στο ανθρώπινο δέρμα ως απόκριση στην έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία[18].



Εικόνα 4 από Katiyar, S.K (2005) που δείχνει τη επίδραση της UV στην ανοσολογία του δέρματος[18]

Ως αποτέλεσμα της ηλιόεκθεσης, το φωτογερασμένο χόριο χαρακτηρίζεται ως επί το πλείστον από λεπτό χόριο, μειωμένη περιεκτικότητα σε κολλαγόνο, αποδιοργανωμένες και κατακερματισμένες ίνες κολλαγόνου, αποικοδόμηση ελαστικών ινών και σοβαρή βλάβη του συνδετικού ιστού του δέρματος, που έχει ως αποτέλεσμα τα πιο ορατά σημάδια γήρανσης του δέρματος, όπως σχηματισμό ρυτίδων, εύθραυστο ατροφικό δέρμα, καθυστερημένη επούλωση πληγών και χαλάρωση[19].

Πέρα των δομικών αλλαγών που μπορεί να προκαλέσει η ηλιακή ακτινοβολία, οδηγεί και στη πρόκληση μελάγχρωσης δέρματος. Η βασική οδός περιλαμβάνει την επικοινωνία μεταξύ κερατινοκυττάρων και μελανοκυττάρων και έχει ως αποτέλεσμα τη μεταφορά μελανοσωμάτων που περιέχουν μελανίνη στα πιο επιφανειακά τοποθετημένα κερατινοκύτταρα. Επίσης στα κερατινοκύτταρα, η βλάβη του DNA που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία ενεργοποιεί το p53, το οποίο στη συνέχεια δεσμεύει και

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

ενεργοποιεί το γονίδιο της προπιομελανοκορτίνης (POMC). Το πολυπεπτίδιο POMC διασπάται μεταφραστικά, παράγοντας μελανοτροπική ορμόνη (α-MSH) και β-ενδορφίνη. Η α-MSH που προέρχεται από τα εκκρινόμενα κερατινοκύτταρα ενεργοποιεί τα μελανοκύτταρα μέσω του υποδοχέα μελανοκορτίνης 1 (MC1R), ενός υποδοχέα συζευγμένου με πρωτεΐνη G. Εάν διαταραχθεί η σηματοδότηση μέσω αυτού του υποδοχέα, δεν εμφανίζεται μελαγχρωματικός φωτότυπος, όπως στα κοκκινομάλλα άτομα που έχουν πολυμορφισμούς απώλειας λειτουργίας του MC1R και καίγονται εύκολα ως απόκριση στην έκθεση στον ήλιο χωρίς μαύρισμα[19].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.2. Καρκίνος δέρματος

4.2.1. Καρκίνος δέρματος και αύξηση των νέων περιστατικών

Ο καρκίνος του δέρματος, συμπεριλαμβανομένου του μελανώματος και του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου(NMSC) αποτελεί τον πιο κοινό τύπο κακοήθειας στον καυκάσιο πληθυσμό. Η συχνότητα εμφάνισης τόσο του μελανώματος όσο και του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου είναι σε άνοδο, με ετήσια αύξηση του πρώτου κατά 0,6% στους ενήλικες άνω των 50 ετών [20]. Ο εκτιμώμενος αριθμός νέων περιπτώσεων μελανώματος δέρματος το 2022 στις ΗΠΑ είναι 99.780 , που αντιπροσωπεύει το 5,2% όλων των νέων περιπτώσεων καρκίνου, ενώ η αντίστοιχη αναλογία το 2016 ήταν 76.380 νέα περιστατικά με εκπροσώπηση του 4,5 %όλων των νέων περιστατικών καρκίνου [20-21].

Ο μη μελανοκυτταρικός καρκίνος δέρματος (NMSC) περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC). Στους Καυκάσιους, η επίπτωση του είναι υψηλότερη (έως και 18-20 φορές) από αυτή του μελανώματος [20]. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί στην επιδημιολογική τους προσέγγιση που αποδίδονται κυρίως στη δυσκολία διαχείρισης μεγάλου αριθμού περιπτώσεων και εν μέρει επειδή, στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτοί οι καρκίνοι συνδέονται με χαμηλή θνησιμότητα. Γι' αυτό το λόγο, μεγάλες επιδημιολογικές εργασίες και αναφορές , όπως του National Cancer Institute–από το Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program δεν περιλαμβάνουν στοιχεία για τον μη-μελανοκυτταρικό όγκο δέρματος [22,23].

Πίνακας 1

	Νέα περιστατικά	Θάνατοι
2016		
Καρκίνοι	1,685,210	595,690
Καρκίνος δέρματος (αποκλείοντας το μη μελανοκυτταρικό καρκίνο δέρματος)	83,510	13,650
Μελάνωμα	76,380	10,130

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Άλλοι μη επιθηλιακοί όγκοι δέρματος	7,130	3,520
2022		
Καρκίνοι	1,918,030	609,360
Καρκίνος δέρματος (αποκλείοντας το μη μελανοκυτταρικό καρκίνο δέρματος)	108,480	11,990
Μελάνωμα	99,780	7,650
Άλλοι μη επιθηλιακοί όγκοι δέρματος	8,700	4,340

Πίνακας 1. επίπτωση και θνησιμότητα του καρκίνο δέρματος συγκριτικά με τους άλλους καρκίνους στις ΗΠΑ σύμφωνα με το American Cancer Society. Ο μη μελανοκυτταρικός καρκίνος δέρματος(NMSC) δεν εμπεριέχεται στα στοιχεία.

Οι παρατηρούμενες αυξήσεις στα ποσοστά καρκίνου του δέρματος σχετίζονται με διάφορους παράγοντες, κυρίως τον σημαντικό ρόλο της αυξημένης επαγγελματικής και ψυχαγωγικής έκθεσης στο υπεριώδες φως. Για παράδειγμα, γυναίκες <40 ετών εμφάνισαν μια σταθερή γραμμική αύξηση στα ποσοστά εμφάνισης BCC κατά 6,3% μεταξύ 1973 και 2009 [24] ενώ μελέτη έχει δείξει ότι το μαύρισμα σε εσωτερικούς χώρους σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο BCC και SCC, με υψηλότερο κίνδυνο όταν η χρήση αυτής της πρακτικής ξεκινούσε από την πρώιμη ζωή (<25 ετών) [25].

Όσον αφορά την επιδημιολογία του βασικοκυτταρικού καρκινώματος, παρουσιάζει διακυμάνσεις στη συχνότητα εμφάνισης του σε παγκόσμιο επίπεδο. Οι χώρες της Βόρειας Ευρώπης, όπως η Φινλανδία, παρουσιάζουν συχνότητα εμφάνισης το ένα τέταρτο αυτής των μεσοδυτικών Ηνωμένων Πολιτειών [26]. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την Αυστραλία όπου τα ποσοστά είναι 40 φορές περισσότερα από αυτά της Φινλανδίας. Επίσης η συχνότητα εμφάνισης BCC αυξάνεται με την ηλικία. Πράγματι σε άτομα ηλικίας 55 έως 75 ετών έχουν περίπου 100 φορές υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης BCC σε σχέση με τα άτομα ηλικίας κάτω των 20 ετών[27].

Σχετικά με το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος, η μέση ηλικία εμφάνισης υπολογίστηκε όσον αφορά το πληθυσμό των ΗΠΑ τα μέσα της έκτης δεκαετίας της ζωής. Η συχνότητα εμφάνισης είναι μεγαλύτερη για τους άνδρες, ενώ όταν προσβάλλει τις γυναίκες η εντόπιση του είναι συχνότερη στα πόδια. Τοπικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις αναπτύσσονται σε <1 έως 5 τοις εκατό των περιπτώσεων [25-27].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.2.2. Αιτιοπαθογένεια του βασικοκυτταρικού καρκίνου και κλινική εικόνα

Περιβαλλοντικοί, φαινοτυπικοί και γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην ανάπτυξη του BCC, με την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία (UV) του ηλιακού φωτός να είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση του. Οι περισσότεροι παράγοντες κινδύνου σχετίζονται άμεσα με τις συνήθειες έκθεσης στον ήλιο ή την ευαισθησία ενός ατόμου στην ηλιακή ακτινοβολία. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν ανοιχτόχρωμο δέρμα, ανοιχτόχρωμα μάτια, κόκκινα μαλλιά, καταγωγή από τη Βόρεια Ευρώπη, μεγαλύτερη ηλικία, πανάδες στην παιδική ηλικία και αυξημένο αριθμό παλαιότερων ηλιακών εγκαυμάτων[20]. Ο τύπος, η ποσότητα και ο χρόνος έκθεσης στον ήλιο που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο BCC δεν είναι σαφώς καθορισμένοι. Ο πίνακας 2 παρουσιάζει μελέτες που συσχετίζουν την εμφάνιση βασικοκυτταρικού καρκινώματος με την ηλιόεκθεση.

Πέρα της ηλιοέκθεσης, η χρήση σολάριουμ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για πρώιμη ανάπτυξη BCC[20]. Η θεραπευτική έκθεση σε ψωραλένιο και υπεριώδες φως A (PUVA) για δερματικές διαταραχές όπως η ψωρίαση αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης NMSC, ιδιαίτερα του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (SCC). Η φωτοθεραπεία ευρείας ζώνης UVB (280 έως 320 nm) και στενής ζώνης UVB (311 έως 313 nm) φαίνεται να είναι λιγότερο πιθανό να προάγει την ανάπτυξη NMSC από την PUVA[32,33].Η ιονίζουσα ακτινοβολία για θεραπευτικούς σκοπούς, όπως για την ακμή του προσώπου, την ψωρίαση ή την μυκητίαση τριχωτού κεφαλής, αυξάνει τον κίνδυνο NMSC, συμπεριλαμβανομένου του BCC. Επίσης η συσχέτιση του BCC με την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία έχει οδηγήσει σε ερωτήματα σχετικά με την επίδραση των φωτοευαισθητοποιητικών φαρμάκων στην ανάπτυξη του BCC. Μια συσχέτιση μεταξύ της προηγούμενης χρήσης φωτοευαισθητοποιητικών τετρακυκλινών, αναστολέων διαύλων ασβεστίου, β-αναστολέων ή θειαζιδικών διουρητικών και μέτριας αύξησης του κινδύνου για BCC έχει τεκμηριωθεί σε μελέτη [34].

Πίνακας 2

Μελέτη	Μορφή μελέτης	Συμπέρασμα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

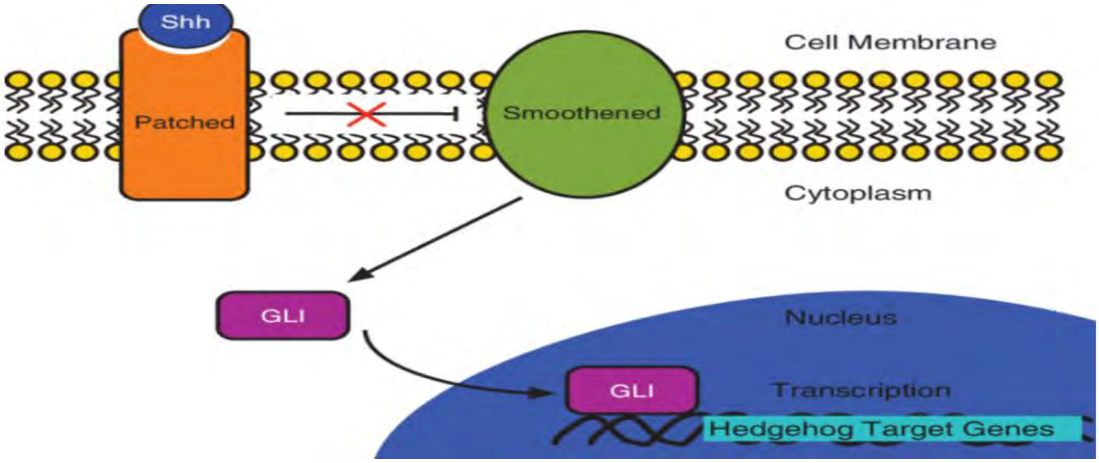
van Dam RM et al.,1999 [31] Zanetti R et al.,2006[29] Gallagher RP et al.,1999[30]	Αναδρομική Πασχόντων -μαρτύρων Πασχόντων -μαρτύρων	Η έκθεση στον ήλιο στην παιδική ηλικία φαίνεται να είναι πιο σημαντική από την έκθεση κατά την ενήλικη ζωή
Gallagher RP et al.,1999 [30]	Πασχόντων -μαρτύρων	η ανάπτυξη του BCC συσχετίστηκε ισχυρά με την έκθεση στον ήλιο της παιδικής και εφηβικής ηλικίας, αλλά όχι σωρευτική ή πρόσφατη έκθεση στον ήλιο
van Dam RM et al.,1999 [31]	Πασχόντων -μαρτύρων	η έκθεση στον ήλιο ενηλίκων ήταν παράγοντας κινδύνου για BCC
Kricker A et al.,1999[30]	Πασχόντων -μαρτύρων	Η ηλιακή έκθεση σε διαλείπουσες, έντονες αυξήσεις αυξάνει τον κίνδυνο BCC περισσότερο από μια παρόμοια δόση που χορηγείται πιο συνεχώς κατά την ίδια χρονική περίοδο

Πίνακας 2 παρουσιάζει μελέτες που συσχετίζουν την εμφάνιση βασικοκυτταρικού καρκινώματος με την ηλιόεκθεση.

Η υπεριώδης ακτινοβολία καταστρέφει το DNA και το σύστημα επισκευής του ενώ παράλληλα αλλοιώνει το ανοσοποιητικό σύστημα με αποτέλεσμα προοδευτικές γονιδιακές αλλοιώσεις και σχηματισμό νεοπλασμάτων. Η καρκινογένεση στο BCC

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

περιλαμβάνει πολλαπλά συμβάντα στον κυτταρικό κύκλο. Η ακτινοβολία UVB απορροφάται από το πυρηνικό DNA και αυτή η απορρόφηση της UVB από τα νουκλεοτίδια προκαλεί το σχηματισμό πυριμιδίνης διμερή που οδηγούν σε μεταλλάξεις στον ογκοκατασταλτικό γονίδια p53 και Patched-1 (PTCH1). Η υπεριώδης ακτινοβολία εμπλέκεται στις μεταλλάξεις του Hedgehog μονοπατιού που περιλαμβάνει γονίδια διακυτταρικής οδού σηματοδότησης που οδηγούν σε καρκινογέννεση[35].



Εικόνα 5 του Lee N.G. et al. 2013 που παρουσιάζει οδό σηματοδότησης Hedgehog που εμπλέκεται στη δημιουργία βασικοκυτταρικού καρκινώματος[36].

Επιπλέον, η υπεριώδης ακτινοβολία προκαλεί την απελευθέρωση προσταγλανδινών και κυτοκινών από τα κερατινοκύτταρα. Η παραγωγή του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών και οι αγγειακοί ενδοθηλιακοί αυξητικοί παράγοντες έχουν ως αποτέλεσμα την αγγειογένεση του βασικοκυτταρικού όγκου, ενώ η αδρανοποίηση των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης, όπως η E-cadherin, διευκολύνει την τοπική καταστροφή των ιστών[36].

Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση BCC είναι η ανοσοκαταστολή, η παρουσία μυρμηγκιώδους σπίλου για εμφάνιση BCC εντός της βλάβης, ιστορικό καπνίσματος και γενετικοί παράγοντες. Γενετικά σύνδρομα που έχουν να κάνουν με την εμφάνιση βασικοκυτταρικού καρκινώματος είναι: το σύνδρομο βασικοκυτταρικού καρκινώματος ή σύνδρομο Gorlin, το οποίο είναι μια σπάνια πολυσυστηματική διαταραχή αυτοσωματικής επικρατούσας κληρονομικότητας που προκαλείται στις περισσότερες

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

περιπτώσεις από μεταλλάξεις βλαστικής σειράς του ανθρώπινου γονιδίου PTCH-1 που εμπλέκονται το μονοπάτι Hedgehog, το σύνδρομο Rombo (ατροφία δέρματος και περιφερική αγγειοδιαστολή με κυάνωση στην παιδική ηλικία, κεχρία, τριχοεπιθηλίωμα, υποτρίχωση στην ενήλικη ζωή και BCCς που αναπτύσσονται την τρίτη και τέταρτη δεκαετία), το σύνδρομο Bazex-Dupré-Christol με διαταραχές τριχοθυλακίων και βασικοκυτταρικά καρκινώματα), η μελαχρωματική ξηροδερμία, το σύνδρομο Muir-Torre και ο οφθαλμικός αλμπινισμός[37].

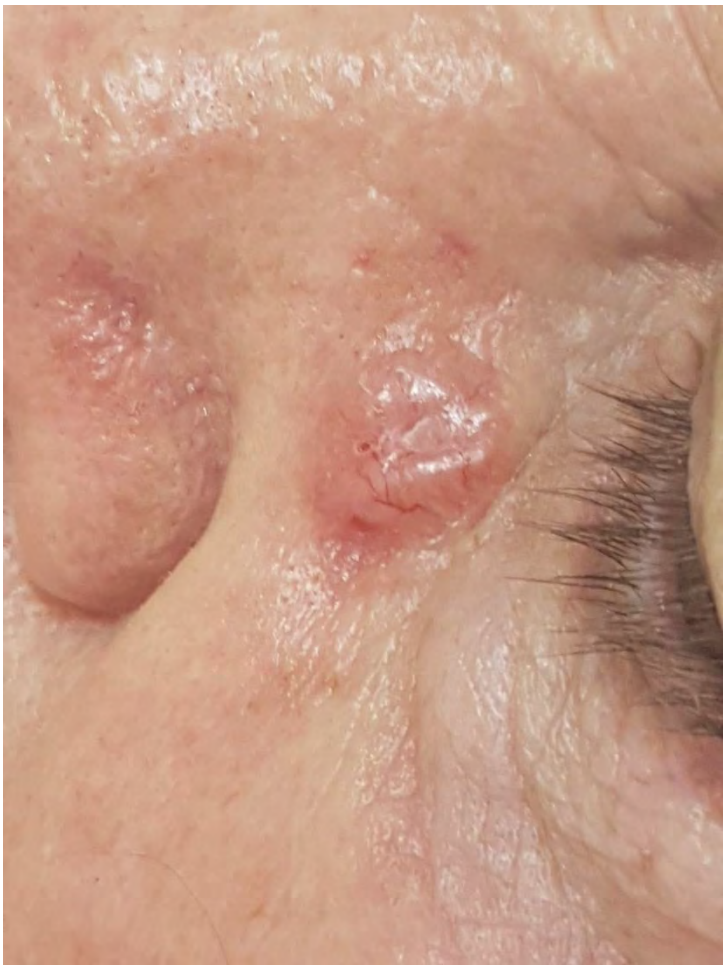
Τέλος, τα άτομα με ιστορικό BCC διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για επακόλουθες βλάβες. Περίπου το 40 έως 50 τοις εκατό των ασθενών που είχαν ένα BCC θα αναπτύξουν άλλη βλάβη εντός πέντε ετών[38].

Κλινική και ιστοπαθολογική ποικιλία των BCC

Σε κατεστραμμένο από τον ήλιο δέρμα, εμφανίζονται τα BCC κλινικά και ιστοπαθολογικά με διάφορους τρόπους. Οι ασθενείς συχνά παραπονιούνται για μεγέθυνση μια βλάβης, που δεν επουλώνεται και που μερικές φορές μπορεί να αιμορραγεί[39].Τα οζώδη BCC, τα οποία αντιπροσωπεύουν περίπου το 80 τοις εκατό των περιπτώσεων, εμφανίζονται τυπικά στο πρόσωπο ως ροζ ή χρώματος σάρκας βλατίδα με μαργαριταρένια ή ημιδιαφανή όψη και συχνά παρατηρείται ένα αγγείο τελαγγειεκτασίας εντός της βλατίδας. Η παρουσία έλκους είναι συχνή και τότε οι βλάβες θεωρούνται ελκώδη οζώδη BCC[39]. Η χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης του οζώδους BCC αποκαλύπτει διακριτές φωλιές βασικών κυττάρων στο χόριο. Υπάρχει περιφερικό palidating - στοίχιση δίκην φράχτης των κακοήθων κερατινοκυττάρων και ένα στρώμα όγκου που περιβάλλει το βλεννογόνο. Μεταξύ του όγκου και του χορίου, ένας διαχωρισμός ή "σχισμή" είναι συχνά εμφανής λόγω επεξεργασίας του ιστού[39].

Τα επιφανειακά BCC εμφανίζονται συχνότερα στον κορμό και συνήθως παρουσιάζονται ως μη συμπαγείς ωχρές κηλίδες, κηλίδες ή λεπτές πλάκες ανοιχτού κόκκινου έως ροζ χρώματος. Το κέντρο της βλάβης μερικές φορές εμφανίζει ατροφική εμφάνιση και η περιφέρεια μπορεί να περιβάλλεται από λεπτές ημιδιαφανείς βλατίδες. Μια γυαλιστερή ποιότητα μπορεί να είναι εμφανής όταν φωτίζεται ένα επιφανειακό BCC. Τόσο τα οζώδη όσο και τα επιφανειακά BCC μπορούν να φέρουν μελαχρωστική ουσία. Αυτές οι βλάβες αναφέρονται ως μελαγχρωματικά BCC [39].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Εικόνα 6 με ασθενής με οζώδες βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Η βλάβη παρουσιάζει τελεγγειεκτασία και ημιδιάφανη όψη. Η εικόνα ανήκει στο αρχείο του Εμμανουήλ Καραμπίνη.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Εικόνα 7 ασθενής με επιφανειακό βασικοκυτταρικό στην κροταφική χώρα. Η εικόνα ανήκει στο αρχείο του Εμμανουήλ Καραμπίνη.

Τα τύπου μορφέας ή σκληρυντικά BCC αποτελούν το 5 έως 10 τοις εκατό των BCC. Αυτές οι βλάβες είναι συνήθως ομαλές, με χρώμα σάρκας ή πολύ ανοιχτό ροζ βλατίδες ή πλάκες που είναι συχνά ατροφικές. συνήθως έχουν σταθερή ή ανθεκτική ποιότητα με ασαφή όρια. Οι διηθητικές και μικροοζώδεις υπότυποι είναι λιγότερο συχνοί από το τύπου μορφέα BCC[39].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Εικόνα 8 δείχνει ασθενή με τύπου μορφέα βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Η εικόνα ανήκει στο αρχείο του Εμμανουήλ Καραμπίνη.

Το βασικοπλακώδες καρκίνωμα είναι ένας σπάνιος όγκος που συμπεριφέρεται επιθετικά. Το συγκεκριμένο καρκίνωμα (BSC) είναι ένας σπάνιος μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος που μοιράζεται τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα τόσο του βασικοκυτταρικού όσο και του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος. Η διάγνωση του BSC επιβεβαιώνεται με ιστοπαθολογική εξέταση[40].

Εικόνα 9 που δείχνει ασθενή με τύπου βασικοπλακώδες καρκίνωμα στο πτερύγιο της ρινός. Η εικόνα ανήκει στο αρχείο του Εμμανουήλ Καραμπίνη.

Θεραπευτική προσέγγιση του βασικοκυτταρικού καρκινώματος- Συνοπτική προσέγγιση

Οι κλινικοί γιατροί που είναι εξοικειωμένοι με τις κλινικές εκδηλώσεις του BCC είναι σε θέση να κάνουν τη διάγνωση με βάση την κλινική εξέταση και των δερμοσκοπικών χαρακτηριστικών. Ωστόσο, συνήθως εκτελείται βιοψία δέρματος για την ιστολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης και τον προσδιορισμό του ιστολογικού υποτύπου. Η βιοψία

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

ενδείκνυται ιδιαίτερα σε περιπτώσεις στις οποίες η διάγνωση είναι αβέβαιη, ο ασθενής δεν έχει ιστορικό BCC, η βλάβη παρουσιάζει χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής του όγκου μετά τη θεραπεία ή όταν ο όγκος εμφανίζει άτυπα κλινικά χαρακτηριστικά.

Η θεραπεία πρώτης γραμμής, σε περίπτωση που υπάρχει δυνατότητα εξαίρεσης είναι η πλήρης χειρουργική επέμβαση. Τοπικές θεραπείες (5% imiquimod, 5% fluorouracil) και καταστροφικές προσεγγίσεις (απόξεση, ηλεκτροκαυτηριασμός, κρυοθεραπεία, αφαίρεση με λέιζερ) θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς με επιφανειακό BCC χαμηλού κινδύνου. Η φωτοδυναμική θεραπεία είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για επιφανειακά BCC και λεπτά οζώδη BCC. Οι αναστολείς Hedgehog, vismodegib ή sonidegib, θα πρέπει να προσφέρονται σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένα και μεταστατικά BCC. Η ανοσοθεραπεία με αντισώματα κατά του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-1) είναι μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή, που επί του παρόντος διερευνάται σε κλινικές δοκιμές[41].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.2.3. Ακτινική υπερκεράτωση

Ακτινική υπερκεράτωση- αιτιοπαθογένεια και ο ρόλος της ηλιακής ακτινοβολίας

Οι ακτινικές κερατώσεις είναι δυσπλαστικοί σχηματισμοί -πολλαπλασιασμοί κερατινοκυττάρων με πιθανότητα κακοήθους μετασχηματισμού. Οι συγκεκριμένες βλάβες συχνά εμφανίζονται ως ερυθηματώδεις σκληρές κηλίδες ή βλατίδες. Οι βλάβες εντοπίζονται συχνότερα σε ενήλικες με ανοιχτόχρωμο δέρμα. Η χρόνια έκθεση στον ήλιο είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αυτών των βλαβών και εμφανίζονται σε περιοχές που εκτίθενται συχνά στον ήλιο (π.χ. τριχωτό της κεφαλής ιδιαίτερα με μορφή αλωπεκίας , στο πρόσωπο, στον πλάγιο λαιμό και στα άπω άνω ή κάτω άκρα). Η περιοχή του τριχωτού της κεφαλής είναι μια συνήθης θέση για ακτινικές υπερκερατώσεις στους άνδρες και μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της βλάβης [42].

Η υπερβολική έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία είναι ο κύριος παράγοντας που προκαλεί και προάγει την επέκταση της βλάβης[43]. Η υπεριώδης ακτινοβολία ενεργοποιεί μοριακούς καταρράκτες σηματοδότησης που έχουν ως αποτέλεσμα τροποποιήσεις στη ρύθμιση των κυτοκινών και ανοσοκαταστολή καθώς και ελαττωματική κυτταρική διαφοροποίηση και διαταραχές στο μηχανισμό της απόπτωσης. Η ανάπτυξη της ακτινικής υπερκεράτωσης πραγματοποιείται μέσω της επαγωγής μεταλλάξεων στα επιδερμικά κερατινοκύτταρα που οδηγούν τελικά σε αυξημένη επιβίωση και πολλαπλασιασμό άτυπων κυττάρων. Μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 έχουν ανιχνευθεί σε 30 έως 50 τοις εκατό των δειγμάτων δέρματος ασθενών με ακτινικές υπερκερατώσεις [43].

Άτομα με εκτεταμένη έκθεση στον ήλιο, όπως αυτά με υπαίθρια επαγγέλματα με υψηλή αθροιστική ηλιοέκθεση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ακτινικών υπερκερατώσεων [44]. Το χρώμα του δέρματος συμβάλλει στον κίνδυνο για ανάπτυξη ακτινικής υπερκεράτωσης, καθώς η πλειοψηφία των βλαβών ανιχνεύονται σε άτομα με ανοιχτόχρωμο δέρμα. Αυτό γιατί η επιδερμική μελανίνη απορροφά την υπεριώδη ακτινοβολία και προστατεύει τα κερατινοκύτταρα έναντι της βλάβης από το υπεριώδες φως, με αποτέλεσμα το μειωμένο κίνδυνο για ακτινικές υπερκερατώσεις σε ένα σκουρόχρωμο δέρμα. Ασθενείς με ιστορικό εγκαύματος επίσης έχουν προδιάθεση για

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

ανάπτυξη ακτινικών υπερκερατώσεων [45]. Τα άτομα με γενετικές διαταραχές που οδηγούν στην μη αποτελεσματική επιδιόρθωση του DNA μετά από έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ακτινικής υπερκεράτωσης. Παραδείγματα αυτών των γενετικών διαταταραχών περιλαμβάνουν μελαχρωματική ξηροδερμία, σύνδρομο Bloom και σύνδρομο Rothmund-Thompson.

Οι ακτινικές υπερκερατώσεις τυπικά αναπτύσσονται ως μεμονωμένες ή πολλαπλές βλάβες και μπορούν να παρουσιάζουν διάφορες κλινικές παραλλαγές. Η κλασική μορφή τους εμφανίζεται ως ερυθηματώδης, λεπιδωτή κηλίδα, βλατίδα ή πλάκα. Οι βλάβες συνήθως κυμαίνονται από μερικά χιλιοστά έως 2 cm σε διάμετρο. Περιστασιακά, οι βλάβες είναι μεγαλύτερες. Επίσης μπορεί να είναι υπερτροφικές ή ατροφικές όταν οι βλάβες εμφανίζονται ως λείες, κόκκινες κηλίδες[46].

Εικόνα 10 που παρουσιάζει τριχωτό κεφαλής ασθενή με πολλαπλές ακτινικές βλάβες και φωτοκατεστραμμένο δέρμα. Η εικόνα ανήκει στο αρχείο του Εμμανουήλ Καραμπίνη.

Άλλη μορφή ακτινικής υπερκεράτωσης είναι το δερματικό κέρας, το οποίο είναι μια κερατωτική προεξοχή. Οι μελαγχρωματικές ακτινικές υπερκερατώσεις εμφανίζονται συνήθως ως τραχιές, υπερμελαχρωματικές κηλίδες [46].Η «ακτινική χειλίτιδα» (γνωστή

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

και ως ηλιακή χειλίτιδα) είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να αναφέρεται σε βλάβες ανάλογες με της ακτινικής υπερκεράτωσης που εμφανίζονται στο χείλος. Αυτή η διαταραχή τυπικά εμφανίζεται στο κάτω χείλος ως επίμονη τραχιά ή υπερκερατωτική περιοχή. Οι ασθενείς συχνά παραπονιούνται για ένα συνεχώς ξηρό χείλος. Η ακτινική χειλίτιδα μπορεί να αφορά μόνο ένα μικρό τμήμα του χείλους ή ολόκληρο το κάτω χείλος. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί ως έλκος [47].

Εικόνα 11 που δείχνει ασθενή με βλάβες ακτινικής χειλίτιδας στο κάτω χείλος. Η εικόνα ανήκει στο αρχείο του Εμμανουήλ Καραμπίνη.

Η βιοψία της βλάβης πραγματοποιείται εάν η διάγνωση είναι αβέβαιη. Μια κοινή ένδειξη για βιοψία είναι η διαφοροποίηση της ακτινικής υπερκεράτωσης από το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC). Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα των ακτινικών υπερκερατώσεων εξαρτώνται από την κλινική παραλλαγή και τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της βλάβης. Σε αντίθεση με τα διηθητικά SCC, τα άτυπα κερατινοκύτταρα δεν εισβάλλουν στο χόριο. Τα κοινά ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της ακτινικής υπερκεράτωσης περιλαμβάνουν την παρουσία άτυπων κερατινοκυττάρων με υπερχρωμικούς και πλειομορφικούς

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

πυρήνες που εκτείνεται από το βασικό στρώμα της επιδερμίδας προς τα πάνω. Οι μιτώσεις είναι συχνές και μπορεί να υπάρχει ακάνθωση (επιδερμική πάχυνση) με συνοδή την υπερκερατωτική κεράτινη στιβάδα με εναλλασσόμενες περιοχές ορθοκεράτωσης και παρακεράτωσης («σημάδι σημαίας»), με μια μεταβλητή λεμφοκυτταρική δερματική διήθηση και δερματικές αλλοιώσεις συμβατές με ηλιακή ελαστωση. Εκτός από τα παραπάνω, οι μελαχγρωνατικές ακτινικές υπερκερατώσεις φέρουν αυξημένη μελανίνη στην κατώτερη επιδερμίδα και στα δερματικά μακροφάγα [48] .

Αξίζει να σημειωθεί πως μια αυστραλιανή μελέτη που αξιολόγησε 1689 ενήλικες ηλικίας άνω των 40 ετών που είχαν περισσότερα από 20.000 ακτινικές υπερκερατώσεις βρήκε ότι ο κίνδυνος μετατροπής μιας μεμονωμένης βλάβης σε SCC εντός ενός έτους ήταν μικρότερος από 0,1 τοις εκατό[49].Οι επιλογές θεραπείας για την ακτινική υπερκεράτωση περιλαμβάνουν καταστροφικές θεραπείες (π.χ. χειρουργική επέμβαση, κρυοθεραπεία, δερμοαπόξεση, φωτοδυναμική θεραπεία [PDT]), τοπική αγωγή (π.χ. τοπική φθοριοουρακίλη, ιμικουιμόδη, δικλοφενάκη) και θεραπείες κατάλυσης πεδίου (π.χ. χημικά peeling, laser resurfacing). Γενικά, οι θεραπείες που κατευθύνονται στις βλάβες, όπως η κρυοθεραπεία και οι χειρουργικές επεμβάσεις, είναι η κύρια προσέγγιση για μεμονωμένες βλάβες . Οι θεραπείες, όπως η τοπική φθοριοουρακίλη, η ιμικουιμόδη και η PDT, είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για τη θεραπεία περιοχών με πολλαπλές βλάβες[46].

4.2.4. Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα

Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για SCC περιλαμβάνουν το δέρμα Fitzpatrick τύπου I και II (συνήθως λευκά άτομα), υπαίθρια επαγγέλματα (γεωργία, οικοδομικές εργασίες) και έκθεση σε ιό ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) τύποι 16, 18 και 31[50].Η έκθεση στην υπεριώδη (UV) ακτινοβολία και το ηλιακό φως είναι ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου, όπως και στις υπόλοιπες καρκινικές βλάβες που αναφέρθηκαν. Σε μελέτες που δείχνουν άμεση συσχέτιση μεταξύ ψωραλενίου και UVA (PUVA) έκθεση και τη συχνότητα εμφάνισης SCC. Για παράδειγμα, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με PUVA για ψωρίαση, με έκθεση σε περισσότερες από 350 θεραπείες PUVA αύξησαν

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

σημαντικά την κίνδυνος για SCC[50.51]. Ο κίνδυνος SCC σχετίζεται ως επί το πλείστο με τη σωρευτική έκθεση στον ήλιο κατά τη διάρκεια της ζωής του, ενώ η διαλείπουσα και έντονη έκθεση στον ήλιο αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης BCC[51].

Το σκουρόχρωμο δέρμα έχει μεγαλύτερες ποσότητες μελανίνης στην επιδερμίδα, που προστατεύει από τις καρκινογόνες επιδράσεις της UV ακτινοβολίας. Επίσης το υπεριώδες φως μπορεί να αυξήσει το ποσοστό μόλυνσης από HPV μέσω των καταστροφικών και ανοσοκατασταλτικών επιδράσεών του, προωθώντας την ανάπτυξη ακανθοκυτταρικού καρκίνου[50-53]. Γενικά ο πρόδρομος των περισσότερων δερματικών διηθητικών ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων (intradermal SCCs(iSCCs)) είναι η ενδοεπιθηλιακή βλάβη που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία, σχηματίζοντας πεδίο καρκινοποίησης, μέσα στο οποίο μπορεί τελικά να δημιουργηθεί ακτινική κεράτωση. Η ταξινόμηση της ακτινικής υπερκεράτωσης είναι αμφιλεγόμενη. Αν και πολλοί κλινικοί γιατροί θεωρούν ότι αυτή είναι μια προκαρκινική βλάβη, ο Bernard Ackerman υποστηρίζει ότι η ακτινική υπερκεράτωση είναι μια μορφή SCC in situ. Σε κάθε ακτινική υπερκεράτωση, η κυτταρική ατυπία βρίσκεται στο βασικό στρώμα κερατινοκυττάρων της επιδερμίδας αλλά μπορεί να επεκταθεί περιλαμβάνοντας προοδευτικά όλη την επιδερμίδα. Ωστόσο, δεν θα ακολουθήσουν όλες οι ακτινικές υπερκερατώσεις αυτή τη συμπεριφορά. Πολλές περιπτώσεις θα διατηρηθούν χωρίς αλλαγές στο ίδιο στάδιο, ενώ άλλες θα υποχωρήσουν και λίγες θα εξελιχθεί σε τύπο διηθητικού ακανθοκυτταρικού [52].Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε δερματική επιφάνεια, συμπεριλαμβανομένης της κεφαλής, του λαιμού, του κορμού, των άκρων, του στοματικού βλεννογόνου και των περιγεννητικών περιοχών Σε άτομα με ανοιχτόχρωμα δέρμα, τα SCC εμφανίζονται συχνότερα σε σημεία που εκτίθενται συχνά στον ήλιο[50].

Το κερατοακανθώμα είναι ένα άλλο δερματικό νεόπλασμα που φαίνεται πολύ παρόμοιο με μια συμβατική βλάβη SCC. Υπάρχει διαμάχη για το αν αυτό ή όχι η βλάβη είναι ξεχωριστή οντότητα ή υποτύπος SCC. Εκείνοι που το θεωρούν ξεχωριστή οντότητα πιστεύουν ότι είναι καλοήθης βλάβη, ενώ άλλοι το χαρακτηρίζουν ως χαμηλού βαθμού SCC. Οι αιτιολογίες του κερατοακανθώματος είναι παρόμοιες με αυτές του SCC και αναφέρονται σε ακτινοβολία UV, έκθεση στον HPV, ανοσοανεπάρκεια και ανωμαλίες

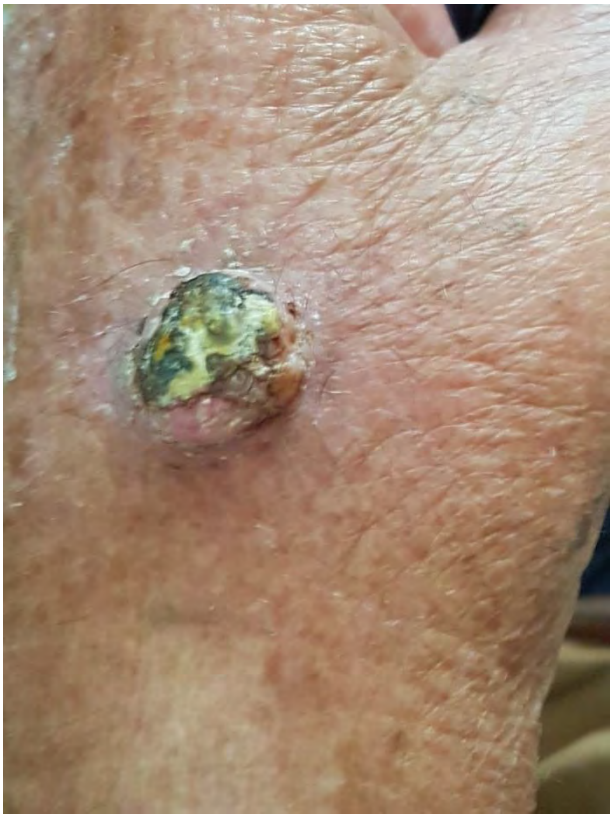
Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

επιδιόρθωσης DNA. Το κερατοακάνθωμα ορίζεται ως ένα καλοήθη κερατινοκυτταρικό νεόπλασμα που προκύπτει από τον θύλακα της τρίχας του ανθρώπου. Συνήθως ανιχνεύεται ως ένας ενιαίος θολωτός όζος με έναν κεντρικό κρατήρα γεμάτο με κερατίνη. Είναι μια ταχέως αναπτυσσόμενη βλάβη που υποχωρεί και περιορίζεται αυθόρμητα. Πρόκειται για βλάβη που αναπτύσσεται γρήγορα κατά τη διάρκεια 6 έως 8 εβδομάδων[54].

Τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά ενός τυπικού κερατοακανθώματος περιλαμβάνουν μια εξωφυτική αλλά και ενδοφυτική αρχιτεκτονική με ένα υπερκερατωτικό κέντρο και προεξέχοντα επιθηλιακά χείλη και μικροσκοπικά υαλώδη κερατινοκύτταρα και διήθηση από πολυμορφοπύρηνα, ενδοκυτταροπλασματικό γλυκογόνο, και ενδοεπιθηλιακές ελαστικές ίνες. Ηωσινοφιλικά ή ουδετερόφιλα επιθηλιακά μικροαποστήματα, ή και τα δύο, μπορεί να ανευρεθούν. Μιτώσεις και άτυπα κερατινοκύτταρα μπορούν να παρατηρηθούν. Ο όγκος, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, δεν εκτείνεται στο χόριο σε βάθος κάτω από τους εκκρινείς αδένες[54]. Είναι αμφιλεγόμενο εάν τα κερατοακανθώματα αντιπροσωπεύουν έναν υποτύπο καλά διαφοροποιημένου cSCC ή μια ξεχωριστή οντότητα[54].

Εικόνα 12 που δείχνει ασθενή με κερατοακάνθωμα στην ραχιαία επιφάνεια άκρας χείρας. Η εικόνα ανήκει στο αρχείο του Εμμανουήλ Καραμπίνη.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Η νόσος του Bowen (SCC in situ) συνήθως εμφανίζεται ως ερυθηματώδης, καλά οριοθετημένη, πλάκα. Οι βλάβες μπορεί επίσης να εμφανιστούν ως κατά σάρκα βλάβες, μελαγχρωματικές ή κακώς οριοθετημένες και επίπεδες (ως μπάλωμα) βλάβες[50]. Η ερυθροπλασία του Queyrat (SCC in situ του πέους) συνήθως περιγράφεται ως μια βελούδινη κόκκινη βλάβη. Δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του χείλους εμφανίζεται κυρίως στο κάτω χείλος. Οι βλάβες μπορεί να εμφανιστούν ως οζίδια, έλκη ή σκληρές λευκές πλάκες[50]. Η μπογονενοειδής βλατίτιδα είναι μια προκαρκινώδη εστιακή επιδερμική δυσπλασία που χαρακτηρίζεται από πολλαπλές κόκκινες έως καφέ, μικρές βλατίδες που εμφανίζονται κυρίως στα γεννητικά όργανα, αν και έχουν αναφερθεί και εξωγεννητικές περιπτώσεις. Η πάθηση ταξινομείται ως μεταβατική κατάσταση μεταξύ των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων και του SCC in situ[50].

Οι ασθενείς με διηθητικό SCC παρουσιάζουν ένα επίμονο έλκος ή εικόνα πληγής που δεν επουλώνεται. Οι ασθενείς παρουσιάζουν σκληρή, με ανυψωμένα χείλη, εξέλκωση στο σημείο προϋπάρχουσας ουλής ή έλκους. Αυτές οι βλάβες έχουν υψηλό ποσοστό μεταστάσεων. Μια μελέτη ανέφερε ότι το 32% των ασθενείς που παρουσίαζαν έλκη

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Marjolin- μορφή ακανθοκυτταρικού καρκίνου που αναπτύσσεται στην περιοχή εγκαυμάτων- είχαν λεμφαδενικές μετάστασεις τη στιγμή της διάγνωσης. Απομακρυσμένη μετάσταση στους πνεύμονες, το ήπαρ, τα οστά και τον εγκέφαλο αντιπροσώπευαν το 27% των περιπτώσεις [56].

Εικόνα 13 δείχνει ασθενή με μεγάλη οζώδης βλάβη με σκληρή υπερκερατωτική επιφάνεια στη παρειά που διαγνώσθει ως ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Η εικόνα ανήκει στο αρχείο του Εμμανουήλ Καραμπίνη.

Ιστοπαθολογικά το cSCC in situ (νόσος Bowen) διαγιγνώσκεται με κυτταρική δυσπλασία των κερατινοκυττάρων που περιλαμβάνει ολόκληρο το πάχος της επιδερμίδας χωρίς διήθηση άτυπων κυττάρων στο χόριο . Τα κερατινοκύτταρα είναι πλειομορφικά με υπερχρωμικούς πυρήνες και υπάρχουν πολυάριθμες μιτώσεις. Συχνά, υπάρχει συσχέτιση πάχυνσης της επιδερμίδας (ακάνθωση), καθώς και υπερκεράτωση και παρακεράτωση της κεράτινης στιβάδας. Σε αντίθεση με το cSCC in situ, οι ακτινικές κερατώσεις επιδεικνύουν επιδερμική δυσπλασία μόνο μερικού πάχους. Τα διηθητικά

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

cSCC έχουν δυσπλαστικά κερατινοκύτταρα που περιλαμβάνουν όλο το πάχος της επιδερμίδας που διεισδύουν στην επιδερμική βασική μεμβράνη για να εμπλέξουν το χόριο ή τους βαθύτερους ιστούς. Τα καλά διαφοροποιημένα cSCC περιέχουν άτυπα κερατινοκύτταρα που είναι ελαφρώς διευρυμένα με άφθονες ποσότητες κυτταροπλάσματος. Συνήθως υπάρχει κερατινοποίηση. Σε κακώς διαφοροποιημένα cSCC, τα κερατινοκύτταρα είναι αναπλαστικά, με λίγα στοιχεία για διαφοροποίηση ή κερατινοποίηση. Συχνά παρατηρούνται πολλαπλές μιτώσεις. Η περινευρική διήθηση, ένας αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για υποτροπή και μετάσταση, μπορεί να σημειωθεί πιο συχνά σε κακώς διαφοροποιημένο cSCC[56-57].

Για τη διάγνωση μπορούν να χρησιμοποιηθούν βιοψίες shave, punch ή εκτομής. Ανεξάρτητα από την επιλεγμένη τεχνική βιοψίας, για βλάβες που είναι βλατιδώδεις, οζώδεις ή για ύποπτες για διηθητικό cSCC, οι βιοψίες που εκτείνονται τουλάχιστον στο μεσαίο δικτυωτό χόριο προτιμώνται για να επιτρέπουν την επαρκή αξιολόγηση της επεμβατικής νόσου. Πιο επιφανειακές βιοψίες μπορεί να πραγματοποιηθούν σε ασθενείς με βλάβες που υποδηλώνουν in situ ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC)[57]. Η αρχική αξιολόγηση όλων των ασθενών θα πρέπει να περιλαμβάνει κλινική εξέταση των τοπικών λεμφαδένων. Για τα περισσότερα εντοπισμένα cSCC, αυτή η αρχική αξιολόγηση είναι επαρκής και, εάν είναι αρνητική, δεν απαιτείται περαιτέρω επεξεργασία. Τα χαρακτηριστικά που επηρεάζουν τον κίνδυνο υποτροπής και μετάστασης περιλαμβάνουν τη θέση του όγκου, το βάθος διήθησης, το μέγεθος και τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του όγκου, καθώς και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και οι συννοσηρότητες [57].

Οι στόχοι της πρωτογενούς θεραπείας του cSCC είναι η διασφάλιση της πλήρους αφαίρεσης του πρωτοπαθούς όγκου, η πρόληψη της μετάστασης και η διατήρηση της αισθητικής της προσβεβλημένης βλάβης. Για βλάβες που εντοπίζονται σε αισθητικά ή λειτουργικά απαιτητικές περιοχές, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των διαφόρων θεραπευτικών επιλογών θα πρέπει να συζητούνται σε συνεργασία ανάμεσα σε δερματολόγους, χειρουργούς και ογκολόγους. Για cSCC με χαμηλό κίνδυνο τοπικής υποτροπής, οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν χειρουργική εκτομή, curettage, κρυοθεραπεία, φωτοδυναμική θεραπεία και ακτινοθεραπεία (για μη χειρουργήσιμους υποψηφίους)[57].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Η διαχείριση ασθενών με cSCC υψηλού κινδύνου ξεκινά με μια αξιολόγηση της έκτασης της νόσου, με βάση τα κλινικά, παθολογικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά. Η απεικόνιση με υπολογιστική τομογραφία (CT), μαγνητική τομογραφία (MRI), τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και υπερηχογράφημα έχουν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της οστικής εισβολής και τον προσδιορισμό της κομβικής και απομακρυσμένης, μεταστατικής συμμετοχής σε ασθενείς με cSCC υψηλού κινδύνου. Σε ασθενείς με εξαιρέσιμους όγκους προτείνεται θεραπεία με χειρουργική εντομή, επικουρική ακτινοθεραπεία για όγκους που έχουν αφαιρεθεί με καθαρά όρια, ανοσοθεραπεία με αναστολείς PD-1 για τη θεραπεία cSCC υψηλού κινδύνου σε ασθενείς που δεν μπορούν να είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση και σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένους όγκους[57].Οι ασθενείς με SCC υψηλού κινδύνου χρειάζονται συχνή κλινική παρακολούθηση για την αξιολόγηση σημείων υποτροπής της νόσου ή ανάπτυξης νέου καρκίνου του δέρματος[57].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.3.Ο ρόλος της βιταμίνης D στη γενική υγεία του ατόμου

4.3.1. Βασικές αρχές της βιταμίνης D (σύνθεση και πρόσληψη)

Η βιταμίνη D είναι η - βιταμίνη του ήλιου-, της οποίας οι μεταβολίτες είναι πολύ σημαντικοί για την προσέγγιση ενός ασθενούς, λόγω του ρυθμιστικού τους ρόλου στην ομοιόσταση του ασβεστίου και στην μεταβολική δραστηριότητα των οστών καθώς και στη προστατευτική τους συμβολή στην παθογένεση του καρκίνου, στις καρδιακές παθήσεις, τα κατάγματα και τις πτώσεις, τις αυτοάνοσες ασθένειες όπως τη ψωρίαση, στη γρίπη και σε άλλες λοιμώξεις του αναπνευστικού, όπως ο ιός Covid-19, στο διαβήτης τύπου 2 και στη κατάθλιψη[58].

Η βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη-προορμόνη. Λίγες τροφές είναι φυσικές πηγές πρόσληψης βιταμίνης D, με τη μορφή D2 σε περίπτωση μανιταριών που εκτίθενται στον ήλιο και D3 σε περίπτωση κυρίως ψαριών όπως ο σολομός, το σκουμπρί και η ρέγκα. Όμως η σύνθεσή της από το δέρμα είναι η κύρια φυσική πηγή για τον οργανισμό. Η βιταμίνη D3 παράγεται μετά από έκθεση ακτινοβολίας UVB στο δέρμα από την πρόδρομη μορφή της , την 7-δεϋδροχοληστερόλη, η οποία βρίσκεται στις πλασματικές μεμβράνες τόσο των επιδερμικών βασικών όσο και των κερατινοκυττάρων και των δερματικών ινοβλαστών και μετατρέπεται σε προβιταμίνη D3[59](εικόνα 11)(πίνακας 3).

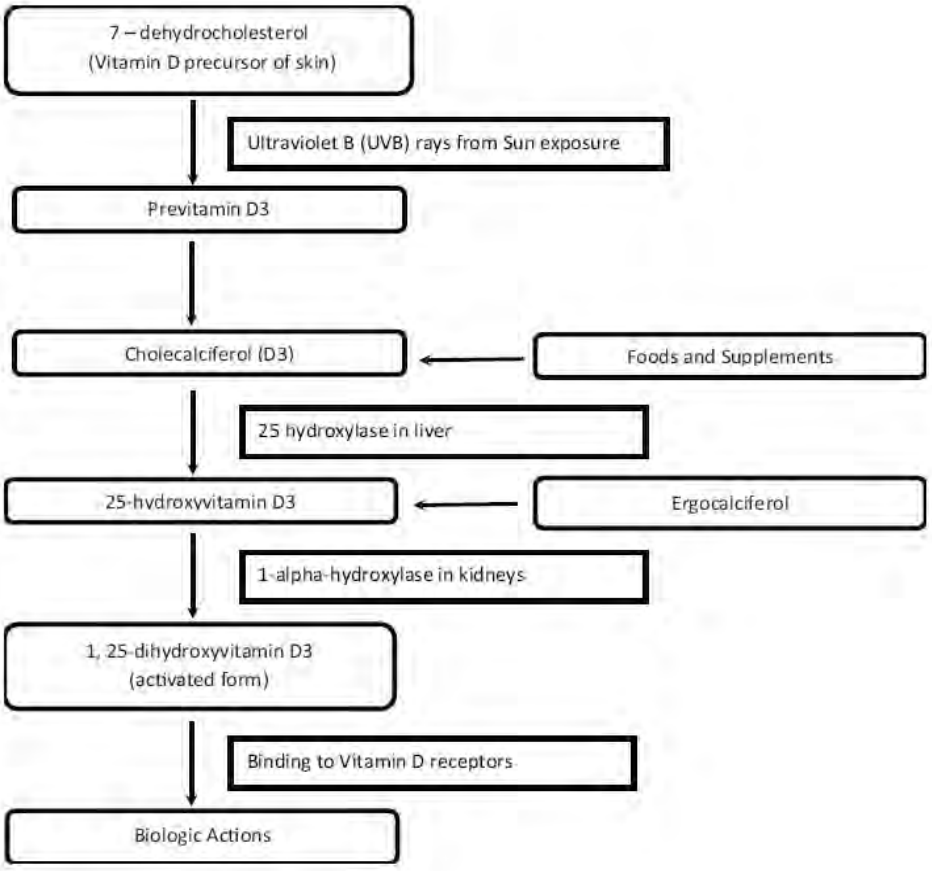
Πίνακας 3 Ταυτότητα των μορφών κι των μεταβολιτών της βιταμίνης D
Η **βιταμίνη D** αναφέρεται επίσης ως καλσιφερόλη
Η **βιταμίνη D2** - αναφέρεται επίσης ως εργοκαλσιφερόλη
Η **βιταμίνη D3** - αναφέρεται επίσης ως χοληκαλσιφερόλη
Η **25-υδροξυβιταμίνη D (25 [OH] D)** αναφέρεται επίσης ως καλσιδιόλη ή καλσιφεδιόλη. Δεν δείχνει καμία διάκριση μεταξύ των μορφών D2 και D3. Αποτελεί την κύρια κυκλοφορούσα μορφή της βιταμίνης D κι κυκλοφορεί δεσμευμένη σε μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη φορέα πλάσματος, πρωτεΐνη δέσμευσης βιταμίνης D (DBP). Το DBP μεταφέρει επίσης τη βιταμίνη D και την καλσιτριόλη. Η 25-υδροξυβιταμίνη D (25 [OH] D) έχει χρόνο ημιζωής δύο έως τριών εβδομάδων, σε σύγκριση με τη διάρκεια των 24 ωρών για τη μητρική βιταμίνη D. Έχει δραστικότητα σε οστά και έντερα, αλλά έχει λιγότερο από 1 % ισχύ σε σχέση με την

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

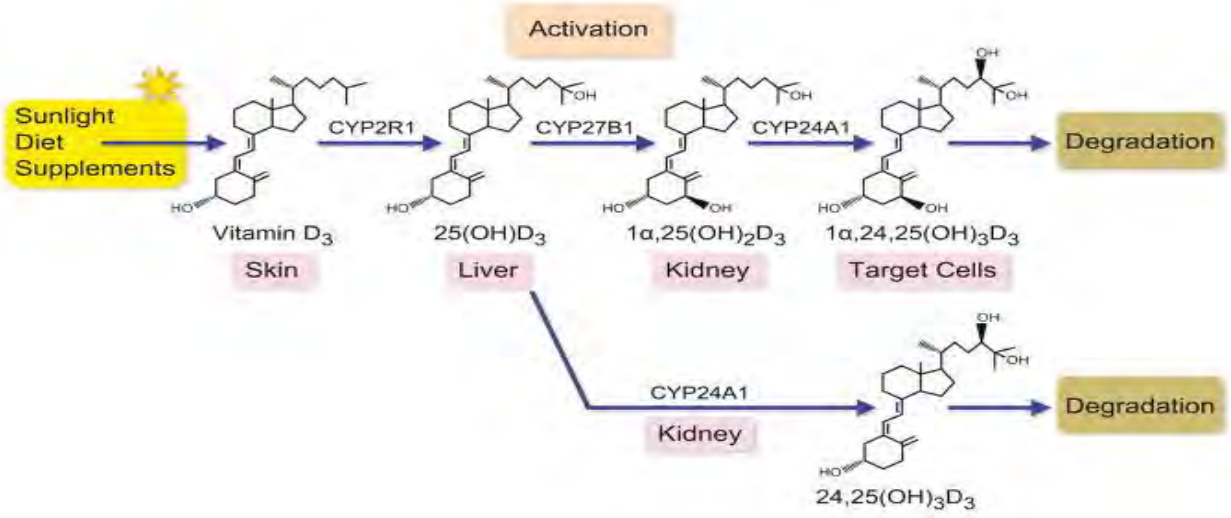
αντίστοιχη της 1,25-διυδροξυβιταμίνη D, η οποία είναι η πιο δραστική μορφή βιταμίνης D. Η παραγωγή της δεν ρυθμίζεται από την παραθορμόνη (PTH)[60]
1,25-διυδροξυβιταμίνης D(1,25[OH]$_2$ D) ονομάζεται κι καλσιτριόλη Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι περίπου τέσσερις έως έξι ώρες. Η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D συνδέεται με ενδοκυτταρικούς υποδοχείς σε ιστούς στόχους και ρυθμίζει τη μεταγραφή γονιδίων. Λειτουργεί μέσω ενός υποδοχέα βιταμίνης D (VDR), ο οποίος εκφράζεται σχεδόν καθολικά σε πυρηνικά κύτταρα. Ο υποδοχέας είναι μέλος του υποδοχέα στεροειδούς ορμόνης κατηγορίας II και σχετίζεται στενά με τους υποδοχείς ρετινοϊκού οξέος και θυρεοειδικής ορμόνης. Η τιμή της αυξομειώνεται με την πρόσληψη ασβεστίου κι η παραγωγή της ρυθμίζεται από την PTH και τα επίπεδα του φωσφόρου για αυτό δεν αποτελεί αξιόπιστος δείκτης της βιταμίνης D στον οργανισμό[60]
24,25-διυδροξυβιταμίνη D είναι ανενεργός μεταβολίτης
IU = Διεθνής μονάδα είναι μια μέτρηση που βασίζεται στη βιολογική δραστηριότητα ή επίδραση. 1 IU βιταμίνης D ορίζεται ως η δραστικότητα 0,025 μg χοληκαλσιφερόλης σε βιοπροσδιορισμούς με αρουραίους και νεοσσούς. Μετατροπές για βιταμίνη D3 [πηγές] 40 IU = 1 μg [ορός] 2,5 nmol / L = 1 ng / mL

Η βιταμίνη D ή καλσιφερόλη, είναι ένας γενικός όρος και αναφέρεται σε μια ομάδα διαλυτών λιπιδίων με σκελετό χοληστερόλης με τέσσερις δακτυλίους. Η βιταμίνη D, είτε προέρχεται από τα τρόφιμα ή τη σύνθεση της από το δέρμα είναι βιολογικά ανενεργή και απαιτεί ενζυμική μετατροπή μέσω δύο διαδοχικών διεργασιών υδροξυλίωσης που οδηγούν στο σχηματισμό ενεργών μεταβολιτών. Η βιταμίνη D μετατρέπεται στο ήπαρ από το ένζυμο 25-υδροξυλάση (πιθανώς μέσω του κυτοχρώματος P450 2R1 [CYP2R1]) για να σχηματίσει την 25-υδροξυβιταμίνη D (25 [OH] D), την κύρια κυκλοφορούσα μορφή της βιταμίνης D. Αυτή η μορφή στη συνέχεια μετατρέπεται από τη μεσολαβούμενη από τους νεφρούς 1α-υδροξυλάση (CYP27B1) σε 1,25-διυδροξυβιταμίνη D, τη δραστική μορφή της βιταμίνης D[59].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Εικόνα 14 από το άρθρο του Nair and Maseeh et al.2012 που παρουσιάζει τη βιοσύνθεση της βιταμίνης D.



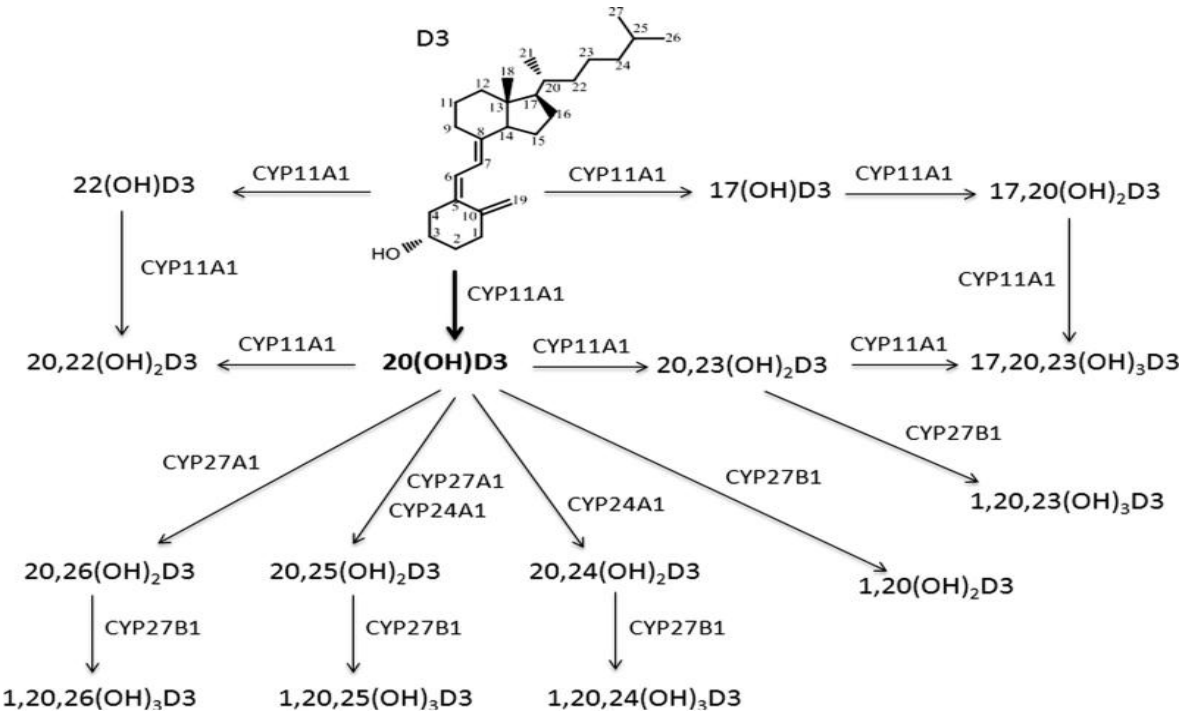
Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Εικόνα 15 από το άρθρο των Pike JW et al.2017 που δείχνει τη βιοσύνθεση της βιταμίνης D με εστίαση στα όργανα και το ένζυμο που διεκπεραιώνει το κάθε βήμα

Η συγκέντρωση της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D στο πλάσμα είναι συνάρτηση τόσο της διαθεσιμότητας του 25 (OH) D όσο και της δράσης των νεφρικών ενζύμων 1-άλφα-υδροξυλάση και 24-άλφα-υδροξυλάση. Το νεφρικό ένζυμο 1-άλφα-υδροξυλάση ρυθμίζεται κυρίως από τους ακόλουθους παράγοντες : PTH, συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφόρου ορού και αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23 (FGF23). Για παράδειγμα, η αυξημένη έκκριση PTH (τις περισσότερες φορές λόγω μείωσης της συγκέντρωσης ασβεστίου στο πλάσμα) και η υποφωσφαταιμία διεγείρουν το ένζυμο και αυξάνουν την παραγωγή 1,25 διυδροξυβιταμίνης D.Η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D, με τη σειρά της, αναστέλλει τη σύνθεση και την έκκριση της PTH, παρέχοντας μια αρνητική αναδραστική ρύθμιση της παραγωγής 1,25-διυδροξυβιταμίνης D. Η σύνθεση της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D μπορεί επίσης να τροποποιηθεί από τους υποδοχείς βιταμίνης D (VDRs) στην κυτταρική επιφάνεια. Η μείωση της ρύθμισης αυτών των υποδοχέων μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ενεργοποίησης της βιταμίνης D. Το FGF23 αναστέλλει τη νεφρική παραγωγή της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D περιορίζοντας τη δραστηριότητα της 1-άλφα-υδροξυλάσης στον εγγύς νεφρικό πόρο ενώ αυξάνει την έκφραση της 24-άλφα-υδροξυλάσης και την παραγωγή της 24,25-διυδροξυβουταμίνης D)[60].

Πέρα από το ενδιαφέρον και την επικέντρωση στην 25-υδροξυβιταμίνη D και την 1,25-διυδροξυβιταμίνης D, Η έρευνα της τελευταίας δεκαετίας έχει αποκαλύψει ότι το κυτόχρωμα CYP11A1 μπορεί να υδροξυλιώσει την πλευρική αλυσίδα της βιταμίνης D3 στους άνθρακες 17, 20, 22 και 23 για να παράγει τουλάχιστον 10 μεταβολίτες, με 20(OH)D3, 20,23(OH) 2D3, 20, 22(OH)2D3, 17,20(OH)2D3 και 17,20,23(OH)3D3 είναι τα κύρια προϊόντα[61].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Εικόνα 16 από το άρθρο του Slominski et al. 2014 που δείχνει άλλες κύριες οδούς για το μεταβολισμό της βιταμίνης D3 από το CYP11A1 και ο ρόλος των CYP27A1, CYP27B1 και CYP24A1 στην περαιτέρω υδροξυλίωση των προϊόντων[62].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.3.2.Βιταμίνη D από πρόσληψη τροφής

Όταν πρόκειται για πρόσληψη βιταμίνης D από τη τροφή, αυτή ενσωματώνεται σε μικκύλια, απορροφάται από εντεροκύτταρα και στη συνέχεια συσκευάζεται σε χυλομικρά. Διαταραχές που σχετίζονται με δυσαπορρόφηση λίπους, όπως κοιλιοκάκη, νόσος Crohn, παγκρεατική ανεπάρκεια, κυστική ίνωση, σύνδρομο βραχέος εντέρου και χολοστατική ηπατική νόσο, σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα 25 [OH] D στον ορό. Εκτός από τα ψάρια, το κρέας παρέχει συνήθως βιταμίνη D με τη μορφή 25 (OH) D εκτός από τη βιταμίνη D3. Μελέτες δείχνουν ότι αυτή η μορφή βιταμίνης D στο κρέας φαίνεται να είναι περίπου πέντε φορές πιο αποτελεσματική από τη μητρική βιταμίνη στην αύξηση των συγκεντρώσεων 25 (OH) D στον ορό. Μια μελέτη διαπίστωσε ότι όταν λαμβάνεται υπόψη η περιεκτικότητα σε 25 (OH) D στο βόειο κρέας, το χοιρινό, το κοτόπουλο, τη γαλοπούλα και τα αυγά, η συνολική ποσότητα βιταμίνης D στα τρόφιμα είναι 2 έως 18 φορές υψηλότερη από την ποσότητα της μητρικής βιταμίνης ανάλογα με το τρόφιμα[62].Περιορισμένος αριθμός τροφίμων περιέχει φυσική βιταμίνη D όπως φαίνεται στον πίνακα 4.Σύμφωνα με αυτόν, αξιόλογες πηγές βιταμίνης D3 είναι ο κρόκος αυγών ψαριών και παραπροϊόντων όπως το συκώτι[62].

Όπως αναφέρθηκε τα ψάρια και τα προϊόντα ψαριών ήταν μακράν οι κύριες πηγές διατροφικής βιταμίνης D ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, το προφιλ βιταμίνης D και το BMI του καταναλωτή. Άξιο αναφοράς είναι πως η ποσότητα βιταμίνης D στα ψάρια ποικίλλει και συχνά διαφέρει από την περιεκτικότητα σε βιταμίνη D που αναφέρεται στους τρέχοντες πίνακες σύνθεσης τροφίμων , όπως τον πίνακα 4. Για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί ότι ο άγριος σολομός περιέχει σχεδόν πέντε φορές περισσότερη βιταμίνη D από τον σολομό εκτροφής. Αυτό εμποδίζει τα έγκυρα συμπεράσματα σχετικά με την πρόσληψη βιταμίνης D από την κατανάλωση ψαριών[62].Διαφορές επίσης προκύπτουν από τη κατανάλωση λιπαρών ψαριών, όπως η ρέγγα και ο σολομός για τη λήψη υψηλών ποσοτήτων διαιτητικής βιταμίνης D καθώς υπάρχει διάκριση μεταξύ λιπαρών και μη λιπαρών ψαριών, λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορές στο περιεχόμενο των θρεπτικών καθώς κι των μολυσματικών ουσιών. Οι τρέχουσες γερμανικές διατροφικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διατροφή προτείνουν υψηλότερη κατανάλωση άπαχου παρά λιπαρού ψαριού αλλά δεν δίνουν ρητή δήλωση σχετικά με τα είδη ψαριών[63].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Πίνακας 4 Κυριότερες τροφές που περιέχουν Βιταμίνη D [62]

Τροφή	Βιταμίνη D (μg / 100 g)
Χέλι	25.6
Pike-πέρκα	24.6
Ρέγγα	15.4
Σολομός	12.4
Κρόκος αυγού	7.8
Τόνος	7.2
μπακαλιάρος	7.0
Αυγό	2.8
Συκώτι, βόειο κρέας	0.8
Βούτυρο	0.3

Οι κύριες ομάδες τροφίμων που παρέχουν βιταμίνη D (συμπεριλαμβανόμενων κι των ενισχυμένων με βιταμίνη D τροφών)διαφέρουν μεταξύ των χωρών, όπως φαίνεται στο παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 5 Κυριότερη ομάδα τροφίμων πρόσληψης βιταμίνης D ανά χώρα [64]

Χώρα	Κυριότερη ομάδα τροφίμων πρόσληψης βιταμίνης D
Ηνωμένες Πολιτείες και Καναδάς	το γάλα, το κρέας και τα ψάρια είναι οι κυριότερες πηγές τροφίμων βιταμίνης D
Ηνωμένο Βασίλειο	ψάρια, κρέας, δημητριακά και λίπος
Ιαπωνία	Ψάρια(κυρίως) αυγά και μανιτάρια

Όσον αφορά τα συμπληρώματα διατροφής με βιταμίνη D, τα τρόφιμα εμπλουτισμένα με βιταμίνη D, σύμφωνα με την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) που παρέχει πληροφορίες στις ετικέτες των τροποποιημένων, συσκευασμένων τροφίμων στις Ηνωμένες Πολιτείες, αναφέρεται ότι σχεδόν όλα τα γαλακτοκομικά γάλα, περίπου το 75% των δημητριακών πρωινού, λίγο περισσότερο από τα μισά υποκατάστατα γάλακτος,

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

περίπου το ένα τέταρτο των γιαουρτιών και περίπου το 8 έως 14% των τυριών και των χυμών είναι εμπλουτισμένα με βιταμίνη D στις ΗΠΑ. Πολλές ετικέτες προϊόντων που περιλαμβάνονται στην έρευνα έδειξαν ότι η μορφή της προστιθέμενης βιταμίνης D ήταν η βιταμίνη D3. Ωστόσο, ορισμένα υποκατάστατα γάλακτος εμπλουτίζονται με βιταμίνη D2. Οι ετικέτες των δημητριακών δεν διευκρίνισαν τη μορφή της προστιθέμενης βιταμίνης D. Διάφορες κατηγορίες τροφίμων είχαν εύρος εντός της κατηγορίας 40 έως 100 IU βιταμίνης D ανά μερίδα[65-67].

Οι διατροφικές προσλήψεις, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, είναι πηγές με πολύ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D. Η μέση πρόσληψη βιταμίνης D από τρόφιμα και συμπληρώματα σε γυναίκες ηλικίας 51 έως 71 ετών ήταν 308 IU ημερησίως, αλλά μόνο το 140 IU προέρχεται από τρόφιμα (συμπεριλαμβανομένων των εμπλουτισμένων προϊόντων) [65-67].Υπάρχουν αρκετές μελέτες δόσης-αποτελέσματος σχετικά με την επίδραση συμπληρώματος- per os βιταμίνης D στις συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό. Μελέτη που επικεντρώθηκε στην επίδραση της καθημερινής συμπλήρωσης σε δυο ομάδες με 25 κι 100 μg βιταμίνης D(σε μορφή βιταμίνης D3) αντίστοιχα για 3-5 μήνες , ανέδειξε ότι ακόμη και μια ημερήσια πρόσληψη 100 μg ανά ημέρα δεν αύξησε τη συγκέντρωση 25(OH)D στον ορό πέραν των 125 nmol / L. Επίσης, η ομάδα της μελέτης μέτρησε την απέκκριση ασβεστίου στα ούρα και ανέδειξε αυξημένες τιμές ασβεστίου και στις δύο ομάδες αλλά περισσότερο στην ομάδα που έλαβε την υψηλότερη δόση. Ωστόσο, η μελέτη διήρκεσε λίγο παραπάνω από 5 μήνες (τα μισά από τα άτομα σταμάτησαν μετά από 3 μήνες) και ως εκ τούτου δεν γνωρίζουμε εάν θα υπήρχε περαιτέρω αύξηση του ασβεστίου στα ούρα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε μια τόσο υψηλή πρόσληψη[68].Άλλη μελέτη περιλάμβανε 67 άνδρες με ημερήσια πρόσληψη ανά ομάδα μελέτης 0, 25, 125 και 250 μg βιταμίνης D για 5 μήνες. Στην ομάδα που έλαβε την υψηλότερη δόση , το 25(OH)D ορού αυξήθηκε σε πάνω από 200 nmol / l και στην ομάδα που έλαβε 125 μg ημερησίως σε 150 nmol / l αντίστοιχα. Η συγκέντρωση ασβεστίου στον ορό δεν άλλαξε κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου ενώ η απέκκριση ασβεστίου στα ούρα δεν μελετήθηκε[69].Σε μελέτη δόσης-αποτελέσματος σε ηλικιωμένους ,αποδείχτηκε ότι η καθημερινή συμπλήρωση με 20 μg βιταμίνης D3 κατά τη διάρκεια 3 μηνών αύξησε τη συγκέντρωση 25(OH)D στον ορό στα περίπου 70 nmol / l, ενώ η διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D ήταν περίπου 8-9 μg / d.[70].Επικεντρώνοντας

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

σε νεότερες ηλικίες, μελέτη εστίασε στην πρόσληψη placebo, 5 ή 10 μg βιταμίνης D3 καθημερινά σε 225 κορίτσια 11-12 ετών για 1 έτος. Η συγκέντρωση ορού 25 (OH) D ήταν μεταξύ 45 και 48 nmol / l και αυξήθηκε στα 60 nmol / l στην ομάδα που έλαβε 10 μg ημερησίως, σε 52 nmol / l σε εκείνη που έλαβε 5 μg ημερησίως ενώ παράλληλα παρουσίαζε αυξομειώσεις ανάλογα με την εποχή του χρόνου δηλαδή αυξημένα επίπεδα το καλοκαίρι λόγω ηλιακής ακτινοβολίας κι αντίστροφά το χειμώνα[71].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.3.3. Βιταμίνη D και ηλιακή ακτινοβολία

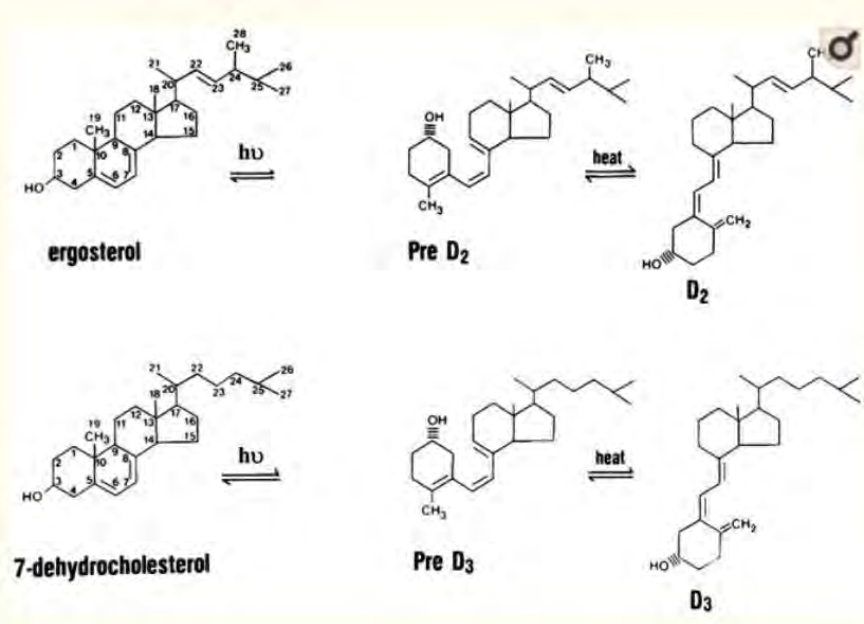
Ωστόσο, το ηλιακό φως είναι η κύρια πηγή βιταμίνης D. Η πρώτη αναφορά στη φυσιολογική επίδραση του ηλιακού φωτός στη βιταμίνη D προέρχεται από τον Έλληνα ιστορικό Ηρόδοτο, ο οποίος επισκέφτηκε το πεδίο της μάχης, όπου ο Καμπίσης (525 π.Χ.) νίκησε τους Αιγυπτίους, και επιθεώρησε τα κρανία των σκοτωμένων Περσών και των Αιγυπτίων. Παρατήρησε ότι τα περσικά κρανία ήταν τόσο εύθραυστα που έσπασαν ακόμη και όταν τα χτυπούσες με βότσαλο, ενώ εκείνα των Αιγυπτίων ήταν ισχυρά και δεν μπορούσαν να σπάσουν ακόμη και όταν χτυπήθηκαν με πέτρα. Η εξήγηση των Αιγυπτίων στον Ηρόδοτο ήταν ότι από την παιδική ηλικία εκθέταν τα κεφάλια τους στο φως του ήλιου, ενώ οι Πέρσες κάλυψαν τα κεφάλια τους με στρόβιλους που τους σκίαζαν από τον ήλιο με αποτέλεσμα την αδυναμία των οστών του κρανίου[59].

Η συντιθέμενη χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D3) από το δέρμα απελευθερώνεται από την πλασματική μεμβράνη και εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία συνδεδεμένη με την πρωτεΐνη που δεσμεύει τη βιταμίνη D (DBP). Οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης D3 στον ορό κορυφώνονται 24-48 ώρες μετά την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία και στη συνέχεια, τα επίπεδα βιταμίνης D3 μειώνονται εκθετικά με χρόνο ημιζωής στον ορό που κυμαίνεται από 36 έως 78 ώρες[59].Η διάρκεια της ημερήσιας έκθεσης που απαιτείται για τη λήψη του ισοδύναμου ηλιακού φωτός του από του στόματος συμπληρώματος βιταμίνης D είναι δύσκολο να προβλεφθεί σε ατομική βάση και ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο δέρματος, το γεωγραφικό πλάτος, την εποχή και την ώρα της ημέρας. Η παρατεταμένη έκθεση του δέρματος στο ηλιακό φως δεν παράγει τοξικές ποσότητες βιταμίνης D3 λόγω της φωτομετατροπής της προβιταμίνης D3 και της βιταμίνης D3 σε ανενεργούς μεταβολίτες. Επιπλέον, το ηλιακό φως προκαλεί την παραγωγή μελανίνης, η οποία μειώνει την παραγωγή βιταμίνης D3 στο δέρμα[59].

Σύμφωνα με την επιτροπή της Internationale de l'Eclairage (CIE) , η αποτελεσματική ακτινοβολία στο δέρμα για παραγωγή βιταμίνης D περιγράφεται ως προς το φάσμα δράσης (δηλαδή, την αποτελεσματικότητα κάθε μήκους κύματος για τη σύνθεση της βιταμίνης D στο δέρμα) που καλύπτει το φασματικό εύρος (255–330 nm) με μέγιστο περίπου 295 nm (UVB)[72].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Μία πλήρης έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία του σώματος που προκαλεί ελαφρύ ερύθημα στο δέρμα (μία ελάχιστη δόση ερυθήματος, 1 MED(minimun erythema dose) ισοδυναμεί με μια από του στόματος λήψη της βιταμίνης D3 κάπου στην περιοχή 250–625 μg (10.000–25.000 IU). Με βάση τα αποτελέσματα της ίδιας μελέτης , μια έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία ενός τέταρτου της εξατομικεύμένης ελάχιστης δόσης ερυθήματος MED στο ένα τέταρτο της περιοχής του δέρματος (χέρια, πρόσωπο και μπράτσα) αποδίδει μια διατροφική ισοδύναμη δόση βιταμίνης D περίπου 1000 IU. Οι χρόνοι έκθεσης για τη λήψη αυτής της συνιστώμενης δόσης υπεριώδους ακτινοβολίας εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τον τύπο δέρματος, τον χρόνο και την τοποθεσία καθώς και από τις συνθήκες περιβάλλοντος και τα ρούχα[73-74].



Εικόνα 17 από Holick M.F. 1993 που δείχνει την μη ενζυματική διαδικασία στην οποία ο δακτύλιος B σπάει από την ακτινοβολία UVB, και το σχηματιζόμενο προ-D3 ισομερίζεται σε D3 σε μια θερμοευαίσθητη διαδικασία.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την ένταση της ηλιακής ακτινοβολίας και τη σχέση ακτινοβολίας και παραγωγής βιταμίνης D είναι:

1)η εποχή και το γεωγραφικό πλάτος. Αυτοί οι δύο παράγοντες έχουν ουσιαστικό αντίκτυπο στην ακτινοβολία UVB. Επειδή η ατμόσφαιρα εξασθενεί την υπεριώδη ακτινοβολία με διαφορετικό τρόπο για διάφορα μήκη κύματος, το φάσμα UV ποικίλλει

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

ανάλογα με τα ηλιακά υψόμετρα. Η αποτελεσματική ακτινοβολία για παραγωγή βιταμίνης D περιγράφεται με βάση το φάσμα δράσης της (δηλαδή, την αποτελεσματικότητα κάθε μήκους κύματος να συνθέτει βιταμίνη D στο δέρμα). Σε γενικές γραμμές, όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω το φάσμα δράσης καλύπτει τη φασματική περιοχή UVB με μέγιστο στα 295 nm περίπου[74].Μια δραματική επίδραση των εποχιακών και γεωγραφικών αλλαγών της ηλιακής ακτινοβολίας UV στη σύνθεση της βιταμίνης D αποκαλύφθηκε από τους Webb et al. Αυτή η εργασία έδειξε ότι από τον Νοέμβριο έως τον Φεβρουάριο, δεν υπήρχε επαρκής ηλιακή UVB για τη σύνθεση της βιταμίνης D στη Βοστώνη(ΗΠΑ), αλλά μέχρι τον Μάρτιο. Αυτή η παρατήρηση, γνωστή και ως «χειμώνας της βιταμίνης D», έχει αναφερθεί και σε άλλες μελέτες σε διεθνή περιοδικά[75].

2)Τα σύννεφα μπορούν να εξασθενήσουν ή να ενισχύσουν την ακτινοβολία UVB. Τα εντελώς συμπυκνωμένα σύννεφα εξασθενούν πάντα τις ακτίνες UVB, ακόμη και έως και το 99% της ακτινοβολίας UVB σε ακραίες περιπτώσεις. Έως και 50% ενίσχυση της ακτινοβολίας UVB μπορεί να συμβεί από αραιά και σπασμένα σύννεφα[74].

3)Το όζον απορροφά αποτελεσματικά την UVB ακτινοβολία, ιδιαίτερα σε μικρότερα μήκη κύματος. Εκτός από τα σύννεφα, το όζον είναι ο πιο σημαντικός ατμοσφαιρικός ρυθμιστής της σύνθεσης της βιταμίνης D. Η επιφανειακή ανάκλαση, ιδιαίτερα από το χιόνι, αντανακλά έως και το 95% της ακτινοβολίας UVB[74].

4)Υψόμετρο. Η ηλιακή ακτινοβολία UVB αυξάνεται κατά περίπου 7% κάθε χιλιόμετρο σε υψόμετρο υπό συνθήκες καθαρού ουρανού

5) Το αντηλιακό μπλοκάρει αποτελεσματικά την ακτινοβολία UVB Ωστόσο, είναι αμφίβολο εάν το αντηλιακό στην πράξη προκαλεί κάποια ανεπάρκεια βιταμίνης D. Η απόλυτη κάλυψη ολόκληρου του σώματος με αντηλιακό είναι ασυνήθιστη. Ορισμένες περιοχές του δέρματος μένουν πάντα έξω[76].

6)Συμπεριφορά σε εξωτερικό χώρο. Υπάρχει μια συνεχής τάση προς λιγότερη έκθεση σε εξωτερικούς χώρους, είτε μέσω της εργασίας είτε μέσω των προτιμήσεων σε δραστηριότητες αναψυχής.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

7)Ο προσανατολισμός του δέρματος σε σχέση με τον ήλιο έχει μεγάλη επίδραση στην προσωπική έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία. Τα κοντινά αντικείμενα μπορούν να εμποδίσουν τόσο τις άμεσες όσο και τις διάχυτες ακτίνες UV[74]

8)Τύπος δέρματος. Τα σκούρα δέρματα (τύπου VI) παράγουν έως και έξι φορές λιγότερη βιταμίνη D από τα χλωμά δέρματα (τύπου I)[77]

9)Παχυσαρκία. Τα υπέρβαρα άτομα έχουν μειωμένη ικανότητα σύνθεσης βιταμίνης D

10)Ηλικία. Οι ηλικιωμένοι έχουν πιο λεπτό δέρμα και, κατά συνέπεια, είναι λιγότερο ικανοί να συνθέσουν βιταμίνη D στο δέρμα τους[78]

11) Ρούχα (θερμοκρασία). Σε χαμηλές θερμοκρασίες, ο πληθυσμός φορά περισσότερα ρούχα για άνεση, εκθέτοντας λιγότερη περιοχή του δέρματος στην ακτινοβολία UVB και επομένως αναστέλλοντας τη σύνθεση της βιταμίνης D. Σε μέτρια και μεγάλα γεωγραφικά πλάτη, το πρόσωπο, ο λαιμός και τα χέρια είναι γενικά εκτεθειμένα στην καλύτερη περίπτωση. Σε χαμηλές θερμοκρασίες, συνήθως εκτίθεται μόνο το πρόσωπο.

Όσον αφορά τη προσέγγιση της ηλιακής ακτινοβολίας σε σχέση με την αύξηση της βιταμίνης D που μπορεί να προκαλέσει, υπάρχουν μελέτες υποστηρίζουν την ιδέα ότι μια έκθεση ολόκληρου του σώματος στο ηλιακό φως μπορεί να ισοδυναμεί με μια από του στόματος πρόσληψη βιταμίνης D 250 μg (10.000 IU). Οι Stamp et al στην εργασία τους συνέκριναν την per os βιταμίνη D με τα αποτελέσματα των συνεδριών θεραπείας με υπεριώδη ακτινοβολία (~1 MED) και διαπίστωσαν ότι η αύξηση της 25(OH)D ήταν ίδια σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με υπεριώδη ακτινοβολία όπως σε αυτά που έλαβαν 250 μg (10.000 IU) βιταμίνη D/δόση[79]. Σε μια μελέτη σε ιδρυματοποιημένους ηλικιωμένους, οι Davie et al. εξέθεσαν 600 cm^2, ~ 5% της επιφάνειας του δέρματος, σε θεραπείες με υπεριώδη ακτινοβολία για μια περίοδο 2-3 μηνών και συνέκρινε τις προκύπτουσες συγκεντρώσεις 25(OH)D με αυτές που επιτυγχάνονται με δόσεις βιταμίνης D από το στόμα. Υπολόγισαν την παραγωγή βιταμίνης D στο δέρμα που ισοδυναμεί με 0,045 nmol $\cdot d^{-1} \cdot cm^{-2}$ (ανα δόση ανα τετραγωνικό εκατοστό)εκτεθειμένου δέρματος. Αυτό ισοδυναμεί με 10,9 μg (435 IU) βιταμίνης D/ημέρα για 600 cm^2 (5%) της επιφάνειας του δέρματος. Συχνά έχει υποστηριχθεί ότι η επαρκής βιταμίνη D λαμβάνεται μετά από λίγα λεπτά έκθεσης στον ήλιο. Αυτό ισχύει συνήθως μόνο όταν η ηλιόεκθεση είναι έντονη και

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

εάν το ισοδύναμο των 400 IU (που αντιστοιχεί σε μια κουταλιά μουρουνέλαιο) είναι το επιθυμητό[80]. Ωστόσο, πολλοί ερευνητές επιστήμονες υποστηρίζουν υψηλότερα επίπεδα πρόσληψης βιταμίνης D (1.000–4.000 IU) είναι αναγκαία. Αυτά τα ποσά συνήθως δεν είναι διαθέσιμα από περιστασιακή ημερήσια έκθεση (π.χ. αναμονή στη στάση για να περάσει το λεωφορείο). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να δημιουργείται χάσμα μεταξύ της ευεργετικής έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία για τη λήψη της επιθυμητής βιταμίνης D και της επιβλαβούς έκθεσης που οδηγεί σε ερύθημα μειώνεται (δηλαδή, η επιθυμητή αποτελεσματική δόση βιταμίνης D πλησιάζει το 1 MED). Για παράδειγμα, για κανονικά καλοκαιρινά ρούχα, το εκτεθειμένο δέρμα (25,5%) πρέπει να καεί από τον ήλιο για να παράγει 4.000 IU. Το δέρμα θα λάβει τότε μια δόση UV που σχετίζεται με σαφώς αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του δέρματος[80].

Όσον αφορά τη δόση UVA, έχει μελετηθεί πως δεν έχει επίδραση στο 25(OH)D. Σε μελέτη επιλέχθηκαν υγιείς συμμετέχοντες και στη συνέχεια χωρίστηκαν σε τέσσερις συγκρίσιμες ομάδες σχετικά με την αρχική τιμή 25(OH)D. Οι διαφορετικές ακτινοβολίες που δόθηκαν ήταν UVB ολόκληρου του σώματος καθώς και UVAB και UVA. Οι χρόνοι έκθεσης επιλέχθηκαν να δώστε την ίδια υπολογισμένη αποτελεσματική δόση βιταμίνης D (εκθέσεις λιγότερης τυπική δόση ερυθήματος)[81].Σε άλλη μελέτη οι απλές δόσεις UVB μεταξύ 0,75 και 3 SED(standard erythema dose) είχαν ως αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη αύξηση της 25(OH)D ορού ανά μονάδα δόσης. Το BSA (body surface area-επιφάνεια δέρματος) που εκτέθηκε είχε μικρότερο, αλλά μη αναλογικό αντίκτυπο. Η μερική έκθεση οδήγησε σε σχετικά υψηλότερη αύξηση σε σύγκριση με την έκθεση ολόκληρου του σώματος (π.χ. η έκθεση του προσώπου και των χεριών προκάλεσε 8 φορές μεγαλύτερη αύξηση της συγκέντρωσης 25(OH)D ορού ανά επιφάνεια δέρματος σε σύγκριση με την έκθεση σε ολόκληρο το σώμα).Τα αποτελέσματά δείχνουν ότι η μερική έκθεση σε BSA (π.χ. 10%) με μέτριες δόσεις UV (π.χ. 1 SED) είναι αποτελεσματική στη δημιουργία ή τη διατήρηση μιας υγιούς κατάστασης βιταμίνης D[81-83].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.3.4. Ανάγκες του ατόμου σε βιταμίνη D

Η συγκέντρωση ορού 25 (OH) D είναι επί του παρόντος ο κύριος δείκτης που αντανακλά την κατάστασης της βιταμίνης D στο άτομο. Αντανακλά το σύνολο της βιταμίνη D που παράγεται ενδογενώς και που λαμβάνεται από τρόφιμα και συμπληρώματα. Η αξιολόγηση της κατάστασης της βιταμίνης D με μέτρηση των συγκεντρώσεων του ορού 25 (OH) D περιπλέκεται από τη σημαντική μεταβλητότητα των διαθέσιμων δοκιμασιών (οι δύο πιο συχνές περιλαμβάνουν αντισώματα ή χρωματογραφία) που χρησιμοποιούνται από εργαστήρια που διεξάγουν τις αναλύσεις. Ως αποτέλεσμα, ένα εύρημα μπορεί να είναι ψευδώς χαμηλό ή ψευδώς υψηλό, ανάλογα με τον προσδιορισμό που χρησιμοποιήθηκε και το εργαστήριο. Αξιοσημείωτο να ειπωθεί είναι πως το κατώτερο όριο του φυσιολογικού για τα επίπεδα 25 (OH) D ποικίλλει ανάλογα με τη γεωγραφική θέση και την έκθεση στο φως του ήλιου του πληθυσμού αναφοράς (εύρος 8 έως 15 ng / mL). Ωστόσο, δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τη βέλτιστη συγκέντρωση 25 (OH) D για τη σκελετική ή εξωσκελετική υγεία[84].

Το institute of medicin κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η συγκέντρωση ορού 25 (OH) D των 20 ng / mL (50 nmol / L) (βλέπε πάνω πίνακα) είναι επαρκής για τα περισσότερα άτομα, ενώ άλλοι εμπειρογνώμονες (Ενδοκρινολογική Εταιρεία, Εθνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης [NOF], Διεθνές Ίδρυμα Οστεοπόρωσης [IOF], American Geriatrics Society [AGS]) προτείνει ότι ένα ελάχιστο επίπεδο 30 ng / mL (75 nmol / L) είναι απαραίτητο σε ηλικιωμένους ενήλικες για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος πτώσεων και κατάγματος[87]. Γενικώς ,οι ορισμοί της επάρκειας, της ανεπάρκειας και της σοβαρής ανεπάρκειας βιταμίνης D προσεγγίζονται μόνο κατά προσέγγιση σύμφωνα με το ινστιτούτο που εξετάστηκε, όπως ακολουθεί στον επόμενο πίνακα.

Πίνακας 6

ταξινόμηση	Ορισμός έλλειψης(με βάση τη 25(OH) D3)	Ορισμός ανεπάρκειας (με βάση τη 25(OH) D3)	Ορισμός επάρκειας (με βάση τη 25(OH) D3)	Ορισμός τοξικότητας(με βάση τη 25(OH) D3)
Australian and New Zealand	Ήπια έλλειψη: 12-19,5 ng/mL	-	20 ng/mL στο τέλος του	-

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Bone Mineral Society/Endocrine Society of Australia and Osteoporosis Australia	Μέτρια έλλειψη: 5–12 ng/mL Σοβαρή έλλειψη: <5 ng/mL		χειμώνα. 24–28 ng/mL στο τέλος του καλοκαιριού	
Central European Scientific Committee on Vitamin D	<20 ng/mL	20–30 ng/mL	30–50 ng/mL	>100 ng/mL
National Academy of Medicine (formerly IOM)	<12.5 ng/mL	-	12–20 ng/mL 25-OH-D επαρκεί για να καλύψει τις ανάγκες του 97,5% του πληθυσμού	>50 ng/mL
Public Health England/National Osteoporosis Society	<10 ng/mL	10–19.5 ng/mL	>20 ng/mL	-

Πίνακας 6 που δείχνει τις προτεινόμενες τιμές βιταμίνης D στον ορό του ασθενή για να οριστεί η επάρκεια, η ανεπάρκεια και η σοβαρή ανεπάρκεια της βιταμίνης

Οι καθημερινές προσλήψεις για τη βιταμίνη D που επαρκούν για τη διατήρηση της υγείας των οστών και του φυσιολογικού μεταβολισμού ασβεστίου σε υγιείς ανθρώπους παρατίθεται στον παρακάτω πίνακα. Παρόλο που το φως του ήλιου είναι η πιο σημαντική πηγή βιταμίνης D για μερικούς ανθρώπους, το Food and Nutrition Board από το οποίο προέρχεται ο πίνακας βασίζει τις οδηγίες για πρόσληψη βιταμίνης D στην υπόθεση ότι οι άνθρωποι λαμβάνουν ελάχιστη έκθεση στον ήλιο [85].

Πίνακας 7 Προτεινόμενες ποσότητες λήψης βιταμίνης D από το άτομο [85]

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Ηλικία	Αρσενικό άτομο	Θηλυκό άτομο	Εγκυμοσύνη	Γαλουχία
0-12 μηνες	10 mcg (400 IU)	10 mcg (400 IU)		
1-13 έτη	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)		
14-18 έτη	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)
19-50 έτη	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)
51-70 έτη	15 mcg (600 IU)	15 mcg (600 IU)		
>70 έτη	20 mcg (800 IU)	20 mcg (800 IU)		

Μια ανάλυση δεδομένων από την Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής 2015-2016 (NHANES) διαπίστωσε ότι η μέση ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D από τρόφιμα και ποτά ήταν 5,1 mcg (204 IU)) στους άνδρες, 4,2 mcg (168 IU) στις γυναίκες και 4,9 mcg (196 IU) σε παιδιά ηλικίας 2-19 ετών , ποσότητες δηλαδή πολύ λιγότερες από τις αναγκαίες [86].Η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε επίσης ότι το 28% όλων των ατόμων ηλικίας 2 ετών και άνω στις Ηνωμένες Πολιτείες έλαβαν ένα συμπλήρωμα διατροφής που περιέχει βιταμίνη D , όπως κι το 26% των συμμετεχόντων ηλικίας 2–5 ετών και το 14% των ατόμων ηλικίας 6–11 ετών έλαβαν συμπληρώματα. Η συνολική πρόσληψη βιταμίνης D ήταν τρεις φορές υψηλότερη με τη χρήση συμπληρωμάτων από ό, τι με τη δίαιτα μόνο. Η μέση πρόσληψη από τρόφιμα και ποτά μόνο για άτομα ηλικίας 2 ετών και άνω ήταν 4,8 mcg (192 IU) αλλά αυξήθηκε στα 19,9 mcg (796 IU) όταν συμπεριλήφθηκαν συμπληρώματα διατροφής. Μερικοί άνθρωποι λαμβάνουν πολύ υψηλές δόσεις συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Το 2013-2014, εκτιμάται ότι το 3,2% του πληθυσμού των ενηλίκων των ΗΠΑ έλαβε συμπληρώματα που περιέχουν 100 mcg (4.000 IU) ή περισσότερη βιταμίνη D [86].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Ωστόσο, η σύγκριση των προσλήψεων βιταμίνης D που προσλαμβάνει από την τροφή με τα επίπεδα του ορού 25 (OH) D είναι προβληματική γιατί

Α) η έκθεση στον ήλιο επηρεάζει την κατάσταση της βιταμίνης D, επομένως τα επίπεδα του ορού 25 (OH) D είναι συνήθως υψηλότερα από ό, τι θα προβλεπόταν μόνο με βάση τις διατροφικές προσλήψεις βιταμίνης D

Β)ι οι ζωικές τροφές περιέχουν 25 (OH) D. Αυτή η μορφή βιταμίνης D δεν περιλαμβάνεται στις έρευνες πρόσληψης και είναι πολύ πιο ισχυρή από τις βιταμίνες D2 ή D3 στην αύξηση των επιπέδων 25 (OH) D στον ορό.

Τα δεδομένα αυτά ερμηνεύουν γιατί άτομα με ανεπαρκή πρόσληψη διατροφικής βιταμίνης D δεν ξεπερνούν τα όρια έλλειψης ή ανεπάρκειας που ορίζονται σύμφωνα με το Food and Nutrition Board. Ωστόσο οι ανάγκες για πρόσληψη βιταμίνης D τροποποιούνται όταν υπάρχει νόσος στο άτομο που μελετάμε, η οποία μπορεί να οδηγεί σε έλλειψη ή σε καταστάσεις με ανάγκη για μεγαλύτερη πρόσληψη[86].

Ανεπάρκεια της βιταμίνης D

Ο επιπολασμός της ανεπάρκειας βιταμίνης D εξαρτάται από τον ορισμό που χρησιμοποιείται. Στην Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής (NHANES) 2005 έως 2006, το 41,6% των ενηλίκων συμμετεχόντων (≥20 ετών) είχαν επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D (25 [OH] D) κάτω από 20 ng / mL (50 nmol / L), συμβατό με το φάσμα ανεπάρκειας ή και έλλειψης με βάση κάποιες κατηγοριοποιήσεις βιταμίνης D[87].Οι ορισμοί της επάρκειας βιταμίνης D, της ανεπάρκειας και της ανεπάρκειας είναι μόνο κατά προσέγγιση με τις περισσότερες μελέτες να ακολουθούν τη κατηγοριοποίηση της Endocrinology society.

Με βάση τη παθοφυσιολογία που εμπλέκεται στην επαγωγή και στην καταστολή της παραγωγής της βιταμίνης D, υπάρχουν πολλά κριτήρια βάσει των οποίων καθορίζεται η συγκέντρωση 25 (OH) D στον ορό, συμπεριλαμβανομένης της μέγιστης καταστολής της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH) από τη βιταμίνη D, επαρκής νεφρική παραγωγή 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D για να εξασφαλιστεί επαρκής εντερική απορρόφηση ασβεστίου και το βέλτιστο επίπεδο για να αποφευχθεί ένα καθορισμένο κλινικό σημείο όπως το κάταγμα και ενδέχεται αυτοί οι μηχανισμοί να εμπλέκονται στην εμφάνιση ανεπάρκειας.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Συγκεκριμένα τα επίπεδα συγκέντρωση 25 (OH) D στον ορό εξαρτώνται από :

1)την καταστολή της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH)

Καθώς πέφτουν τα επίπεδα 25 (OH) D, η εντερική απορρόφηση ασβεστίου πέφτει επίσης, οδηγώντας σε μείωση του ασβεστίου στον ορό. Ως αποτέλεσμα, οι συγκεντρώσεις PTH στον ορό αυξάνονται, με αποτέλεσμα τη διέγερση της μετατροπής της 25 (OH) D σε 1,25-διυδροξυβιταμίνη D και συνεπώς τη μείωση της για τη διατήρηση της απορρόφησης ασβεστίου[87].

2) την επαρκή εντερική απορρόφηση ασβεστίου

Όταν τα επίπεδα 25 (OH) D είναι σημαντικά μειωμένα, υπάρχει ανεπαρκές υπόστρωμα για τη μετατροπή του σε 1,25-διυδροξυβιταμίνη D, ακόμη και με υψηλές συγκεντρώσεις PTH, η εντερική απορρόφηση ασβεστίου μειώνεται. Το επίπεδο 25 (OH) D στο οποίο συμβαίνει αυτό εκτιμάται ότι είναι περίπου 4,4 ng / mL (11 nmol / L) .Έτσι, συγκεντρώσεις ορού 25 (OH) D κάτω από 4,4 ng / mL (11 nmol / L) έχουν συσχετιστεί με μειωμένη απορροφητική απόδοση ασβεστίου

3) την πρόληψη κλινικών σημείων όπως κάταγμα

Η βέλτιστη συγκέντρωση 25 (OH) D μπορεί επίσης να καθοριστεί από ένα κλινικό τελικό σημείο, όπως η μείωση πιθανότητας του κατάγματος. Σε ορισμένες δοκιμές, η συμπλήρωση βιταμίνης D για την επίτευξη 25 (OH) D επιπέδων 28 έως 40 ng / mL (70 έως 99 nmol / L) μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο κατάγματος[88-90].

Οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ανεπάρκειας βιταμίνης D περιγράφονται στον επόμενο πίνακα

Πίνακας 8 που αναδεικνύει τους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ανεπάρκειας *βιταμίνης D*[90-92]

Σκούρο χρώμα
Εργασία σε εσωτερικό χώρο
Μεγάλη ηλικία
Ενδυμασία που καλύπτει μεγάλο μέρος του σώματος

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Παχυσαρκία
Μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου
Ακινησία
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
Σύνδρομα δυσαπορροφησης
Φαρμακευτική αγωγή με αλληλεπιδράσεις (αντιεπιληπτικά , κορτικοστεροειδή κλπ)
Φαρμακευτική αγωγή που οδηγεί σε δυσαπορρόφηση

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει ως αποτέλεσμα διαταραχές στο ασβέστιο, στον φωσφόρο και στον μεταβολισμό των οστών. Συγκεκριμένα, προκαλεί μείωση της αποτελεσματικότητας του εντερικού ασβεστίου και της απορρόφησης του φωσφόρου και του ασβεστίου που προσλαμβάνεται από τη διατροφή, με αποτέλεσμα την αύξηση της παραθορμόνης και της κινητοποίησης ασβεστίου από το σκελετό και αύξησης της σπατάλης φωσφόρου από τα νεφρά. Αυτή η διαδικασία προκαλεί μια γενικευμένη μείωση της οστικής πυκνότητας, με αποτέλεσμα την οστεοπενία και την οστεοπόρωση[90-92].

Ο δευτερογενής υπερπαραθυρεοειδισμός προκαλεί χαμηλό ή χαμηλό προς φυσιολογικό επίπεδο φωσφόρου στον ορό. Αυτό οδηγεί σε ανεπαρκή επίπεδα ασβεστίου-φωσφόρου και ελαττωματική κατασκευή του σκελετού. Σε μικρά παιδιά με αυτό το ελάττωμα οδηγούνται σε ραχίτιδα. Σε ενήλικες, το αποτέλεσμα είναι οστεομαλακία. Ποσοτικά προσδιορισμένη με βαθμολογίες οστικής πυκνότητας, η οστεομαλακία παρουσιάζεται συμπτωματικά με εντοπισμένους ή γενικευμένους πόνους και πόνους στα οστά και τους μύες [88-90].Όπως θα αναλυθεί και παραπάνω, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D μπορεί να επιβαρύνουν σε τομείς υγείας όπως καρκινογέννεση και ανοσολογική απόκριση κι λειτουργεία καρδιαγγειακού και μεταβολικού συστήματος[88-91].

Σε ασθενείς με φυσιολογική απορροφητική ικανότητα, για κάθε 100 μονάδες (2,5 mcg) προστιθέμενης βιταμίνης D3, οι συγκεντρώσεις στον ορό 25 (OH) D αυξάνονται κατά περίπου 0,7 έως 1,0 ng / mL (1,75 έως 2,5 nmol / L), με τις μεγαλύτερες αυξήσεις να φαίνονται σε ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα 25 (OH) D. Η αύξηση μειώνεται καθώς η συγκέντρωση 25 (OH) D αυξάνεται πάνω από 40 ng / mL (100 nmol / L). Για ασθενείς με

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

ορό 25 (OH) D <12 ng / mL (30 nmol / L), που δεν σχετίζονται συχνά με υποκαλιαιμία και οστεομαλακία, μια κοινή προσέγγιση είναι η θεραπεία με 50.000 διεθνείς μονάδες (1250 μικρογραμμάρια) βιταμίνης D2 ή D3 από το στόμα μία φορά την εβδομάδα για έξι έως οκτώ εβδομάδες και στη συνέχεια 800 διεθνείς μονάδες (20 μικρογραμμάρια) βιταμίνης D3 καθημερινά. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα αυτής της πρακτικής σε σύγκριση με την ημερήσια, εβδομαδιαία ή μηνιαία δοσολογία δεν έχει τεκμηριωθεί αυστηρά[91-92].

Σε άτομα με επίπεδα βιταμίνης D ορού 12 έως 20 ng / mL, η αρχική συμπλήρωση με 800 έως 1000 διεθνείς μονάδες (20 έως 25 μικρογραμμάρια) ημερησίως μπορεί να είναι επαρκής. Ένα επαναλαμβανόμενο επίπεδο ορού 25 (OH) D πρέπει να ληφθεί μετά από περίπου τρεις μήνες θεραπείας για να εξασφαλιστεί η απόκτηση του επιπέδου στόχου 25 (OH) D. Εάν δεν επιτευχθεί επίπεδο στόχου, ενδέχεται να απαιτούνται υψηλότερες δόσεις[91].Για άτομα με επίπεδα ορού 25 (OH) D 20 έως 30 ng / mL (50 έως 75 nmol / L), 600 έως 800 μονάδες (15 έως 20 μικρογραμμάρια) βιταμίνης D3 καθημερινά μπορεί να είναι επαρκή για τη διατήρηση των επιπέδων στον στόχο εύρος[92].

Για ασθενείς με δυσαπορρόφηση, η από του στόματος δοσολογία και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτώνται από την απορροφητική ικανότητα της βιταμίνης D του κάθε ασθενούς. Υψηλές δόσεις βιταμίνης D από 10.000 έως 50.000 διεθνείς μονάδες (250 έως 1250 μικρογραμμάρια) καθημερινά μπορεί να είναι απαραίτητες για τη θεραπεία ασθενών με γαστρεκτομή ή δυσαπορρόφηση. Οι ασθενείς που παραμένουν με ανεπάρκεια ή έλλειψη της βιταμίνης σε τέτοιες δόσεις θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με υδροξυλιωμένους μεταβολίτες της βιταμίνης D, επειδή απορροφώνται πιο εύκολα ή με έκθεση στον ήλιο[92].

Ακολουθεί πίνακας που δείχνει τις θεραπευτικές προσεγγίσεις σε ειδικές κατηγορίες ασθενών[92] :

Πίνακας 9

Κατηγορία Ασθενή	Ανάγκες βιταμίνες D
Κύηση	Σύμφωνα με την έκθεση του Ινστιτούτου Ιατρικής του 2010 (IOM) προτείνεται μια συνιστώμενη ημερήσια δόση 600 διεθνών μονάδων βιταμίνης D για όλες τις γυναίκες σε

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

	αναπαραγωγική ηλικία, συμπεριλαμβανομένης της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας .
Χρόνια νεφρική νόσος	Ασθενείς με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR)> 30 mL / min που δεν έχουν βιοχημικά στοιχεία για χρόνια νεφρική νόσο-μεταβολική οστική νόσο (π.χ. υπερπαραθυρεοειδισμός, υπερφωσφαταιμία) θα πρέπει να έχουν παρόμοια συμπλήρωση βιταμίνης D ως ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Καθώς εξελίσσεται η νεφρική ανεπάρκεια (eGFR <30 mL / min), η παραγωγή καλσιτριόλης (1,25 διϋδροξυβιταμίνη D) μπορεί να είναι χαμηλή λόγω μειωμένης σπειραματικής διήθησης, απώλειας του ενζύμου 1-άλφα-υδροξυλάσης δευτερογενώς και καταστολής της ενζυμικής δραστηριότητας δευτερογενώς από την υπερφωσφαταιμία. Έτσι προκύπτει μια τάση για υποκαλιαιμία, δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμό και οστική νόσο.
Δυσαπορρόφηση	Για ασθενείς με δυσαπορρόφηση, η από του στόματος δοσολογία και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτώνται από την απορροφητική ικανότητα της βιταμίνης D του κάθε ασθενούς. Μπορεί να είναι απαραίτητες υψηλές δόσεις βιταμίνης D 10.000 έως 50.000 διεθνών μονάδων ημερησίως (250 έως 1250 μικρογραμμάρια) για τη θεραπεία ασθενών με γαστρεκτομή ή δυσαπορρόφηση. Οι ασθενείς που παραμένουν με ανεπάρκεια ή έλλειψη της βιταμίνης σε τέτοιες δόσεις θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με υδροξυλιωμένους μεταβολίτες βιταμίνης D (π.χ. καλσιδιόλη ή καλσιτριόλη) επειδή απορροφώνται ευκολότερα ή με έκθεση στον ήλιο .
πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός	Μερικοί ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D έχουν εμφανίσει πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό που δεν αναγνωρίζεται έως ότου εξεταστεί η βιταμίνη D. Η

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

	υπερασβεστιαιμία μπορεί να μην είναι εμφανής αρχικά εάν η ανεπάρκεια βιταμίνης D δεν είναι σοβαρή. Οι συγκεντρώσεις ασβεστίου είναι φυσιολογικές ή στο άνω άκρο του φυσιολογικού εύρους και οι συγκεντρώσεις PTH είναι αυξημένες. Η αντικατάσταση της βιταμίνης D σε αυτά τα άτομα πρέπει να παρέχεται με προσοχή καθώς μπορεί να αναπτυχθεί υπερασβεστιαιμία και υπερασβεστουρία

Η περίσσεια βιταμίνης D είναι σπανιότερη από την έλλειψη. Υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες που δείχνουν ότι η βιταμίνη D είναι πιθανώς μια από τις λιγότερο τοξικές λιποδιαλυτές βιταμίνες. Οι Dudenkov et al. αξιολόγησαν περισσότερες από 20.000 μετρήσεις ορού 25(OH)D από το 2002 έως το 2011 για την εκτίμηση των δυνατοτήτων τοξικότητας της βιταμίνης D (όπως προσδιορίζεται από την παρουσία υπερασβεστιαιμίας). Παρατήρησαν 20πλάσια αύξηση στον αριθμό των άτομα με ορό 25(OH)D > 50 ng/mL (>75 nmol/L) Οι συγκεντρώσεις συσχετίστηκαν με ένα φυσιολογικό ασβέστιο ορού συγκέντρωση [93].

Οι αυξημένες συγκεντρώσεις 25(OH)D αλληλεπιδρούν άμεσα με το VDR στο έντερο αυξάνοντας περαιτέρω την εντερική πρόσληψη ασβεστίου και απορρόφηση φωσφορικών αλάτων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση ασβέστιο και φωσφόρου στον ορό με αποτέλεσμα τη δημιουργία υπερκορεσμένου προϊόντος φωσφορικού ασβεστίου, το οποίο είναι πιθανό να εναποτεθεί σε μαλακό ιστούς συμπεριλαμβανομένων των νεφρών, με αποτέλεσμα νεφρασβέστωση και σε αθηροσκληρωτική αγγειακή ασβεστοποίηση (τριτογενής υπερπαραθυρεοειδισμός). Η υπερασβεστιαιμία οδηγεί επίσης σε αγγειοσυστολή που προκαλεί υπέρταση. Η υπερασβεστιαιμία προκαλεί αρκετές άλλα μη ειδικά συμπτώματα όπως δυσκοιλιότητα, κατάθλιψη, σύγχυση, πολυουρία και πολυδιψία και καρδιακές αρρυθμίες[94].

Η πρώτη εκδήλωση σε τέτοιους ασθενείς τα υψηλά επίπεδα βιταμίνης D είναι αυξημένη απέκκριση ασβεστίου στα ούρα λόγω μείωσης της απορρόφησης ασβεστίου από νεφρικά σωληνάρια δευτερογενώς από τα χαμηλά επίπεδα PTH. Στην παρουσία

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

ελλαττωματικής νεφρικής απέκκρισης, τα νεφρά δεν μπορούν να χειρίζονται την μεγάλη ποσότητα του ασβεστίου που εισέρχεται στην κυκλοφορία από τη δίαιτα και την κινητοποίηση των οστών και ως αποτέλεσμα το ασβέστιο του ορού αρχίζει να αυξάνεται. Η μείωση της PTH προκαλεί επίσης μείωση της απέκκρισης φωσφορικών από τα νεφρά[95].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.3.5. Βιολογικές δράση της βιταμίνης D

Ορμονική δράση - Ρόλος της βιταμίνης D στην ομοιοστασία το ασβεστίου

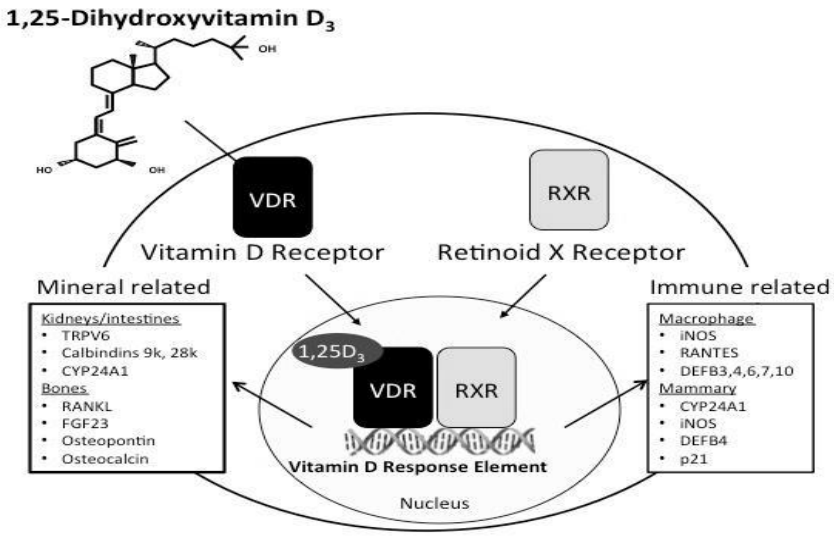
Η βιταμίνη D παίζει σημαντικό ρόλο στη εντερική απορρόφηση ασβεστίου Η κύρια λειτουργία της βιταμίνης D είναι η βελτιστοποίηση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου και του φωσφόρου για τον σωστό σχηματισμό της θεμέλιας ουσίας των οστών. Το ασβέστιο μεταφέρεται διαμέσου του εντέρου μέσω παρακυτταρικής ή διακυτταρικής οδού. Η παρακυτταρική οδός είναι κατά κύριο λόγο μια παθητική διαδικασία, ενώ η διακυτταρική διαδικασία ρυθμίζεται σε μεγάλο βαθμό από το $1,25(OH)_2D$. Αρκετές πρωτεΐνες μεταφοράς ασβεστίου που εξαρτώνται από τη βιταμίνη D ρυθμίζουν την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου. Το κανάλι κατιόντων δυναμικού παροδικού υποδοχέα, υποοικογένειας V, μέλος 6 (TRPV6) είναι ένας δίαυλος ασβεστίου που βρίσκεται στην επιφάνεια του αυλού του εντεροκυττάρου. Αυτό το κανάλι διευκολύνει την είσοδο του ασβεστίου στα εντεροκύτταρα. Το TRPV6 ρυθμίζεται σε μεγάλο βαθμό από το 1,25(OH)2D και εκφράζεται περισσότερο στο δωδεκαδάκτυλο σε σύγκριση με τη νήστιδα και τον ειλεό. Η καλβιδίνη 9k είναι μια πρωτεΐνη μεταφοράς ασβεστίου που μεταφέρει το ασβέστιο από την επιφάνεια του αυλού στη βασική επιφάνεια του εντεροκυττάρου. Τέλος, δύο επιπλέον ρυθμιζόμενες από τη βιταμίνη D πρωτεΐνες ανταλλαγής κατιόντων, οι PMCA1b (Ca^{2+}-ATPase της πλασματικής μεμβράνης) και NCX1(εναλλάκτης $Na(+)/Ca^{2+}$ της πλασματικής μεμβράνης), υπάρχουν στη βασική επιφάνεια του εντεροκυττάρου για την εξώθηση του ασβεστίου στην κυκλοφορία. Τα βέλτιστα επίπεδα βιταμίνης D είναι απαραίτητα για την αύξηση της αποτελεσματικότητας της απορρόφησης του ασβεστίου. Χωρίς επαρκή βιταμίνη D, το σώμα απορροφά όχι περισσότερο από 10% έως 15% του διατροφικού ασβεστίου. Σε κατάσταση επαρκούς βιταμίνης D, η εντερική απορρόφηση ασβεστίου αυξάνεται σε 30% έως 40%[96].

Η VDR είναι μια πρωτεΐνη που περιέχει δάχτυλιο ψευδαργύρου και ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων της πυρηνικής ορμόνης. Η βιταμίνη ως συνδέτης προκαλεί διαμορφωτικές αλλαγές στο VDR που προάγουν τον ετεροδιμερισμό του υποδοχέα με τον υποδοχέα ρετινοειδούς Χ (RXR). Μετά την ενεργοποίηση του συνδέτη, το σύμπλεγμα ορίζει τη μεταγραφική δραστηριότητα πολλών γονιδίων. Αυτή η δράση της βιταμίνης D3 παρέχεται από την ορμονική της επίδραση στην ομοιόσταση του ασβεστίου και στη

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

ρύθμιση με τη μεσολάβηση VDR του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της απόπτωσης διαφόρων τύπων κυττάρων που εμπλέκονται στην οστεογένεση (οστεοβλάστες, οστεοκλάστες, οστεοκύτταρα, ανοσοεπαρκή κύτταρα). [97].

Η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D ενισχύει τη νεφρική επαναρρόφηση του ασβεστίου μέσω της διέγερσης της έκφρασης σχεδόν όλων των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη μεταφορά ασβεστίου στον άπω νεφρώνα .Ποντίκια που δεν έχουν έκφραση του CYP27B1 παρουσιάζουν μειωμένη νεφρική επιθηλιακή έκφραση mRNA και πρωτεΐνης των TRPV5, μορφών καλβινδίνης και του NCX1, ο οποίος είναι ο βασικός εναλλάκτης $Na\text{-}Ca^{2+}$ που είναι υπεύθυνος για τη μεταφορά του επαναρροφημένου ασβεστίου από το κύτταρο στο χώρο του αίματος [97].

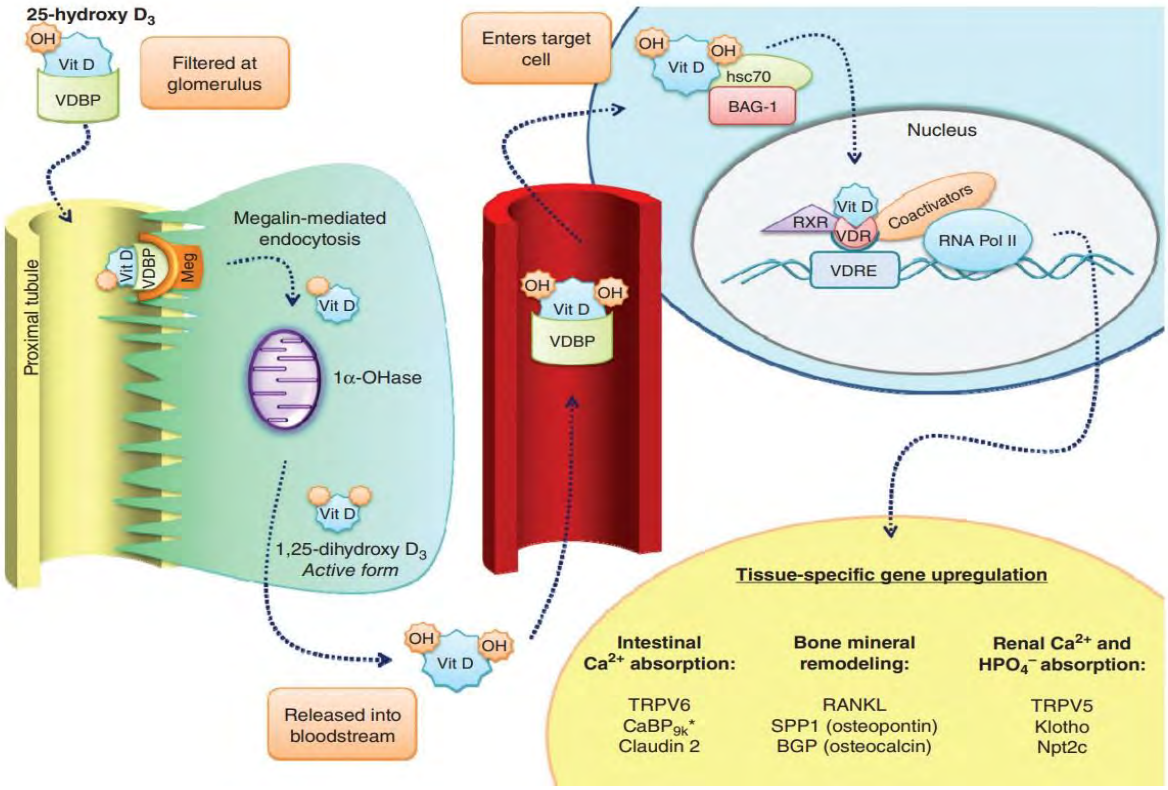


Εικόνα 18 από Corwin D. Nelson (2014) που δείχνει τη ρύθμιση γονιδίων απο το σύμπλεγμα βιταμίνης D, VDR και RXR

Η 25-υδροξυβιταμίνη D που είναι δεσμευμένη στο DBP φιλτράρεται, μετά συνδέεται με το αντίστοιχο σύμπλεγμα και ενδοκυτταρώνεται στο εγγύς νεφρικό σωληνάριο όπου υφίσταται 1-α υδροξυλίωση. Ακολούθως, η ενεργοποιημένη βιταμίνη D συνδεδεμένη με συμπαράγοντες εισέρχεται στον πυρήνα και αλληλεπιδρά με το VDR σε συνδεση με το

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

RXR. Αυτό το σύμπλεγμα αλληλεπιδρά με συγκεκριμένες γονιδιωματικές περιοχές συμπεριλαμβανομένων το VDRE για να επηρεάσει τη γονιδιακή μεταγραφή, όπως φαίνεται στην εικόνα. Το αποτέλεσμα είναι τα αποτελέσματα που περιεγράφηκαν πιο πάνω σε οστά, νεφρό και έντερο ανάλογα με το κύτταρο στόχο[97].



Εικόνα 19 από το Khundmiri SJ et al. 2017 που δείχνει το -ταξίδι - της βιταμίνης D από το έντερο στο κύτταρο στόχο.

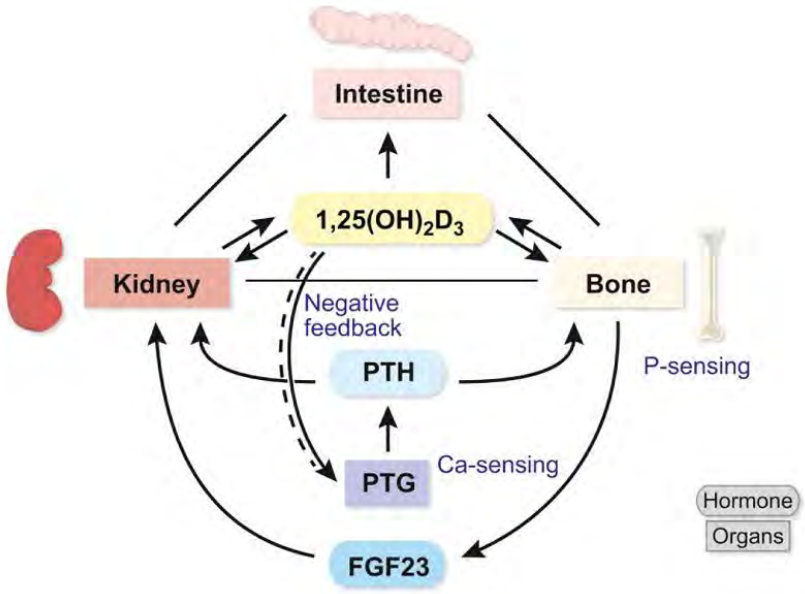
Πέρα από τη άμεση δράση σε νεφρό, οστό και έντερο , η βιταμίνη D επηρεάζει και τη παραγωγή άλλων ορμονών, όπως η παραθορμόνη. Τα κύτταρα του παραθυρεοειδούς αδένα εκφράζουν το υποδοχέα για τη βιταμίνη D (VDR). Η διέγερση του VDR σε αυτόν τον ιστό μειώνει τη σύνθεση και έκκριση της παραθορμόνης, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των παραθυροειδών αδένων και αυξάνει την έκφραση του αισθητήριου υποδοχέα ασβεστίου. Αυτές οι λειτουργίες συμβάλλουν στη μείωση της κυκλοφορούσας PTH. Και οι PTH και η FGF-23 είναι ορμόνες που ρυθμίζουν την ομοιόσταση των φωσφορικών με επακόλουθη αναστολή της απορρόφησης φωσφορικών

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

από τα έντερα και την επαναρρόφηση στους νεφρούς μέσω της μείωσης της έκφρασης της μεμβράνης των συμμεταφορέων νατρίου-φωσφορικού νατρίου. Η PTH αυξάνει τη δραστηριότητα της 1α-υδροξυλάσης, την επακόλουθη παραγωγή ενεργής βιταμίνης D και της απορρόφησης του ασβεστίου από το έντερο, ενώ η FGF23 μειώνει τη δραστηριότητα της 1α υδροξυλάσης και της ενεργής βιταμίνης D μειώνοντας έτσι την απορρόφηση του ασβεστίου.Τα υψηλά επίπεδα φωσφόρου στον ορό αυξάνει τη σύνθεση του FGF23 και μειώνει το ασβέστιο ορού, το οποίο θα πυροδοτήσει τη σύνθεση της PTH ενώ η PTH αυξάνει την επαναρρόφηση του ασβεστίου και έμμεσα αυξάνει τη σύνθεση FGF23. Και οι δύο αυτοί μηχανισμοί θα γίνουν τελικά έχει ως αποτέλεσμα την ασθένεια των οστών[98,99].

Η σχέση βιταμίνης D per os και πτώσης της παραθορμόνης έχει μελετηθεί αρκετά. Μια μετα-ανάλυση ανέδειξε ότι οι παχύσαρκοι πληθυσμοί μπορεί να ανταποκριθούν σε 1000 IU συμπληρωμάτων βιταμίνης D για την καταστολή της PTH. Απέδειξε επίσης ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D από μόνη της μπορεί να καταστείλει σημαντικά την PTH, ενώ αυξάνει την 25(OH)D. Η μετανάλυση έδειξε επίσης ότι χαμηλότερες δόσεις βιταμίνης D μαζί με ασβέστιο μπορούν επίσης να καταστείλουν σημαντικά την PTH[98]. Σε μια άλλη μετανάλυση, οι Moslehi et al. για την εξέταση των συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D ανέφεραν την καταστολή της PTH (σε -8,0 pg/mL) με τη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D και μια σημαντική καταστολή της PTH (-22,48 pg/mL) σε υπέρβαρους και παχύσαρκους συμμετέχοντες με συμπλήρωμα ασβεστίου 600–1200 mg/ημέρα για 12 μήνες[99].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Εικόνα 20 από Khundmiri SJ et al. 2017 που περιγράφει την αλληλεπίδραση βιταμίνης D, παραθορμόνης και FGF23.

Ανοσολογική ρύθμιση και ανοσορυθμιστική δράση της βιταμίνης D

Όσον αφορά την φυσική ανοσολογική απόκριση, η ενεργοποίηση των μονοκυττάρων παρουσία ερεθισμάτων, έχει ως αποτέλεσμα τη μεταγραφική επαγωγή της έκφρασης του υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) και της 1α-υδροξυλάσης. Η κυκλοφορούσα 25-υδροξυβιταμίνη D [25(OH)D] συνδεδεμένη με την πρωτεΐνη που δεσμεύει τη βιταμίνη D ορού (DBP) και εισέρχεται στα μονοκύτταρα στην ελεύθερη μορφή της και μετατρέπεται σε ενεργή 1,25-διυδροξυβιταμίνη D [$1,25(OH)_2D$] με μιτοχονδριακή 1α-υδροξυλάση, και στη συνέχεια συνδέεται με τον υποδοχέα VDR. Το $1,25(OH)_2D$ που είναι δεσμευμένο στο VDR μπορεί στη συνέχεια να δράσει ως μεταγραφικός παράγοντας, οδηγώντας στην επαγωγή της καθελιδίνης και της β-ντεφενσίνης προάγοντας την αυτοφαγία με το σχηματισμό αυτοφαγοσωμάτων καθώς και την ενεργοποίηση της οδού NF-kB [100].

Όσον αφορά την επίκτητη ανοσία, τα δενδριτικά κύτταρα (DCs) που εκφράζουν 1α-υδροξυλάση και ο υποδοχέας βιταμίνης D (VDR) μπορούν να χρησιμοποιήσουν την κυκλοφορούσα 25-υδροξυβιταμίνη D [25(OH)D] για ενδοκρινικές αποκρίσεις μέσω εντοπισμένης μετατροπής σε ενεργό 1,25-διυδροξυβιταμίνη D [$1,25(OH)_2D$]. Σε αυτά τα κύτταρα, η σύνθεση της $1,25(OH)_2D$ αναστέλλει την ωρίμανση των δενδριτικών

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

κυττάρων, ρυθμίζοντας έτσι τη λειτουργία των βοηθητικών κυττάρων Τ (Th). Υπό κανονικές συνθήκες, η βιταμίνη D αυξάνει τις Th2 κυτοκίνες (και τις κυτοκίνες όπως η IL-10) και την αποτελεσματικότητα των ρυθμιστικών Τ (Treg) λεμφοκυττάρων. Η βιταμίνη D αναστέλλει την ανάπτυξη των κυττάρων Th1, τα οποία σχετίζονται με την κυτταρική ανοσολογική απόκριση. Επιπλέον, η βιταμίνη D προάγει τα κύτταρα Th2 που σχετίζονται με την χυμική (αντισώματα) ανοσία. Έτσι, η βιταμίνη D προάγει τη μετατόπιση των Τ κυττάρων από τη λειτουργία Th1 σε Th2[100]. Η βιταμίνη D αναστέλλει επίσης την ανάπτυξη των κυττάρων Th17, τα οποία διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στην καταπολέμηση ορισμένων παθογόνων και συνδέονται με βλάβη των ιστών και φλεγμονές. Η τέταρτη ομάδα CD4+ Τ κυττάρων, τα κύτταρα Treg, ασκεί κατασταλτικές αποκρίσεις λειτουργίας στη βιταμίνη D[100].

Τέλος η καλσιτριόλη αναστέλλει το μονοπάτι της προσταγλανδίνης (PG) που εμπλέκεται στις προφλεγμονώδεις αποκρίσεις μέσω της αναστολής της έκφρασης της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) και των υποδοχέων PG. Δεύτερον, η βιταμίνη D μπορεί να καταστείλει το προφλεγμονώδες μονοπάτι σηματοδότησης που προκαλείται από το p38 MAPK[101,102]. Τρίτον, η καλσιτριόλη μπορεί επίσης να αναστείλει το μονοπάτι σηματοδότησης του πυρηνικού παράγοντα κάπα Β (NF-κΒ) μέσω αρκετών μηχανισμών[101]. Τέταρτον, η βιταμίνη D μπορεί να ρυθμίσει την αλληλεπίδραση μεταξύ του ανοσοποιητικού και των καρκινικών κυττάρων για την καταστολή της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών. Τα παραπάνω σημεία που καθορίζει η βιταμίνη παίζουν ρόλο και έχουν μελετηθεί στα πλαίσια της χρόνιας φλεγμονής - καρκινογέννησης [103].

Η βιταμίνη D μπορεί να μειώσει τη δραστηριότητα της αυτοάνοσης νόσου και παίζει σημαντικό ρόλο στην ισορροπία του εγγενούς και προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος. Επομένως, η βιταμίνη D είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας του ανοσοποιητικού[101-103].

Αντιοξειδωτική δράση

Η αντιοξειδωτική δράση της βιταμίνης D συζητείται στο κεφάλαιο 4.6

Αντικαρκινική δράση

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

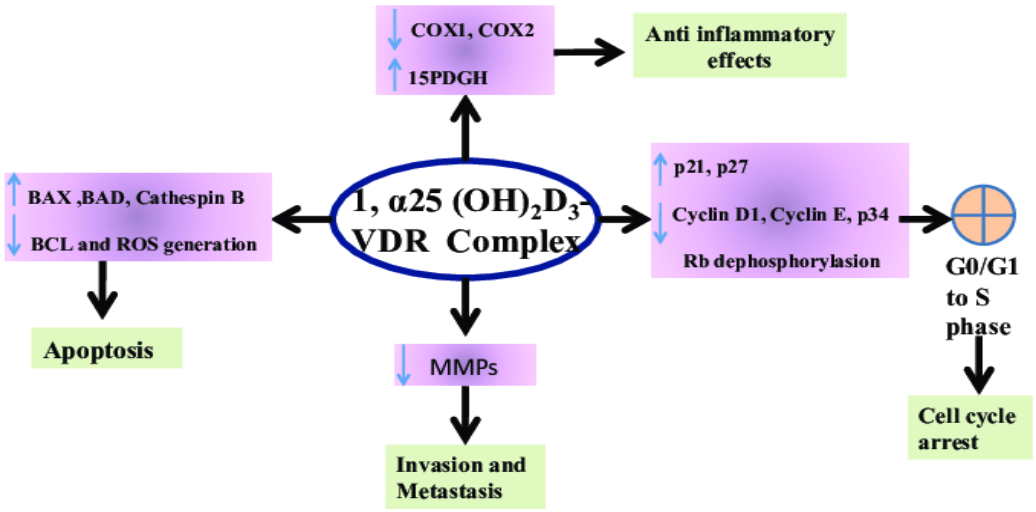
Η έναρξη του όγκου είναι μια διαδικασία που εισάγει μη αναστρέψιμες γενετικές μεταλλάξεις σε φυσιολογικά κύτταρα, προκαλώντας κατά συνέπεια μετασχηματισμό. Ένα σύνολο δεδομένων υποστηρίζει ότι η βιταμίνη D διαδραματίζει βασικό ρόλο στην πρόληψη του σταδίου έναρξης ασκώντας αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές άμυνες και διεργασίες αποκατάστασης βλαβών στο DNA. Οι συγκεκριμένες δράσεις περιγράφηκαν αναλυτικά πιο πάνω. Τόσο στα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη όσο και στα καρκινικά κύτταρα του προστάτη, η καλσιτριόλη αναστέλλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-6 επάγοντας την έκφραση της MAPK φωσφατάσης-5 (MKP-5), η οποία εμποδίζει τη φωσφορυλίωση και την ενεργοποίηση της p38 MAPK[104].

Ακόμη και σε κύτταρα με καθιερωμένες γενετικές μεταλλάξεις κατά το στάδιο έναρξης, η βιταμίνη D εξακολουθεί να προκαλεί αντικαρκινικές ιδιότητες μπλοκάροντας το στάδιο προώθησης του όγκου μέσω της αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της επαγωγής της διαφοροποίησης των κυττάρων και του κυτταρικού θανάτου. Η βιταμίνη D αναστέλλει τον κυτταρικό κύκλο προκαλώντας διακοπή του στη μετάβαση στο G0-G1. Σε πολλές κυτταρικές σειρές, η 1,25 $(OH)_2D3$ επάγει την έκφραση αναστολέων κινάσης που εξαρτώνται από κυκλίνη που μεσολαβούν στον κυτταρικό κύκλο. Οι ενώσεις της βιταμίνης D αναφέρεται επίσης ότι μεταβάλλουν άλλες πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο, ενώ η καλσιτριόλη έχει βρεθεί ότι μειώνει τα επίπεδα της κυκλίνης D1 και της κυκλίνης D3 στην κυτταρική σειρά του καρκίνου του μαστού και την έκφραση της κυκλίνης E στην κυτταρική σειρά οστεοσαρκώματος που με τη σειρά του, προκάλεσε αναστολή της δραστηριότητας CDK και υποφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος[105]. Η απόπτωση που προκαλείται από τη βιταμίνη D διαμεσολαβείται κυρίως από τη κατασταλτική ρύθμιση των αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών Bcl-2 και Bcl-XL, όσο και από την ανοδική ρύθμιση των προ-αποπτωτικών πρωτεϊνών Bax, Bak και Bad95[106]. Επιπλέον, η βιταμίνη D μπορεί επίσης να ξεκινήσει αποπτωτικά συμβάντα στρατολογώντας αποπτωτικούς τελεστές που εξαρτώνται από το Ca^2+[106].

Η αυτοφαγία είναι μια καταβολική διαδικασία που παίζει κρίσιμο ρόλο τόσο στην κυτταρική επιβίωση όσο και στον κυτταρικό θάνατο ανεξάρτητο από την απόπτωση. Είναι ενδιαφέρον ότι τα συσσωρευμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η βιταμίνη D μπορεί να

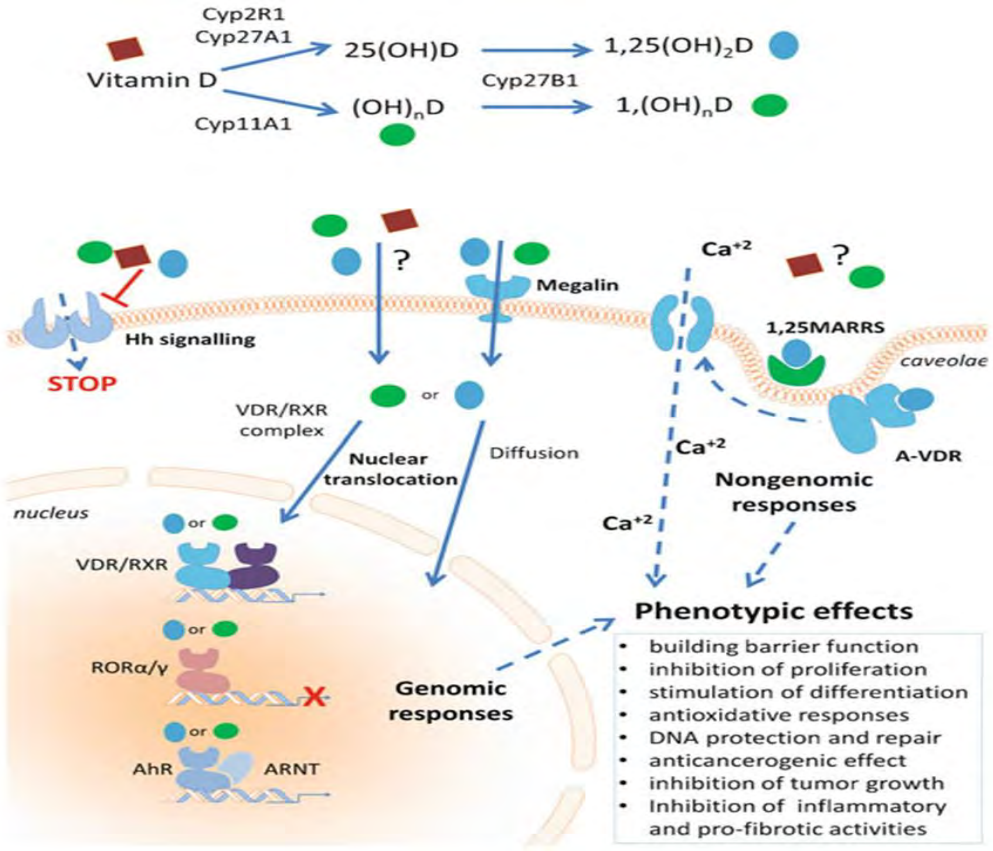
Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

αλλάξει τον τρόπο αυτοφαγίας από την επιβίωση των κυττάρων στον κυτταρικό θάνατο στα καρκινικά κύτταρα. Η βιταμίνη D αποδείχθηκε ότι προκαλεί κυτταροτοξική ή κυτταροστατική αυτοφαγία[108].



Εικόνα 21 από Patel, J.B 2022 που δείχνει τον ρόλο της βιταμίνης D στην απόπτωση(ρύθμιση και έκφραση γονιδίων που τα προϊόντα τους έχουν να κάνουν με την απόπτωση), τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, τη φλεγμονή, την εισβολή και τη μετάσταση(μέσω καταστολής παραγωγής μεταλλοπρωτεασών)[107]

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Εικόνα 22 από Slominski, A.T et al.2019 που δείχνει το συνδυασμό των αντικαρκινικών δράσεων των μεταβολιτών της βιταμίνης D[109]

Βιταμίνη D και καρκίνος δέρματος

Ο ρόλος της βιταμίνης D στη δερματική καρκινογένεση σχετίζεται πιθανότατα με τις επιδράσεις της στη ρύθμιση της ανάπτυξης, του κυτταρικού θανάτου, της αγγειογένεσης και της κυτταρικής διαφοροποίησης. Ο υποδοχέας της βιταμίνης D (VDR) κωδικοποιείται από ένα γονίδιο που βρίσκεται στη χρωμοσωμική περιοχή 12q13, έχει παραλλαγές που πιστεύεται ότι αλλάζουν τη λειτουργία του και θεωρείται όλο και περισσότερο πως δρα κατασταλτικά ενάντια στη ανάπτυξη όγκου στο δέρμα (με προστατευτικές δράσεις έναντι της υπεριώδους ακτινοβολίας που επάγει το σχηματισμό επιδερμικού καρκίνου) .

Οι πλειονότητα των μελετών δείχτουν μια αύξηση των επιπέδων βιταμίνης D σε ασθενείς με καρκίνο δέρματος λόγω τη έντονης ηλιοέκθεσης. Κάτι τέτοιο είχε οδηγήσε πολλές μελέτες να “ υποψιαστούν “ τη βιταμίνη D για καρκινοεπαγώμενη δράση.Η μετανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε πως τα υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D3 στον

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

ορό φαίνεται να σχετίζονται με το μη μελανοκυτταρικό καρκίνο δέρματος (NMSC), με γραμμική δόση-απόκριση, και αυτό πιθανώς σχετίζεται με τη διπλή επίδραση της UVB, η οποία επιτρέπει τη σύνθεση της βιταμίνης D, αλλά, με τη σειρά της, δημιουργεί βλάβη στο DNA και τελικά προκαλεί καρκίνο του δέρματος[110]. Παρόλαυτα όλες οι αναλύσεις καταλύγουν πως η ηλιακή ακτινοβολία που τελικά θα οδηγήσει σε φωτοκαρκινογέννεση είναι η πραγματική αιτιολογία του καρκίνου και λόγω της άρρηκτης σχέσης ακτινοβολίας και βιταμίνης D συγχέει τα αποτελέσματα.

Οι μελέτες που βρίσκουν ανάστροφη δράση της βιταμίνης D και του κινδύνου για μη μελανοκυτταρικό καρκίνο δέρματος: Μια πολωνική μελέτη σε ασθενείς με BCC αξιολόγησε τους πολυμορφισμούς των υποδοχέων της βιταμίνης D έδειξε ότι το επίπεδο της βιταμίνης D είναι σημαντικά χαμηλότερο από την τιμή των μαρτύρων [111].Μια μελέτη σε Ρουμάνους που στόχευε στον χαρακτηρισμό της συμπεριφοράς που σχετίζεται με τον ήλιο και της κατάστασης της βιταμίνης D σε 52 ασθενείς με BCC και 59 μάρτυρες επίσης ανέδειξε χαμηλότερα του προσδοκώμενου επίπεδα βιταμίνης D. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι τα άτομα με NMSC μπορεί να έχουν χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D λόγω συμπεριφορών αποφυγής του ήλιου μετά τη διάγνωσή τους με NMSC[112].Σε άλλη μελέτη, τα υψηλότερα επίπεδα 25(OH)D στον ορό σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο NMSC σε ηλικιωμένους Καυκάσιους άνδρες. Τα αποτελέσματά ανέδειξαν ότι τα άτομα με 25(OH)D >32 ng/ml φαίνεται να έχουν 40% χαμηλότερο κίνδυνο NMSC και ίσως η αύξηση των επιπέδων 25(OH)D μπορεί να είναι προστατευτική[113]. Η ίδια ομάδα ανέδειξε πως η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε σχετικά χαμηλή δόση συν ασβέστιο σε μετεμμυνοπαυσιακές γυναίκες δεν μείωσε τη συνολική συχνότητα εμφάνισης NMSC ή μελανώματος. Εργαστηριακές μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι η βιταμίνη D μπορεί να είναι προστατευτική καθώς η 1,25(OH)D_2 αναστέλλει τις κυτταρικές σειρές SCC από ποντίκια, στις οποίες έχει διαγραφεί ο υποδοχέα βιταμίνης D και εμφανίζουν όγκους SCC και BCC [114]. Άλλη μελέτη περιλάμβανε 109 ασθενείς με διάγνωση βασικοκυτταρικού καρκινώματος (BCC) και/ή ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (SCC) κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού και του χειμώνα του 2015 στο Ακαδημαϊκό Νοσοκομείο Tygerberg στο Κέιπ Τάουν της Νότιας Αφρικής με αποτέλεσμα να είναι ότι το 49,5% των ασθενών με NMSC είχαν έλλειψη βιταμίνης D και το 41,3% είχε ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D [115].Σε άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2019 διερεύνησε τη σχέση μεταξύ της ανεπάρκειας 25-

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

ΟΗ βιταμίνης D και BCC. Συνολικά 496 ασθενείς εγγράφηκαν στη μελέτη που διεξήχθη σε τρία στάδια και παρακολουθήθηκαν για 24 έως 36 μήνες. Στο τρίτο στάδιο, χορηγήθηκαν 50.000 IU από του στόματος βιταμίνης D3 την εβδομάδα για έξι εβδομάδες ως δόση εφόδου, συνολικά 300.000 IU, σε ασθενείς που διαγνώστηκαν με BCC. Οι μελετητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει μια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ τόσο του πρωτογενούς όσο και του υποτροπιάζοντος BCC και των χαμηλών επιπέδων 25-ΟΗ βιταμίνης D3 στον ορό. Επιπλέον, η χορήγηση ασθενών με BCC σε θεραπεία υποκατάστασης βιταμίνης D3 μείωσε την υποτροπή. Ως αποτέλεσμα, αυτή η μελέτη πρότεινε τη διατήρηση ενός επιπέδου >25 ng/mL 25-ΟΗ βιταμίνης D3 σε όσους έχουν διαγνωστεί με BCC, καθώς αυτό το επίπεδο στον ορό μπορεί να μειώσει σημαντικά την υποτροπή. Και λόγω της βλαπτικής επίδρασης της UVB, οι ασθενείς συμβουλεύτηκαν να αποφεύγουν το φως του ήλιου το μεσημέρι και να αποφεύγουν την έκθεση των επικίνδυνων δερματικών περιοχών που είχαν επηρεαστεί προηγουμένως, αλλά μπορεί να εκθέσουν άλλες περιοχές χωρίς BCC κατά τη διάρκεια του φωτός της ημέρας για 10-15 λεπτά ή να εξετάσουν το ενδεχόμενο λήψης βιταμίνης D3 συμπληρώματα για τη διατήρηση των 25 ng/mL της βιταμίνης D [116].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.4. Οξειδωτικό στρες

4.4.1. Περιγραφή βασικών μηχανισμών οξειδωτικού στρες

Το οξειδωτικό στρες αποτελεί μια παγκόσμια και δημοφιλή έννοια η οποία πρωτοεμφανίστηκε το 1985 και προσέλκυσε μεγάλο ενδιαφέρον καθώς και έντονη κριτική. Μια σύντομη αναζήτηση στο Pubmed της έννοιας <οξειδωτικό στρες > θα αποδώσει στα 288,551 αποτελέσματα , από τα οποία τα 67,658 προέρχονται από έρευνες των τελευταίων δυο ετών.

Η βασική έννοια του οξειδωτικού στρες το 1985 αποτελούσε «τη διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ προ-οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών παραγόντων υπέρ των πρώτων». Οι οξειδωτικές βλάβες στα κύτταρα και στα όργανα ήταν στο επίκεντρο εκείνη την εποχή [117].Η έρευνα, στη συνέχεια επικεντρώθηκε στη μελέτη των οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών ενζύμων και ενώσεων μικρής μοριακής μάζας, οδηγώντας στην κατανόηση της ρύθμισης της οξειδοαναγωγής διαδικασίας. Ως αποτέλεσμα, το οξειδωτικού στρες ορίστηκε ως «μια ανισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών παραγόντων υπέρ των οξειδωτικών, οδηγώντας σε διακοπή της σηματοδότησης και του ελέγχου οξειδοαναγωγής και/ή μοριακή βλάβη» [118].

Εξ ορισμού ,προκύπτει ότι το οξειδωτικό στρες μπορεί να ταξινομηθεί ανάλογα με την ένταση του, από φυσιολογικά επίπεδα οξειδωτικού στρες (eustress) έως τοξικά επίπεδα που μπορεί να επιβαρύνουν ή και να καταστρέψουν βιομόρια (distress) [119].Η μεγάλη ποικιλία των οξειδωτικών παραγόντων με την αντίστοιχα μεγάλη ποικιλία τους από την άποψη της χημικής και βιολογικής αντιδραστικότητας οδηγεί σε μια σειρά από υπο-μορφές οξειδωτικού στρες όπως υπεροξικό, υποξικό ,φωτοεπαγόμενο οξειδωτικό στρες κτλ.[119]

Ανεξαρτήτου είδους, η βασική ιδέα είναι ότι, σε ένα ανοιχτά μεταβολικό περιβάλλον, διατηρείται μια ισορροπία οξειδοαναγωγής σε σταθερή κατάσταση σε ένα δεδομένο σημείο ρύθμισης, η οποία παρέχει ένα βασικό τόνο οξειδοαναγωγής. Μια απόκλιση από την ισορροπία οξειδοαναγωγής σε σταθερή κατάσταση θεωρείται στρες[119].

Η έννοια της ισορροπίας προοξειδωτικού-αντιοξειδωτικού είναι κεντρική για την κατανόηση της έννοιας του οξειδωτικού στρες. Πρώτον, τονίζει ότι η διαταραχή μπορεί να

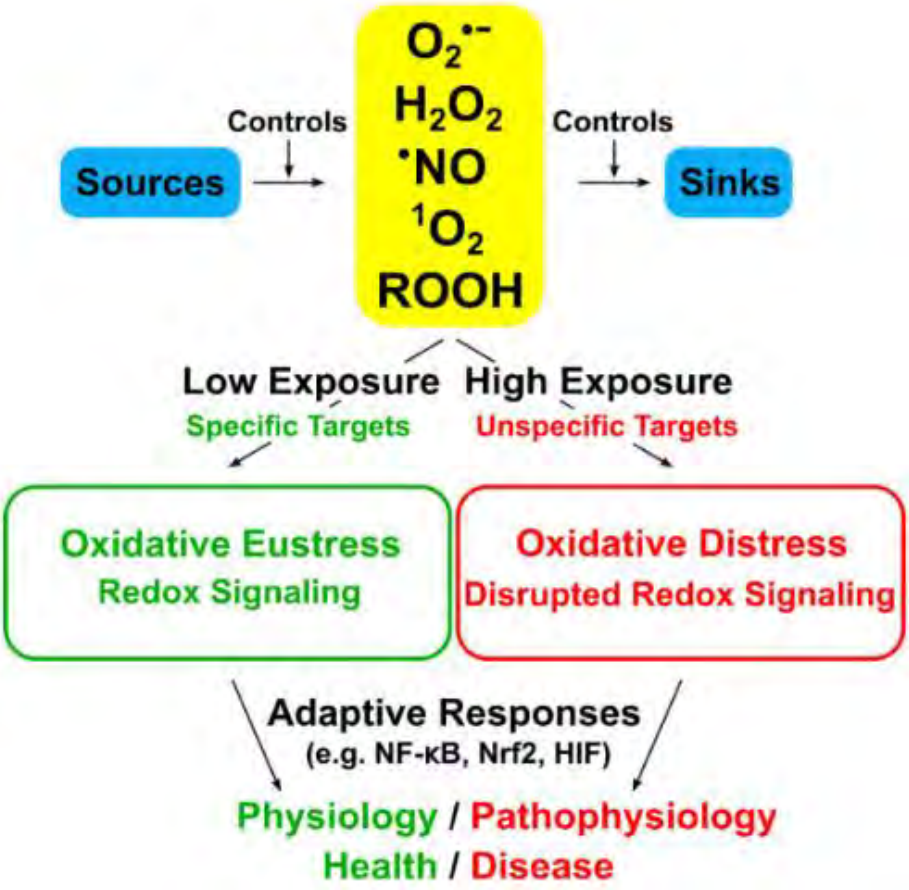
Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

προκληθεί από αλλαγές εκατέρωθεν της ισορροπίας, όπως ασυνήθιστα υψηλή παραγωγή ή ελλείψεις στην αντιοξειδωτική άμυνα. Δεύτερον, αναδεικνύει τις ομοιοστατικές συγκεντρώσεις των δραστικών μορφών οξυγόνου(ROS, Reactive Oxygen Species)[120].

Τα δραστικά είδη οξυγόνου (ROS) είναι υποπροϊόντα του αερόβιου μεταβολισμού. Τα ROS περιλαμβάνουν το ανιόν υπεροξειδίου (O^{2-}), το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) και τις ρίζες υδροξυλίου ($OH\cdot$), οι οποίες έχουν όλες εγγενείς χημικές ιδιότητες που προσδίδουν αντιδραστικότητα σε διαφορετικούς βιολογικούς στόχους. Τα ROS συνδέονται συχνά με την έννοια του οξειδωτικού στρες προκαλώντας παθολογία καταστρέφοντας τα λιπίδια, τις πρωτεΐνες και το DNA. Αν και τα ROS ήρθαν για πρώτη φορά στην προσοχή των βιολόγων ως δυνητικά επιβλαβή υποπροϊόντα του αερόβιου μεταβολισμού, τώρα αναγνωρίζεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο ως δευτερεύοντες αγγελιοφόροι σε πολλές ενδοκυτταρικές οδούς σηματοδότησης ενώ αποτελούν μηχανισμός μεταγωγής σήματος για να επιτραπεί η προσαρμογή στις αλλαγές στα περιβαλλοντικά θρεπτικά συστατικά και στο οξειδωτικό περιβάλλον[121].

Τέλος, η έννοια της ισορροπίας εφιστά την προσοχή στο γεγονός ότι θα υπάρξει διαβαθμισμένη απόκριση στο οξειδωτικό στρες. Ως εκ τούτου, μικρές διαταραχές στην ισορροπία είναι πιθανό να οδηγήσουν σε ομοιοστατικές προσαρμογές ως απόκριση σε αλλαγές στο άμεσο περιβάλλον, ενώ πιο σημαντικές διαταραχές μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπανόρθωτη βλάβη και κυτταρικό θάνατο[122].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

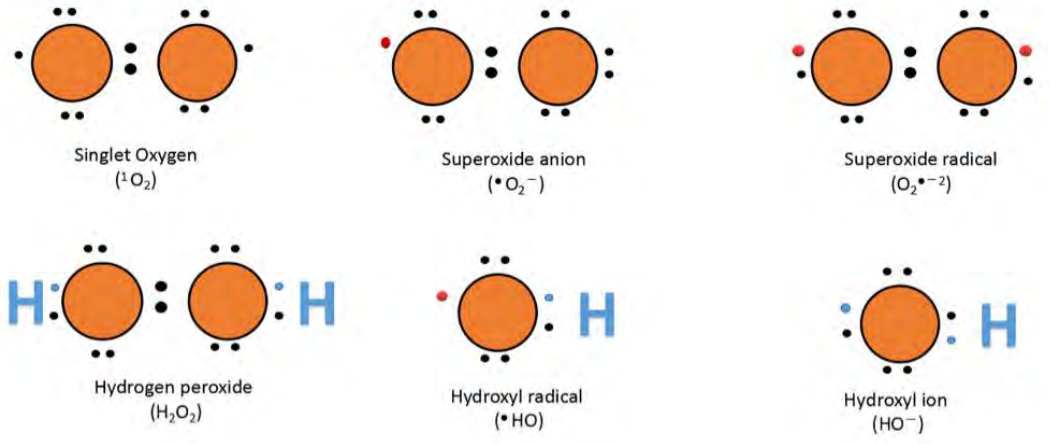


Εικόνα 23 από Sies et al. 2009 που παρουσιάζει το οξειδωτικό στρες και τη σχέση του με τη σηματοδότηση οξειδοαναγωγής. Η φυσιολογική (χαμηλή) έκθεση σε οξειδωτικά αντιστοιχεί σε συγκεκριμένους (υψηλής αντίδρασης) στόχους, ενώ η υψηλή έκθεση αντιστοιχεί σε μη συγκεκριμένους στόχους. Οι προσαρμοστικές απαντήσεις τείνουν να εξουδετερώνουν αυτή τη έκθεση. Περαιτέρω οξειδωτικά προιόντα παράγονται σε δευτερογενείς αντιδράσεις.

Ο όρος «αντιδραστικά είδη οξυγόνου» χρησιμοποιείται τόσο για τις ελεύθερες ρίζες όσο και για τα μη ριζικά ενδιάμεσα τους. Πρόκειται για ένας τύπος ασταθούς μορίου που περιέχει οξυγόνο και που αντιδρά εύκολα με άλλα μόρια σε ένα κύτταρο. Η συσσώρευση ενεργών ειδών οξυγόνου στα κύτταρα μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο DNA, το RNA και τις πρωτεΐνες και μπορεί να προκαλέσει κυτταρικό θάνατο[121].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Οι ελεύθερες ρίζες ορίζονται ως είδη που περιέχουν ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια και είναι αυτό το ατελές ηλεκτρονιακό κέλυφος που προσδίδει υψηλή αντιδραστικότητα. Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να δημιουργηθούν από πολλά στοιχεία, αλλά στα βιολογικά συστήματα είναι εκείνα που περιλαμβάνουν οξυγόνο και άζωτο που είναι τα πιο σημαντικά.



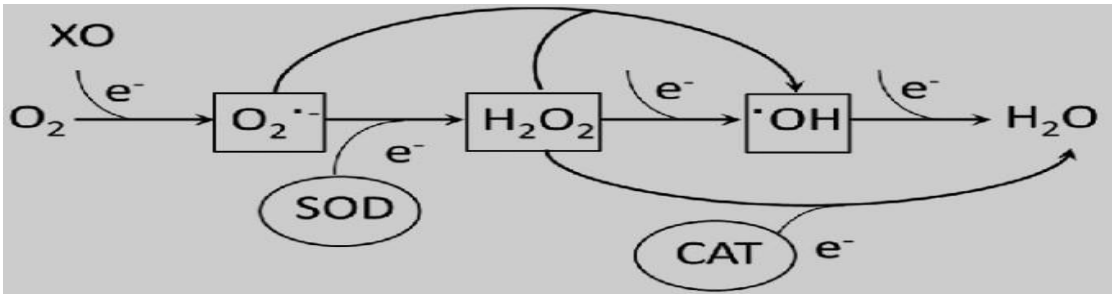
Εικόνα 24 από Mohammad Aqa Mohammadi et al.2021 που δείχνει τη δομή Lewis ορισμένων από τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η πιο κοινή ελεύθερη ρίζα οξυγόνου είναι το ανιόν υπεροξειδίου (O2•−) και τα μιτοχόνδρια θεωρούνται η κύρια πηγή. Η μεταφορά ηλεκτρονίων κατά μήκος των ενζύμων της αναπνευστικής αλυσίδας δεν είναι απολύτως αποτελεσματική και η διαρροή ηλεκτρονίων στην στο μοριακό οξυγόνο, ιδιαίτερα από τα σύμπλοκα I και III, έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό O2•−. Ο ρυθμός σχηματισμού καθορίζεται από τον αριθμό των ηλεκτρονίων που υπάρχουν στην αλυσίδα και έτσι αυξάνεται υπό συνθήκες υπεροξίας και αυξημένης γλυκόζης, όπως στον διαβήτη. Παραδόξως, αυξάνεται επίσης υπό συνθήκες υποξίας, όταν η μειωμένη διαθεσιμότητα οξυγόνου λειτουργεί ως τελικός δέκτης ηλεκτρονίων για σύμπλοκα.

Άλλες πηγές υπεροξειδίου υπό φυσιολογικές συνθήκες περιλαμβάνουν τα ένζυμα νικοτιναμίδη αδενίνη δινουκλεοτιδική φωσφορική (NADPH) οξειδάση, το κυτόχρωμα P450 και άλλες οξειδοαναγωγάσες. Ως εκ τούτου, διάφοροι αυξητικοί παράγοντες, φάρμακα και τοξίνες προκαλούν αυξημένη παραγωγή ROS. Κάτω από παθολογικές

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

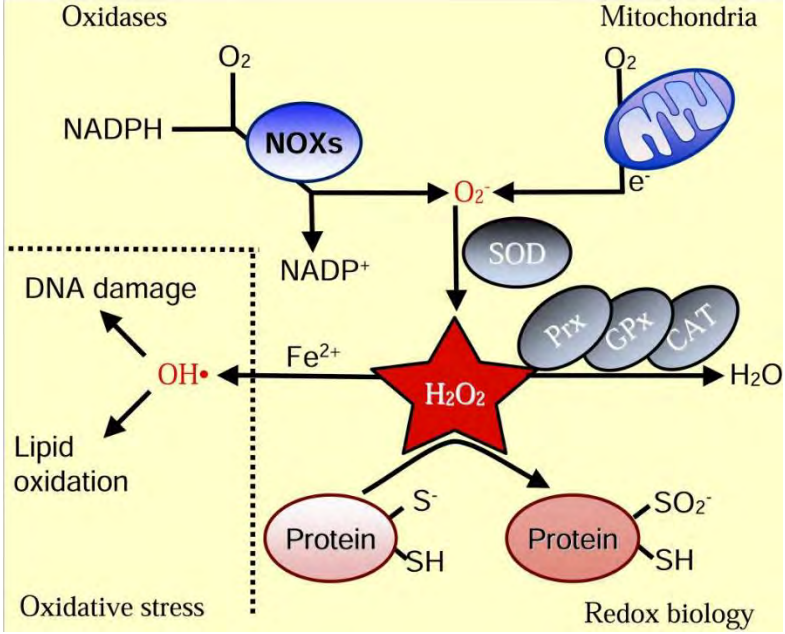
συνθήκες, το ένζυμο αφυδρογονάση ξανθίνης επίσης μπορεί να οδηγήσει σε παραγωγή του. Στη συνέχεια, το ανιόν υπεροξειδίου (O2•−) μετατρέπεται γρήγορα από τις δισμουτάσες υπεροξειδίου 1 και 2 (SOD 1 και 2) σε H_2O_2. Το SOD1 εντοπίζεται κυρίως στο κυτοσόλιο και στο μιτοχονδριακό διαμεμβρανικό χώρο ενώ το SOD2 βρίσκεται στη μιτοχονδριακή μήτρα. Αυτά τα ένζυμα εμποδίζουν τη συσσώρευση υπεροξειδίου που μπορεί να βλάψει και να αδρανοποιήσει πρωτεΐνες που περιέχουν συστάδες σιδήρου-θείου ,όπως ένζυμα που είναι περισσότερο γνωστά για το ρόλο τους στις αντιδράσεις οξείδωσης-αναγωγής και της μεταφοράς ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια[123].Έτσι, η συσσώρευση υπεροξειδίου σχετίζεται περισσότερο με το οξειδωτικό στρες παρά με τη σηματοδότηση οξειδοαναγωγής.



Εικόνα 25 από το άρθρο των Taito, Shunsuke & Hamada (2017) που δείχνει τη μεταβολική οδό οξειδωτικού στρες. Δραστικά είδη οξυγόνου (ROS) όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), οι ρίζες (O2•−) και οι ρίζες υδροξυλίου (•OH) παράγονται συνεχώς κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού κυτταρικού μεταβολισμού στα ζωντανά κύτταρα. Τα αντιοξειδωτικά όπως η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD) και η καταλάση (CAT) μειώνουν αυτά τα ROS για να σχηματίσουν τελικά νερό (H_2O).

Ένας τρίτος τύπος ROS είναι η εξαιρετικά δραστική ρίζα υδροξυλίου που οξειδώνει αδιακρίτως λιπίδια, πρωτεΐνες και DNA, με αποτέλεσμα βλάβη ή γονιδιωματική αστάθεια. Τυπικά, οι ρίζες υδροξυλίου παράγονται από το H_2O_2 παρουσία ιόντων σιδήρου (δηλαδή της αντίδρασης Fenton). Ως εκ τούτου, τα κύτταρα έχουν πολλαπλούς μηχανισμούς για τη διατήρηση της ομοιόστασης του σιδήρου για την πρόληψη του σχηματισμού τοξικών ριζών υδροξυλίου[123].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

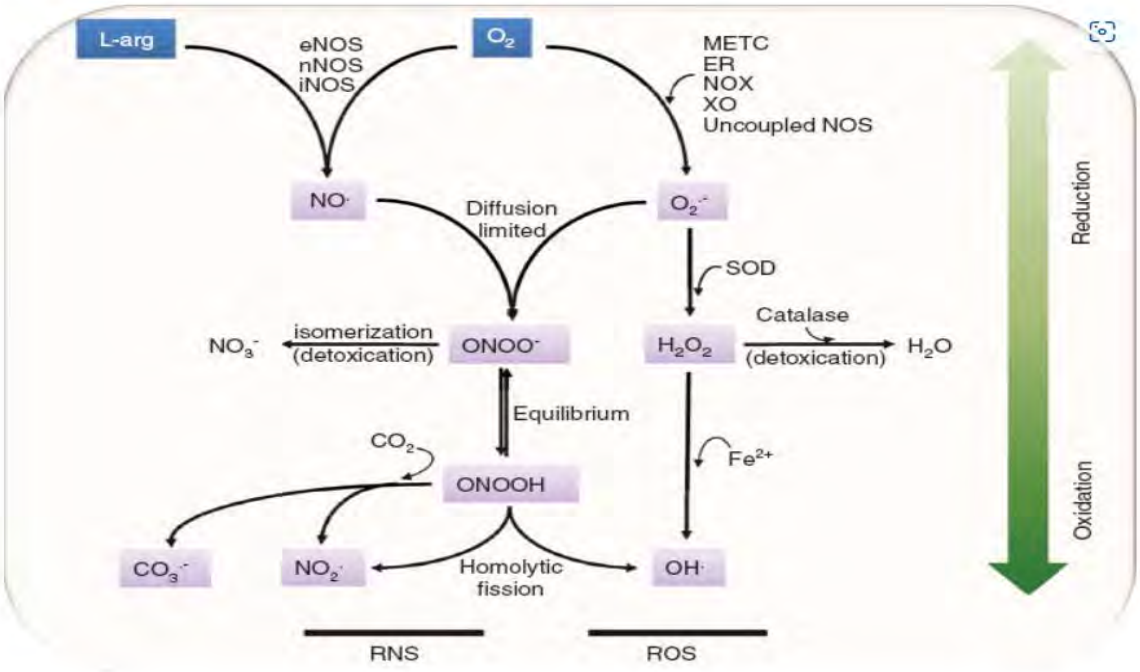


Εικόνα 26 από Schieber M(2017) που δείχνει τη τύχη του H_2O_2. Το H_2O_2 είναι ικανό να οξειδώνει τα υπολείμματα κυστεΐνης στις πρωτεΐνες για την έναρξη της σηματοδότησης οξειδοαναγωγής (Redox biology). Εναλλακτικά, το H_2O_2 μπορεί να μετατραπεί σε H_2O από κυτταρικές αντιοξειδωτικές πρωτεΐνες, όπως η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) και η καταλάση (CAT).

Το H_2O_2 διαχέεται στις κυτταρικές μεμβράνες μέσω καναλιών νερού ακουοπορίνης (AQP) μεταφέροντας το σήμα οξειδοαναγωγής από τη θέση όπου δημιουργήθηκε σε μια θέση στόχο. Το H_2O_2 ενεργοποιεί αρκετούς μεταγραφικούς παράγοντες. Η εξαρτώμενη από οξειδοαναγωγή σηματοδότηση συνδέεται με τις οδούς μεταγωγής σήματος που προέρχονται από τη δέσμευση ενδοκυτταρικών ή μεμβρανικών υποδοχέων στους ειδικούς συνδέτες τους. Αυτός ο μηχανισμός μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση συγκεκριμένων πρωτεϊνών-στόχων, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων μεταγραφής, ως απάντηση στο φυσιολογικό οξειδωτικό στρες. Το H_2O_2 εμπλέκεται στην ενδοκυτταρική σηματοδότηση των ειδών αντιδραστικού οξυγόνου (ROS) ως μεσολαβητής πολλών φυσιολογικών διεργασιών όπως η διαφοροποίηση και ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων, το κυτταρικό μεταβολισμό, την επιβίωση και την ανοσολογική απόκριση. Χάρη σε αυτά τα χαρακτηριστικά, το H_2O_2 με αναγωγικές και οξειδωτικές ιδιότητες μπορεί να ταξινομηθεί ως δεύτερο μόριο αγγελιοφόρου για τον κυτταρικό μεταβολισμό[124].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Πέρα του H_2O_2 και οι ελεύθερες ρίζες παίζουν βασικό ρυθμιστικό ρόλο στους καταρράκτες ενδοκυτταρικής σηματοδότησης, σε διάφορους τύπους κυττάρων όπως ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα αγγείων, καρδιακά μυοκύτταρα και θυρεοειδή ιστό. Πιθανώς, η πιο γνωστή ελεύθερη ρίζα που δρα ως σηματοδοτικό μόριο είναι το μονοξείδιο του αζώτου (NO). Είναι ένας σημαντικός αγγελιοφόρος από κύτταρο σε κύτταρο που απαιτείται για τη σωστή ρύθμιση της ροής του αίματος, εμπλέκεται στη διαδικασία της θρόμβωσης και είναι ζωτικής σημασίας για τη φυσιολογική νευρική δραστηριότητα [125].



Εικόνα 27 από Lugrin et al. 2014 που δείχνει τα μοριακά μονοπάτια παραγωγής RNS και ROS.Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) σχηματίζεται από την l-αργινίνη και το μοριακό οξυγόνο (O_2) από τη δράση διαφόρων ισομορφών της συνθάσης του NO (ενδοθηλιακό, νευρωνικό και επαγώγιμο NOS). Η ρίζα υπεροξειδίου (O_2-) σχηματίζεται κατά τη διάρκεια του κυτταρικού μεταβολισμού στη μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων (METC) και στο ER, ή ως προϊόν των ενζυματικών δραστηριοτήτων της οξειδάσης NADPH (NOX), της οξειδάσης της ξανθίνης (XO) και της μη συζευγμένης NOS.

Όταν διατηρούνται σε χαμηλές ή μέτριες συγκεντρώσεις, οι ελεύθερες ρίζες παίζουν αρκετούς ευεργετικούς ρόλους για τον οργανισμό. Για παράδειγμα, χρειάζονται για τη

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

σύνθεση ορισμένων κυτταρικών δομών και για να χρησιμοποιηθούν προς την υπηρεσία του αμυντικού συστήματος του ξενιστή για την καταπολέμηση των παθογόνων. Στην πραγματικότητα, τα φαγοκύτταρα συνθέτουν και αποθηκεύουν ελεύθερες ρίζες, προκειμένου να είναι σε θέση να τις απελευθερώσουν όταν εισβάλλουν παθογόνα μικρόβια πρέπει να καταστραφούν. Ο κεντρικός ρόλος των ROS για το ανοσοποιητικό σύστημα αποδεικνύεται καλά από ασθενείς με κοκκιωματώδη νόσο. Αυτά τα άτομα δεν είναι σε θέση να παράγουν O2•− λόγω ενός ελαττωματικού συστήματος οξειδάσης NADPH, επομένως είναι επιρρεπή σε πολλαπλές και στις περισσότερες περιπτώσεις επίμονες λοιμώξεις[125].

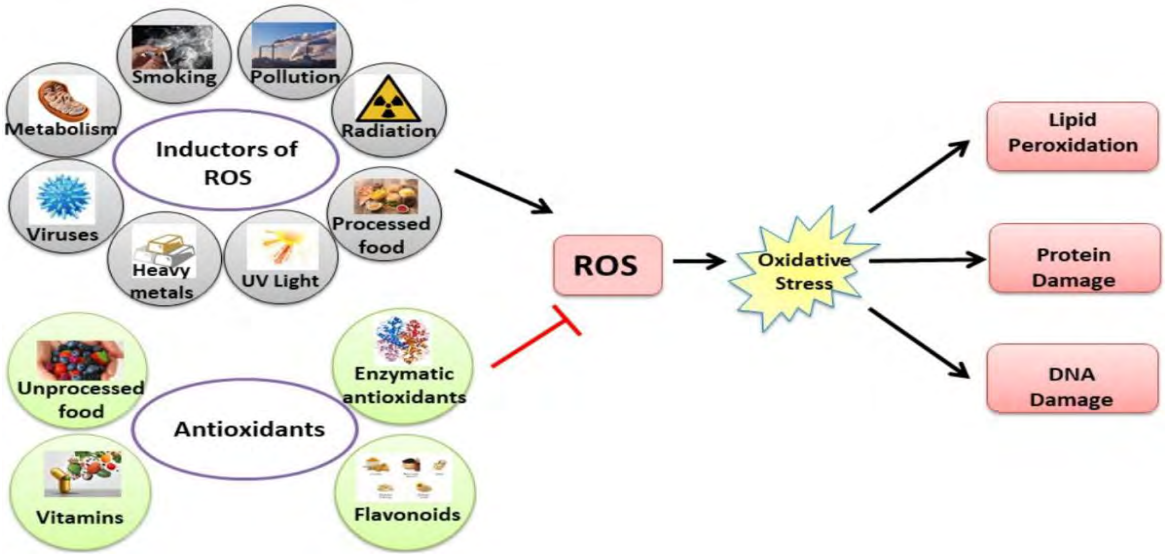
Εκτός από τις ενδογενείς πηγές ROS, σημαντικό ρόλο παίζουν και οι εξωγενείς παράγοντες. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, η υπεριώδης ακτινοβολία, τα ιόντα βαρέων μετάλλων, το όζον, τα αλλεργιογόνα, τα φάρμακα ή τοξίνες, οι ρύποι, τα φυτοφάρμακα ή τα εντομοκτόνα, μπορούν όλα να συμβάλλουν στην αύξηση της παραγωγής ROS στα κύτταρα. Η ιονίζουσα ακτινοβολία δρα μετατρέποντας τις ρίζες υδροξυλίου, τα υπεροξείδια και τις οργανικές ρίζες σε οργανικά υδροξϋπεροξείδια και υπεροξείδιο του υδρογόνου. Στη συνέχεια, τα υπεροξείδια αντιδρούν με τα μεταλλικά ιόντα Fe και Cu σε κυτταρικό επίπεδο μέσω αντιδράσεων οξειδοαναγωγής με δευτερογενή οξειδωτική δράση. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση των ινοβλαστών σε σωματίδια άλφα έχει οδηγήσει σε ενδοκυτταρική αύξηση οξυγόνου και επιταχυνόμενη παραγωγή υπεροξειδίου σε αυτό το επίπεδο[126].

Η υπεριώδης ακτινοβολία (UVA) πυροδοτεί οξειδωτικές αντιδράσεις διεγείροντας τη ριβοφλαβίνη, τις πορφυρίνες και την NADPH-οξειδάση, με κύριο αποτέλεσμα την παραγωγή 8-οξο-γουανίνης και τη μείωση του επιπέδου ενδοκυτταρικής γλουταθειόνης (GSH) με επιστροφή στο φυσιολογικό μετά τη διακοπή της έκθεσης. Η επίδραση της υπεριώδης ακτινοβολίας στο οξειδωτικό στρες του δέρματος και γενικά του οργανισμού θα αναλυθεί αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο.

Τα βαρέα μέταλλα παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην παραγωγή ελεύθερων ριζών. Ο σίδηρος, ο χαλκός, το κάδμιο, το νικέλιο, το αρσενικό και ο μόλυβδος μπορούν να προκαλέσουν ελεύθερες ρίζες με αντιδράσεις τύπου Fenton ή Haber-Weiss, αλλά και από άμεσες αντιδράσεις μεταξύ ιόντων μετάλλων και κυτταρικών ενώσεων με παρόμοια

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

αποτελέσματα - για παράδειγμα, την παραγωγή ριζών τύπου θειόλης. Ο μόλυβδος πυροδοτεί την υπεροξείδωση των λιπιδίων και αυξάνει τη συγκέντρωση της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης στον εγκεφαλικό ιστό. Το αρσενικό διεγείρει την παραγωγή υπεροξειδίων, οξειδίου του αζώτου και αναστέλλει αντιοξειδωτικά ένζυμα όπως η γλουταθειόνη-τρανσφεράση, η γλουταθειόνη-υπεροξειδάση και η γλουταθειόνη-ρεδουκτάση δεσμεύοντας την ομάδα σουλφυδρυλίου. Οι ελεύθερες ρίζες που δημιουργούνται από αυτές τις αντιδράσεις μπορούν να επηρεάσουν το DNA, με υποκαταστάσεις ορισμένων βάσεων DNA όπως η γουανίνη με κυτοσίνη, η γουανίνη με θυμίνη και η κυτοσίνη με θυμίνη .Η έκθεση στο όζον μπορεί επίσης να επηρεάσει τη λειτουργία των πνευμόνων ακόμη και σε υγιή άτομα αυξάνοντας τη φλεγμονώδη διήθηση στο αναπνευστικό επιθήλιο[126].



Εικόνα 28 απο Sharifi-Rad M et al. 2020, που αναδυκνύει τους παράγοντες που τείνουν να τροφοφοτούν ή να αντισταθμίζουν τις αντιδραστικά προιοντα οξυγόνου ενισχύοντας ή καταστέλλοντας συνθήκες οξειδωτικού στρες.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, εάν υπάρχει περίσσεια, οι ελεύθερες ρίζες και τα οξειδωτικά προκαλούν και τροφοδοτούν το οξειδωτικό στρες. Αυτή είναι μια επιβλαβής διαδικασία που μπορεί να επηρεάσει αρνητικά αρκετές κυτταρικές δομές, όπως οι μεμβράνες, τα λιπίδια, οι πρωτεΐνες, οι λιποπρωτεΐνες και το δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA). Το οξειδωτικό στρες εμφανίζεται όταν υπάρχει ανισορροπία μεταξύ του σχηματισμού ελεύθερων ριζών και της ικανότητας των κυττάρων να τις αποβάλλουν ή να

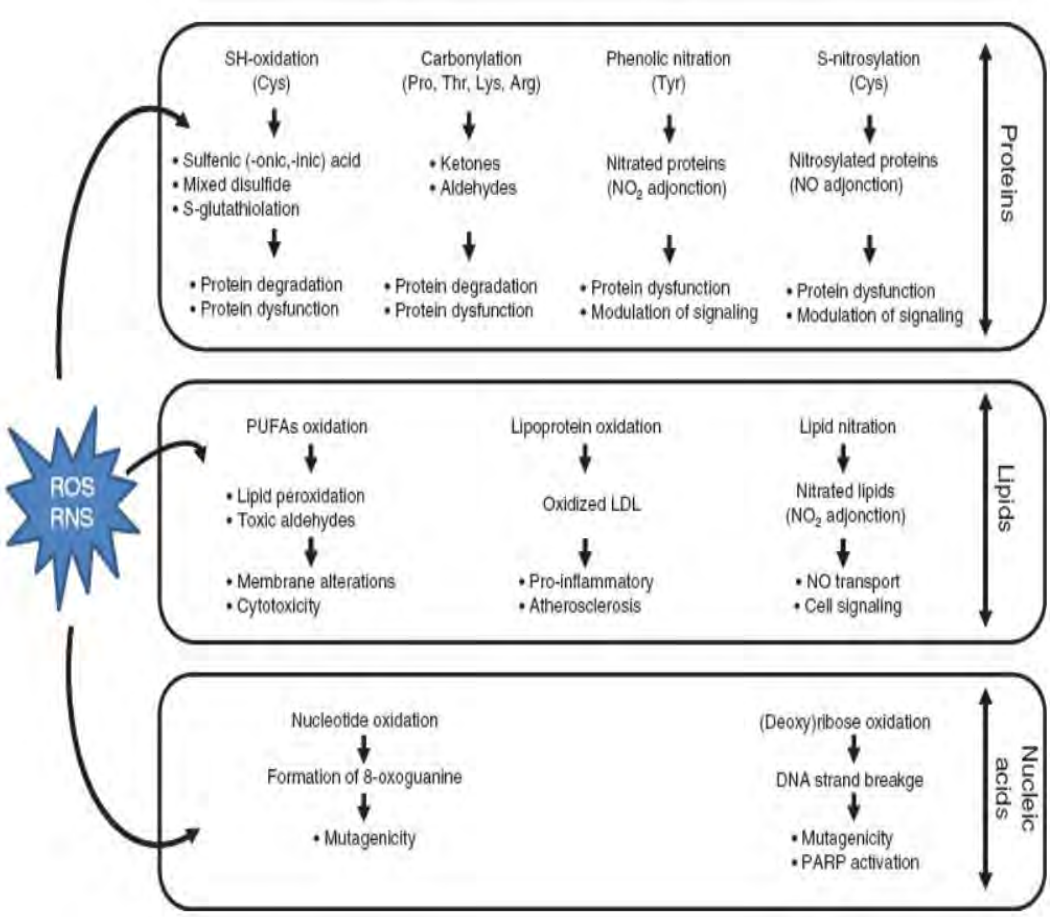
Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

τις εξουδετερώνουν. Για παράδειγμα, μια περίσσεια ρίζας υδροξυλίου και υπεροξυνιτρώδους μπορεί να προκαλέσει υπεροξείδωση λιπιδίων, καταστρέφοντας έτσι τις κυτταρικές μεμβράνες και τις λιποπρωτεΐνες. Αυτό με τη σειρά του θα οδηγήσει σε σχηματισμό ένωσεων όπως μηλονοδιαλδεΰδης (MDA) και της 4-HNE που είναι κυτταροτοξικές καθώς και μεταλλαξογόνες[127].

Όσον αφορά τις πρωτείνες, οι οξειδωτικές τροποποιήσεις πρωτεϊνών μπορούν γενικά να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες: μη αναστρέψιμη οξείδωση και αναστρέψιμη οξείδωση. Και οι δύο τύποι μπορούν να προκληθούν επιλεκτικά από τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) και τα αντιδραστικά είδη αζώτου (RNS). Οι μη αναστρέψιμες τροποποιήσεις περιλαμβάνουν κυρίως καρβονυλίωση πρωτεϊνών και νίτρωση τυροσίνης . Και οι δύο τροποποιήσεις σχετίζονται συχνά με οξειδωτική βλάβη και έχουν χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτες για την αξιολόγηση του οξειδωτικού στρες στη γήρανση και τις ασθένειες. Ενώ τόσο η καρβονυλίωση όσο και η νίτρωση μπορεί να έχουν επιζήμια αποτελέσματα στις πρωτεΐνες-στόχους, έχουν επίσης προκύψει στοιχεία ότι τέτοιες τροποποιήσεις μπορούν επίσης να διαδραματίσουν θετικό ρόλο στην κυτταρική λειτουργία υπό συνθήκες στρες.Η αναστρέψιμη οξείδωση περιλαμβάνει προϊόντα τροποποίησης κυστεΐνης όπως σουλφενικό οξύ, νιτροσοθειόλες και σ-γλουταθειόνη [128].

Το οξειδωτικό στρες στα κύτταρα μπορεί να στοχεύει και το DNA. Η συνεχής οξειδωτική βλάβη του DNA εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία διαφόρων ασθενειών και καταστάσεων όπως ο καρκίνος, η αθηροσκλήρωση, οι νευροεκφυλιστικές διαταραχές, οι χρόνιες πνευμονικές παθήσεις, η γήρανση. Η κατανομή της οξειδωτικής βλάβης στο γονιδίωμα εξαρτάται από την ποικίλη ευαισθησία των αλληλουχιών σε οξειδωτική επίθεση και την προτιμώμενη στόχευση των διεργασιών επισκευής. Το μη κωδικοποιητικό DNA (μικροδορυφορικές αλληλουχίες-MS, τελομερή, προαγωγείς και θέσεις μεθυλίωσης), είναι ιδιαίτερα επιρρεπές σε οξειδωτική βλάβη λόγω της σύστασης της βάσης του. Αν και όλες οι βάσεις του DNA είναι επιρρεπείς σε βλάβες, η γουανίνη είναι πιο επιρρεπής σε οξειδωτική τροποποίηση[129-131].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Εικόνα 29 απο Lugrin et al.2014, που δείχνει μείζονες μοριακούς στόχους και τις βιολογικές συνέπειες του οξειδωτικού στρες.Τα ROS/RNS επιτίθονται σε πρωτεΐνες, λιπίδια και νουκλεϊκά οξέα, προάγοντας διάφορες μοριακές τροποποιήσεις που είναι υπεύθυνες για διαταραγμένες βιολογικές λειτουργίες

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.4.2. Ενζυμικοί μηχανισμοί εναντίον του οξειδωτικού στρες

Το σώμα έχει έναν αμυντικό μηχανισμό ενάντια στο οξειδωτικό στρες στον οποίο τόσο τα ενζυματικά όσο και τα μη ενζυματικά μόρια είναι τα δύο κύρια συστατικά. Αυτό το αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα αποτελείται από μερικά ένζυμα, μερικές πρωτεΐνες και μερικά μόρια χαμηλού μοριακού βάρους. Τα αντιοξειδωτικά ένζυμα μπορούν να αφαιρέσουν καταλυτικά τα αντιδρώντα είδη. Τα αντιοξειδωτικά ένζυμα χρησιμοποιούνται συχνά ως δείκτες οξειδωτικού στρες . Μεταξύ αυτών των βιοδεικτών, η δισμουτάση υπεροξειδίου (SOD), η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) και η καταλάση (CAT) είναι σημαντικοί για τη διατήρηση της ομοιόστασης για τη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων [132].

1. Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx)

Η γλουταθειόνη (GSH) είναι ένα μοναδικό μόριο απαραίτητο για τη ζωή που συμμετέχει σε βασικές πτυχές της κυτταρικής ομοιόστασης, έχοντας πρωταρχικό ρόλο στην άμυνα έναντι της οξειδωτικής βλάβης. Η GSH έχει κεντρική συμμετοχή στις αντιδράσεις trans-υδρογόνωσης που απαιτούνται για τη διατήρηση μιας ανηγμένης κατάστασης των σουλφυδρυλικών ομάδων άλλων μορίων, πρωτεϊνών και ενζύμων, καθώς και στο σχηματισμό δεοξυριβονουκλεοτιδίων και τον καταβολισμό βιταμινών. Η GSH έχει τη λειτουργία του «κύριου αντιοξειδωτικού» σε όλους τους ιστούς και εμπλέκεται στην αντιοξειδωτική άμυνα, την αποτοξίνωση των ξενοβιοτικών, την ενδοκυτταρική οξειδοαναγωγική ομοιόσταση, την φορεία/αποθήκευση κυστεΐνης, τη σηματοδότηση κυττάρων, την αναδίπλωση και λειτουργία πρωτεϊνών, γονιδιακή έκφραση, διαφοροποίηση/πολλαπλασιασμό κυττάρων, ανοσοαπόκριση και αντιική άμυνα[133].

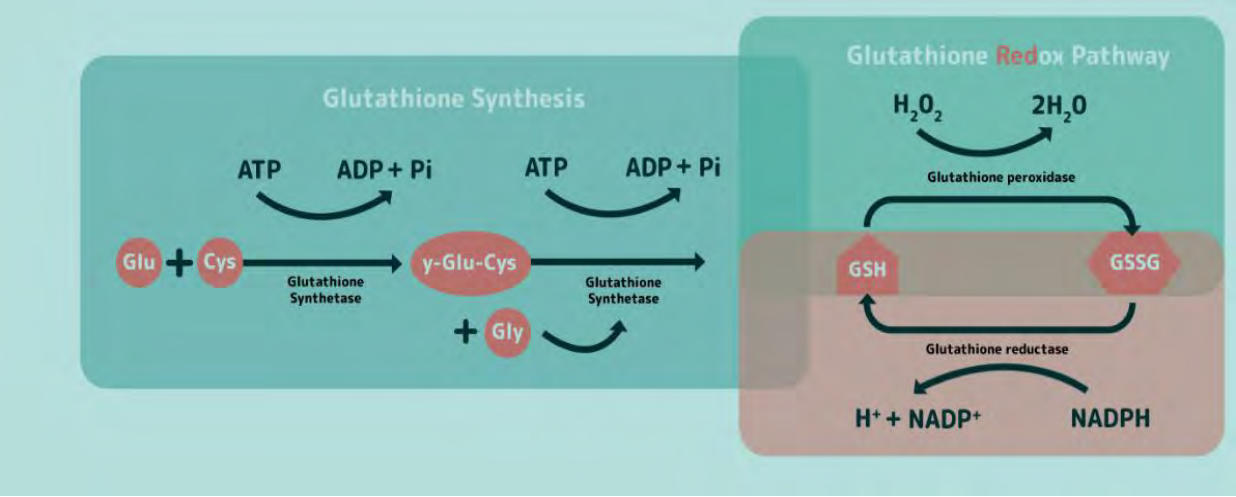
Η GSH (γ-L-γλουταμυλ-L-κυστεϊνυλ-γλυκίνη) είναι ένα υδατοδιαλυτό τριπεπτίδιο που σχηματίζεται από τα αμινοξέα γλουταμινικό οξύ, κυστεΐνη και γλυκίνη που υπάρχουν στο κυτταρόπλασμα όλων των κυττάρων. Η GSH υπάρχει στην ανηγμένη μορφή και οξειδωμένες με δισουλφίδιο (GSSG)- μορφές και είναι ελεύθερο και δεσμευμένο σε πρωτεΐνες. Η ανηγμένη μορφή GSH είναι η δραστική μορφή του μορίου, είναι η πιο

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

άφθονη και βρίσκεται μέσα στα κύτταρα σε χιλιοστογραμμομοριακές συγκεντρώσεις στην περιοχή από 1–10 mM (υψηλότερη συγκέντρωση στο ήπαρ), ενώ εξωκυτταρικά βρίσκονται σε μικρομοριακά (GSH στο πλάσμα: 10–30 μM) επίπεδα. Η GSH συντίθεται στο κυτταρόπλασμα σε δύο στάδια. Το πρώτο βήμα είναι ο σχηματισμός γ-γλουταμυλοκυστεΐνης από γλουταμινικό και κυστεΐνη από το ένζυμο συνθετάση γ-γλουταμυλοκυστεΐνης (λιγκάση γλουταμινικής κυστεΐνης). Το δεύτερο στάδιο στη σύνθεση της GSH ρυθμίζεται από τη συνθετάση της γλουταθειόνης. Η γλουταθειόνη κυστεΐνη λιγκάση και η κυστεΐνη είναι οι περιοριστικοί παράγοντες στη σύνθεση της GSH. Η γ-καρβοξυλική σύνδεση και η σουλφυδρυλική ομάδα παρέχουν σταθερότητα και αναγωγική ισχύ στο μόριο, αντίστοιχα[134].

Η γλουταθειόνη βρίσκεται σχεδόν σε όλα τα κυτταρικά διαμερίσματα, συμπεριλαμβανομένου του πυρήνα. Η μεταφορά GSH μεταξύ των διαφόρων κυτταρικών διαμερισμάτων είναι ζωτικής σημασίας για τη ρύθμιση των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και τη διευκόλυνση της σηματοδότησης οξειδοαναγωγής προκειμένου να ελεγχθεί η κυτταρική ανάπτυξη και άμυνα, καθώς και να ρυθμιστεί ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός. Η GSH είναι κυρίως στη ανηγμένη μορφή της μέσα στα κύτταρα, εκτός από τον αυλό του ενδοπλασματικού δικτύου όπου υπάρχει μόνο στη μορφή GSSG. Το υπεροξείδιο του υδρογόνου ανάγεται γρήγορα σε νερό κυρίως από την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, το οποίο χρησιμοποιεί τα αναγωγικά ισοδύναμα από το υπόστρωμά του GSH. Σε αυτή την ενζυματική αντίδραση, η GSH οξειδώνεται σε GSSG, η οποία ανακυκλώνεται ξανά σε GSH από την εξαρτώμενη από NADPH αναγωγάση της GSSG[134].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Εικόνα 30 από 2021.igem.org.gr που δείχνει την σύνθεση και τον μιτοχονδριακό κυκλο-οξειδωσης- αναγωγής της γλουταθειόνης.

Εφόσον η GSSG δεν εξάγεται εύκολα από τα μιτοχόνδρια, η δραστηριότητα της GSSG αναγωγάσης είναι ένας σημαντικός μηχανισμός για τον έλεγχο του επιπέδου του GSSG στα μιτοχόνδρια. Η ανεξέλεγκτη παραγωγή GSSG κατά τη διάρκεια του οξειδωτικού στρες μπορεί να συμβάλει στη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μέσω της γλουταθειονυλίωσης των πρωτεϊνών-στόχων. Η παροχή NADPH είναι απαραίτητη για την αναγέννηση της GSH και υπαγορεύει τον ρυθμό μείωσης του H_2O_2, διατηρώντας παράλληλα τη ανηγμένη κατάσταση των μιτοχονδρίων[135].

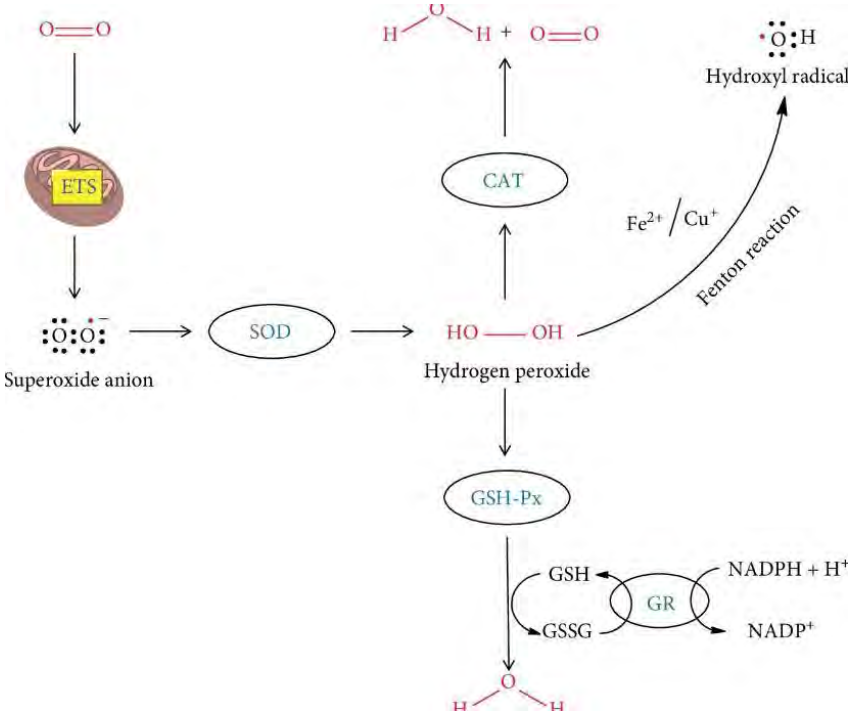
2 Δισμουτάση του υπεροξειδίου

Οι δισμουτάσες υπεροξειδίου (SOD) είναι μια ομάδα μεταλλοενζύμων που βρίσκονται σε όλα τα βασίλεια της ζωής. Τα SOD αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας έναντι τραυματισμού που προκαλείται από αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS). Αυτές οι πρωτεΐνες καταλύουν τη διάσπαση της ελεύθερης ρίζας ανιόντος υπεροξειδίου (O2-) σε μοριακό οξυγόνο και υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) και μειώνουν το επίπεδο O2- που καταστρέφει τα κύτταρα σε υπερβολική συγκέντρωση. Αυτή η αντίδραση συνοδεύεται από εναλλακτική οξείδωση-αναγωγή μεταλλικών ιόντων που υπάρχουν στην ενεργή θέση των SOD[136].

3 Καταλάση

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Η καταλάση είναι ένα από τα πιο σημαντικά αντιοξειδωτικά ένζυμα. Υπάρχει σε όλους σχεδόν τους αερόβιους οργανισμούς. Η καταλάση διασπά δύο μόρια υπεροξειδίου του υδρογόνου σε ένα μόριο οξυγόνου και δύο μόρια νερού σε μια αντίδραση δύο σταδίων. Το πρώτο στάδιο του μηχανισμού αντίδρασης περιλαμβάνει τον σχηματισμό μιας φασματοσκοπικά διακριτής ενδιάμεσης ένωσης I η οποία είναι ένα ομοιοπολικό είδος οξυφερρυλίου (FeIVO) που έχει μια ρίζα π-κατιόντος πορφυρίνης, μέσω της αναγωγής ενός μορίου υπεροξειδίου του υδρογόνου. Στο δεύτερο στάδιο αντίδρασης, η ένωση I ανάγεται μέσω αντιδράσεων οξειδοαναγωγής με μεταφορά δύο ηλεκτρονίων από έναν δότη ηλεκτρονίων (το δεύτερο μόριο υπεροξειδίου του υδρογόνου) για την παραγωγή του ελεύθερου ενζύμου, οξυγόνου και νερού[137].



Εικόνα 31 από τους Nandi A et al.2019 που συνοψίζει τη δράση και των τριών βασικών αντιοξειδωτικών ενζύμων έναντι του οξειδωτικού στρες

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.4.3. Μη ενζυμικοί μηχανισμοί έναντιον του οξειδωτικού στρες

Τα ενδογενή αντιοξειδωτικά, τα οποίοι είναι προϊόντα του μεταβολισμού του οργανισμού, μπορεί να είναι ενζυμικά ή μη ενζυμικά. Οι μη ενζυματικές ουσίες που συμμετέχουν στη πρώτη γραμμή άμυνας ανήκουν στα προληπτικά αντιοξειδωτικά και στο πλάσμα του αίματος αντιπροσωπεύεται από σερουλοπλασμίνη, φερριτίνη και λευκωματίνη. Αυτές οι πρωτεΐνες αναστέλλουν το σχηματισμό νέων αντιδρώντων ειδών δεσμεύοντας ιόντα μετάλλων (π.χ. σίδηρος και χαλκός). Η δεύτερη γραμμή άμυνας κατά των ROS περιλαμβάνει μη ενζυματικά αντιοξειδωτικά που αντιπροσωπεύονται από μόρια που χαρακτηρίζονται από την ικανότητα ταχείας απενεργοποίησης ριζών και οξειδωτικών.Η τρίτη γραμμή άμυνας συνίσταται σε μηχανισμούς επιδιόρθωσης κατά βλάβες που προκαλούνται από ROS και ελεύθερες ρίζες. Αυτή η μορφή προστασίας παρέχεται από ενζυματικά αντιοξειδωτικά, τα οποία μπορούν να επιδιορθώσουν τις βλάβες DNA και πρωτεΐνες, καταπολέμηση οξειδωμένων λιπιδίων, τον πολλαπλασιασμό των ριζών υπεροξυλίωση λιπιδίων και την αποκατάσταση των κατεστραμμένων κυττάρων ,μεμβρανών και μορίων[138].

Πίνακας 10 που δείχνει λίστα ενδο- και εξω- μη ενζυματικών ενδοκυττάριων αντιοξειδωτικών

Ενδοκυττάρια	Εξωκυττάρια
Φερριτίνη	Τρανσφερρίνη
Μυοσφαιρίνη	Λακτοφερρίνη
Μεταλλοθειονίνες	Σερουλοπλασμίνη
Συνένζυμο Q10	Ουρικό οξύ
Γλουταθειόνη	Χολερυθρίνη
Μελατονίνη	
Πολυαμίνες	

Η φερριτίνη έχει προστατευτική αντιοξειδωτική λειτουργία απομονώνοντας τον σίδηρο μέσα στην κοιλότητα των μορίων, όταν η συγκέντρωση σιδήρου είναι υψηλή. Η αίμη, η

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

προσθετική ομάδα πρωτεϊνών, όπως η καταλάση, η υπεροξειδάση και το κυτόχρωμα C, παράγεται με την εισαγωγή της σιδηρούχου μορφής του σιδήρου[139].

Η μυοσφαιρίνη (Mb), μια πρωτεΐνη αίμης που δεσμεύει το οξυγόνο που εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στην καρδιά και τους σκελετικούς μύες, έχει αποδειχθεί ότι υφίσταται οξειδωτικές τροποποιήσεις τόσο σε διαμοριακό όσο και σε ενδομοριακό επίπεδο όταν εκτίθεται σε υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) in vitro. Επίσης, προκύπτει ότι η έκθεση στο H_2O_2 αυξάνει τη δραστηριότητα υπεροξειδάσης της Mb.αναγωγικό συν-υπόστρωμα[140].

Η μελατονίνη (N-ακετυλ-5-μεθοξυτρυπταμίνη, Εικόνα 5) είναι μια νευροορμόνη που προέρχεται από το αμινοξύ της τρυπτοφάνης. Συμμετέχει στους κιρκάδιους ρυθμούς αλλά δρα και ως ισχυρό αντιοξειδωτικό, προστατεύοντας τις κυτταρικές μεμβράνες από την υπεροξείδωση των λιπιδίων.

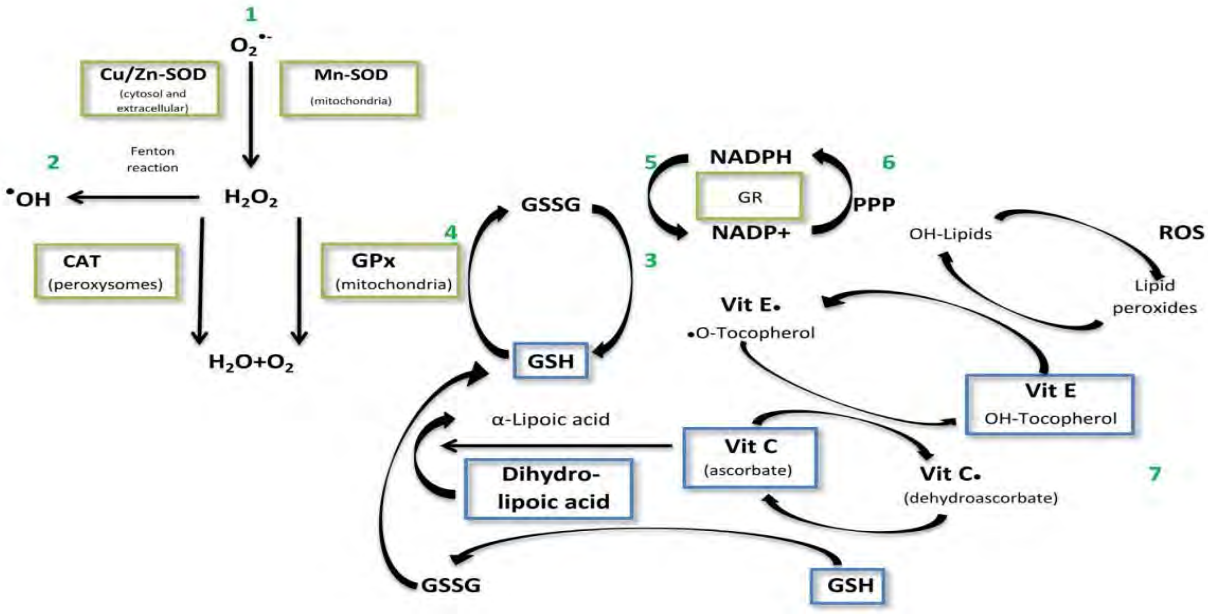
Τα φυσιολογικά ενδοκυτταρικά επίπεδα της μη συζευγμένης χολερυθρίνης αναστέλλουν ορισμένες κοινές ισομορφές της οξειδάσης NADPH. υψηλό ποσοστό διαταραχών υγείας. Η ανασταλτική επίδραση της χολερυθρίνης στη δραστηριότητα της οξειδάσης NADPH εξηγεί πιθανώς μεγάλο μέρος της αντιοξειδωτικής δράσης της οξυγενάσης της αίμης, η οποία διασπά την αίμη για να δώσει μπιλιβερδίνη, μονοξείδιο του άνθρακα και ελεύθερο σίδηρο. Στη συνέχεια, η μπιλιβερδίνη μειώνεται γρήγορα από το πανταχού εκφραζόμενο ένζυμο αναγωγάση της μπιλιβερδίνης για να δώσει χολερυθρίνη. Η έκφραση της επαγώγιμης μορφής της οξυγενάσης της αίμης, HO-1, μπορεί να ενισχυθεί από το οξειδωτικό στρες—που συχνά προέρχεται από τη δραστηριότητα της οξειδάσης NADPH. Η προκύπτουσα παραγωγή χολερυθρίνης ανατροφοδοτεί το περιγραφέν σύστημα για να καταστείλει το οξειδωτικό στρες[141].

Το ουρικό οξύ εμπλέκεται σε μια σύνθετη αντίδραση με πολλά οξειδωτικά και μπορεί να έχει κάποια προστατευτικά αποτελέσματα υπό ορισμένες συνθήκες. Από την άλλη πλευρά, το ουρικό οξύ δεν μπορεί να καθαρίσει όλες τις ρίζες, με παράδειγμα το υπεροξείδιο. Το ουρικό οξύ είναι αντιοξειδωτικό μόνο στο υδρόφιλο περιβάλλον, το οποίο είναι πιθανώς ένας σημαντικός περιορισμός της αντιοξειδωτικής λειτουργίας του ουρικού οξέος. Οι αντιδράσεις του ουρικού οξέος με οξειδωτικά μπορεί επίσης να παράγουν άλλες ρίζες που μπορεί να διαδώσουν μια αλυσιδωτή αντίδραση και οξειδωτική βλάβη στα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

κύτταρα. Επιπλέον, το ίδιο το ουρικό οξύ μπορεί να εμπλακεί, ως βιολογικά ενεργό προφλεγμονώδες παράγοντας στην παραγωγή ενδοκυτταρικού οξειδωτικού στρες μέσω της πανταχού παρούσας οδού εξαρτώμενης από την οξειδάση NADPH με αποτέλεσμα την αύξηση σε οξειδωτικό στρες. Το ουρικό οξύ ακολουθεί το παράδοξο οξειδωτικό-αντιοξειδωτικό προϊόν[142].

Διατροφικά αντιοξειδωτικά όπως βιταμίνη Ε, βιταμίνη C, καροτενοειδή,ορισμένα μέταλλα (π.χ. ZnMn, Cu, Se) και πολυφαινόλες (φλαβονοειδή,φαινολικά οξέα, στιλβένια, λιγνάνες) μπορεί να επηρεάσουν τη δραστηριότητα του ενδογενή αντιοξειδωτικού. Ενδο- και εξωγενή αντιοξειδωτικά μπορεί να δράσουν συνεργικά για να διατηρήσουν ή να αποκαταστήσουν την οξειδοαναγωγική ομοιοστάση. Τα εξωγενή αντιοξειδωτικά υπάρχουν σε σημαντικές ποσότητες σε φρούτα, λαχανικά, ποτά που καταναλώνονται συνήθως (χυμοί, τσάι,καφέ), ξηρούς καρπούς και προϊόντα δημητριακών[143-145].



Εικόνα 32 απο Mirończuk-Chodakowska I et al. 2017 που δείχνει τη συνεργική δράση μεταξύ ενζυματικών και μη ενζυματικών αντιοξειδωτικών παραγόντων. Στο βήμα 7 Η βιταμίνη C και το α-λιποϊκό οξύ υποστηρίζουν την αναγέννηση του GSSG πίσω σε GSH. Ένας δότης υδρογόνου Βιταμίνη Ε καθαρίζει τα υπεροξείδια των λιπιδίων και τερματίζει

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

την οξειδωτική αλυσίδααντιδράσεις ως δότης υδρογόνου. Η μη οξειδωμένη μορφή της βιταμίνης Ε μπορεί να ανακυκλωθεί από τη βιταμίνη C και τη γλουταθειόνη.

Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) υπάρχει σε δύο οξειδοαναγωγικές μορφές: το ασκορβικό οξύ (AA) είναι η ανηγμένη μορφή, η οποία αποπρωτονιώνεται σε φυσιολογικό pH (άρα, εμφανίζεται στη μορφή ανιόντων ασκορβικού).Το ασκορβικό οξύ μπορεί να υποβληθεί σε οξείδωση δύο ηλεκτρονίων, αποδίδοντας δεϋδροασκορβικό οξύ (DHA). Η οξείδωση του με ένα ηλεκτρόνιο είναι επίσης δυνατή, δημιουργώντας μια ημι-δεϋδρο-ασκορβυλική ρίζα . Το DHA μπορεί να αναγεννηθεί στη δραστική μορφή AA με μηχανισμούς που εξαρτώνται από GSH ή Trx. Οι άνθρωποι δεν εκφράζουν το ένζυμο οξειδάση l-gulonolactone (E.C. 1.1.3.8), αποφεύγοντας την πιθανότητα ενδογενούς σύνθεσης. Έτσι, το ασκορβικό οξύ πρέπει να προσλαμβάνεται με τρόφιμα (ή συμπληρώματα), ιδιαίτερα με ντομάτες, ανανάδες, καρπούζια και όλα τα εσπεριδοειδή. Το AA σβήνει αποτελεσματικά το ROS, αναγεννώντας άμεσα και συνεργατικά την οξειδωμένη βιταμίνη Ε, GSH και καροτενοειδή. Τα ROS που έχουν καθαριστεί μπορεί να είναι ανιόν υπεροξειδίου, H_2O_2, οργανικά υπεροξείδια, ρίζες OH ή υποχλωριώδες οξύ (HClO)[143].

Η βιταμίνη Ε είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη, που βρίσκεται κυρίως σε πολλά φυτικά έλαια, ξηρούς καρπούς, μπρόκολο και ψάρια. Έχουν αναφερθεί οκτώ διαφορετικές μορφές (α-, β-, γ- και δ-τοκοφερόλη, και α-, β-, γ- και δ-τοκοτριενόλη), αλλά η α-τοκοφερόλη έχει την υψηλότερη αντιοξειδωτική δράση, ειδικά στις μεμβράνες[143].

Οι πολυφαινόλες είναι μια μεγάλη κατηγορία φυτικών δευτερογενών μεταβολιτών, των οποίων η σύνθεση είναι συνήθως δυνατή μόνο σε αυτούς τους οργανισμούς . Το βασικό ένζυμο [λυάση της φαινυλαλανίνης αμμωνίας(PAL), EC 4.3.1.5] υπάρχει μόνο στα φυτά . Το PAL καταλύει τη μη οξειδωτική απαμίνωση της φαινυλαλανίνης σε τρανς-κινναμικό οξύ, το οποίο είναι το θεμελιώδες δομικό στοιχείο για τη σύνθεση πολυφαινόλης στο φαινυλοπροπανοειδές μονοπάτι . Πολλές βιολογικές λειτουργίες έχουν αποδοθεί στις πολυφαινόλες, συμπεριλαμβανομένων των αντιφλεγμονωδών, αντιοξειδωτικών, αντιμικροβιακών και αντιμελανογενετικών επιδράσεων, υποδηλώνοντας τη χρήση τους στον άνθρωπο διατροφή και ως συμπληρώματα διατροφής[144].

Η ισορροπία μεταξύ της παραγωγής και του αποβολής των ROS διατηρεί την ομοιόσταση του σώματος, αλλά τις περισσότερες φορές κατευθύνεται στον σχηματισμό

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

ελεύθερων ριζών και τη συμμετοχή στην παθοφυσιολογία των χρόνιων ασθενειών. Η χρήση αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων που περιέχουν πολυβιταμίνες και μέταλλα ήταν πάντα δημοφιλής στους καταναλωτές. Ωστόσο, ορισμένες πρόσφατες μελέτες δεν έχουν δείξει καμία ευεργετική επίδραση της αντιοξειδωτικής θεραπείας. Το οξειδωτικό στρες έχει διπλό χαρακτήρα: είναι τόσο επιβλαβές όσο και ωφέλιμο για τον οργανισμό, επειδή ορισμένα ROS είναι μόρια σηματοδότησης στις κυτταρικές οδούς σηματοδότησης. Επομένως, η μείωση του επιπέδου του οξειδωτικού στρες μέσω αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων δεν είναι ευεργετική σε τέτοιες περιπτώσεις[145].

Τα αντιοξειδωτικά είναι επίσης επιρρεπή στην οξείδωση αφού οι αντιδράσεις οξείδωσης και αναγωγής δεν συμβαίνουν μεμονωμένα. Το ασκορβικό οξύ, ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό, προκαλεί πολλές φυσιολογικές αποκρίσεις. Ακόμα, μπορεί επίσης να δράσει ως προοξειδωτικό όταν συνδυάζεται με σίδηρο και χαλκό, μειώνοντας το Fe^{3+} σε Fe^{2+} (ή το Cu^{2+} σε Cu^{+}), το οποίο με τη σειρά του ανάγει το H_2O_2 σε ρίζες υδροξυλίου. Αυτή η αντίδραση είναι υπεύθυνη για τη βλάβη του DNA που παράγεται από το οξειδωτικό στρες. Ωστόσο, ο ρόλος του ασκορβικού οξέος ως αντι- ή προ-οξειδωτικού εξαρτάται από τη δόση που χρησιμοποιείται, όπως παρατηρείται στην μελέτη οξειδωτικού στρες που προκαλείται από ισχαιμία[146].

Στην περίπτωση των αντιοξειδωτικών, οι μελέτες δείχνουν ότι το περισσότερο δεν σημαίνει απαραίτητα καλύτερο. Η κατανάλωση υπερτροφών δεν αντισταθμίζει άλλες ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες ή έναν μη ισορροπημένο τρόπο ζωής. Οι ελεύθερες ρίζες, καθώς και τα αντιοξειδωτικά, μπορούν να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στον οργανισμό. Επομένως, μιλάμε για ισορροπία και όχι για αρνητικό ρόλο που αποδίδεται στις ελεύθερες ρίζες.Τα αντιοξειδωτικά θεωρούνται η λύση σε προβλήματα –καθώς είναι ουσίες που εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες. Στην πραγματικότητα, ο όρος «αντιοξειδωτικό» αναφέρεται σε μια χημική ιδιότητα μιας ουσίας να δίνει ηλεκτρόνια. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ορισμένες ουσίες δρουν ως αντιοξειδωτικά, σε άλλες καταστάσεις γίνονται προοξειδωτικές, ανάλογα με τη χημική σύσταση του περιβάλλοντος στο οποίο βρίσκονται. Υπάρχουν πολλά είδη αντιοξειδωτικών και ο ρόλος στον οργανισμό και οι μηχανισμοί με τους οποίους δρουν είναι διαφορετικοί. Μια εσφαλμένη αντίληψη είναι ότι ένα αντιοξειδωτικό μπορεί να αντικατασταθεί με ένα άλλο, έχοντας το

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

ίδιο αποτέλεσμα. Στην πραγματικότητα, το καθένα έχει τις δικές του μοναδικές βιολογικές ιδιότητες[147,148].

Υπάρχει επίσης σημαντική διαφορά μεταξύ της λήψης αντιοξειδωτικών από τα τρόφιμα και της χορήγησης μιας απομονωμένης ουσίας ως συμπληρώματος. Πολλές ουσίες που επιδεικνύουν ευεργετικά αποτελέσματα στο εργαστήριο δεν λειτουργούν όταν εισάγονται στο ανθρώπινο σώμα. Πολλά αντιοξειδωτικά δεν έχουν καλή βιοδιαθεσιμότητα. Η συγκέντρωση αντιοξειδωτικών όπως οι πολυφαινόλες είναι μερικές φορές τόσο χαμηλή στο αίμα που δεν παρατηρείται σημαντική επίδραση . Τα φρούτα και τα λαχανικά περιέχουν βιοδραστικές ουσίες που σε πολλές περιπτώσεις δεν λειτουργούν ως αντιοξειδωτικά αν τις θεωρήσουμε εκτός του σώματος. Λειτουργούν όμως ως αντιοξειδωτικά όταν βρίσκονται στο σώμα, γιατί ενεργοποιούν τους δικούς τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς. Αυτές οι βιοδραστικές ουσίες είναι το μυστικό πίσω από την κατανάλωση λαχανικών [149].

Τα αντιοξειδωτικά συμπληρώματα μπορεί να έχουν διαφορετικά οφέλη για την υγεία. Από τη μία πλευρά, είναι πιθανό ότι άλλες ουσίες που υπάρχουν στα τρόφιμα είναι υπεύθυνες για τις θετικές επιπτώσεις στην υγεία, όχι απαραίτητα ένα συγκεκριμένο είδος αντιοξειδωτικού, αλλά η συνεργική δράση πολλών ουσιών. Από την άλλη πλευρά, η χημική δομή των αντιοξειδωτικών στα τρόφιμα είναι συχνά διαφορετική από αυτή που εντοπίζεται στα συμπληρώματα. Ένα παράδειγμα είναι η βιταμίνη Ε. Υπάρχουν οκτώ παραλλαγές της βιταμίνης Ε στα τρόφιμα που τρώμε, ενώ τα συμπληρώματα που χρησιμοποιούνται στις περισσότερες μελέτες περιέχουν μόνο μία μορφή[149].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.4.4. Οξειδωτικό στρες στα ερυθροκύτταρα

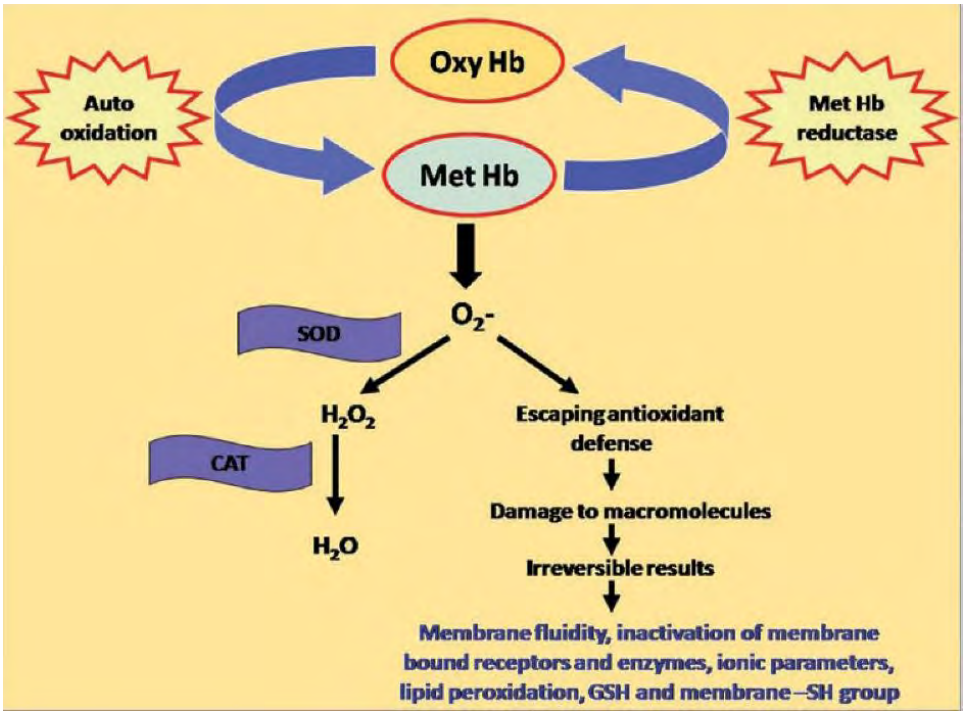
Τα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBCs) βρίσκονται στο κυκλοφορικό σύστημα για 120 ημέρες, τα οποία μεταφέρουν οξυγόνο από τους πνεύμονες σε όλους τους άλλους ιστούς του σώματος και διοξείδιο του άνθρακα (CO_2) από τους ιστούς του σώματος πίσω στους πνεύμονες. Τα ερυθροκύτταρα παράγονται στο μυελό των οστών με διαδικασία διαφοροποίησης και τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα διαφοροποιούνται για να σχηματίσουν πυρηνικά ερυθροκύτταρα. Μετά την αποικοδόμηση του ενδοπλασματικού δικτύου και το σχηματισμό πυρήνων, εμφανίζονται δικτυοερυθροκύτταρα στην κυκλοφορία. Ένα ερυθροκύτταρο είναι μια δίσκοειδή δομή 8 μm που οριοθετείται από μια πλασματική μεμβράνη. Τα ερυθροκύτταρα περιέχουν μια συζευγμένη πρωτεΐνη με τη μορφή αιμοσφαιρίνης. Η κύρια λειτουργία της αιμοσφαιρίνης είναι η δέσμευση και η απελευθέρωση οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα, για το λόγο αυτό η μεμβράνη των RBC είναι εξαιρετικά σημαντική[150].

Το οξειδωτικό στρες μπορεί να μετρηθεί σε όλους τους ιστούς και βιολογικά υγρά με κυριότερο το αίμα από τη αιμοληψία και τη μελέτη του οξειδωτικού στρες σε ερυθροκύτταρα και πλάσμα ή ορό. Η μεμβράνη των ερυθροκυττάρων είναι πλούσια σε λιπίδια και πρωτεΐνες που αποτελούν εύκολους στόχους αντιδραστικών ειδών οξυγόνου. Η έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις ριζών οξυγόνου, η έλλειψη πυρήνα και μιτοχόνδριων, η αδυναμία σύνθεσης νέας πρωτεΐνης και η αποδόμηση των αποτοξινωτικών ενζύμων καθιστούν τα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBCs) μοναδικά ευάλωτα στο οξειδωτικό στρες. Τα ερυθροκύτταρα είναι εξοπλισμένα με αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα για να ξεπεραστεί η υπερβολική παραγωγή ROS. Η δραστηριότητα των SOD, CAT και GST ρυθμίζεται προς τα πάνω, ενώ η δραστηριότητα GPx ρυθμίζεται προς τα κάτω σε συνθήκες αυξημένου οξειδωτικού στρες. Το αυξημένο οξειδωτικό στρες έχει ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα MDA και μειωμένα επίπεδα GSH. Η εισροή και η εκροή κυστεΐνης, η οποία είναι ένα σημαντικό αμινοξύ για τη βιοσύνθεση της GSH, μειώνεται. Τα διαιτητικά φλαβονοειδή, όπως οι κατεχίνες του τσαγιού, ρυθμίζουν διάφορους βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες και έχουν προστατευτικό χαρακτήρα[151].

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια μπορούν να καταστραφούν τόσο από εσωτερικές όσο και από εξωτερικές πηγές. Ο κυρίαρχος παράγοντας του οξειδωτικού στρες στα RBC είναι η

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Hb. Οι ελεύθερες ρίζες από παράγωγα οξυγόνου παράγονται ως αποτέλεσμα της αυτοοξείδωσης της Hb που σχετίζεται με την εσωτερική επιφάνεια της μεμβράνης, κυρίως με πρωτεΐνες κυτταροσκελετού .Το απελευθερωμένο ανιόν υπεροξειδίου και το προϊόν της απομίμησής του, το υπεροξείδιο του υδρογόνου, οδηγούν στο σχηματισμό ημιχρωμάτων και στην αποικοδόμηση της αίμης, απελευθερώνοντας ελεύθερο σίδηρο[152].



Εικόνα 33 που δείχνει την επίδραση του οξειδωτικου στρες στα ερυθροκύτταρα

Η αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος είναι το κύριο μέτρο και δείκτης για την αξιολόγηση της κατάστασης και του δυναμικού του οξειδωτικού στρες σε συστηματική νόσο. Δεδομένου ότι η ανισορροπία μεταξύ αντιοξειδωτικών και οξειδωτικών προκαλεί την κατάσταση του οξειδωτικού στρες, η εκτίμηση της μειωτικής ισχύος/αντιοξειδωτικής ικανότητας πλάσματος είναι το πρώτο βήμα στην πρόβλεψη του οξειδωτικού στρες[151].Επίσης, η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του ορού (TAC) είναι ένας από τους καρκινικούς βιοδείκτες, οι οποίοι αξιολογούνται σε διαφορετικές νεοπλασματικές καταστάσεις.Τόσο τα ενδογενή όσο και τα διατροφικά αντιοξειδωτικά προστατεύουν το κυτταρικό μικροπεριβάλλον από αυτές τις οξειδωτικές βλάβες και έτσι προλαμβάνουν τον

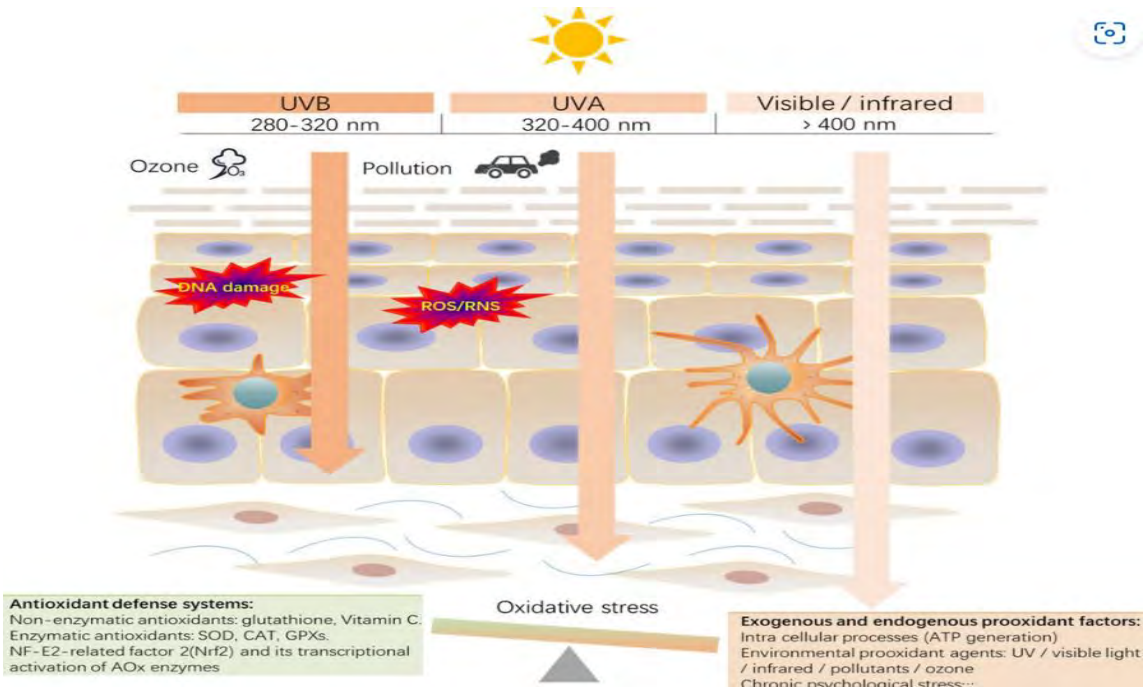
Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

καρκίνο. Ένα χαμηλό TAC ορού έχει αναφερθεί ότι έχει ισχυρή συσχέτιση με διάφορους καρκίνους[152].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.4.5. Οξειδωτικό στρες στο δέρμα

Το δέρμα είναι η πρώτη διεπαφή μεταξύ του ανθρώπινου σώματος και του περιβάλλοντός του, δηλαδή η διεπαφή μεταξύ εξωτερικών και εσωτερικών οξειδωτικών επιθέσεων. Μια μεγάλη ποικιλία περιβαλλοντικών παραγόντων όπως το ηλιακό υπεριώδες φως (UV), το ορατό φως, η περιβαλλοντική ρύπανση, συμπεριλαμβανομένου του όζοντος και των σωματιδίων, αυξάνουν την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) στο δέρμα. Εκτός από τα αντιδραστικά είδη που προκαλούνται από εξωγενείς πηγές μέσα στο ίδιο το δέρμα, ορισμένα ROS παράγονται επίσης ως υποπροϊόντα του οξειδωτικού μεταβολισμού στα μιτοχόνδρια. Επιπλέον, το μικροβίωμα του δέρματος μπορεί να επηρεαστεί από περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η υπεριώδης ακτινοβολία και οι ρύποι, οι οποίοι σχετίζονται επίσης με την υγεία του δέρματος. Επιπλέον, το χρόνιο ψυχολογικό στρες μπορεί επίσης να προκαλέσει οξειδωτικό στρες στο δέρμα μειώνοντας την αντιοξειδωτική μας άμυνα. Το οξειδωτικό στρες και οι οξειδωτικές βλάβες που προκύπτουν μπορεί να επιδεινώσουν τη μελάγχρωση και τη γήρανση του δέρματος, προκαλώντας αλλαγές στην ομοιογένεια της επιδερμίδας, ρυτίδες, χαλάρωση, ξηρότητα και τραχύτητα.



Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Εικόνα 34 που αναδυκνύει τη ισορροπία μεταξύ αντιοξειδωτικού μηχανισμού που όπως αναφέρθηκε προηγουμένως αποτελείται απο μη ενζυματικά αντιοξειδωτικά,ενζυμικούς αμυντικούς μηχανισμούς όπως τα ένζυμα πρώτης γραμμής (SOD, CAT,GPX) καθώς και του nuclear factor erythroid 2–related factor 2 (Nrf2) έναντι των εξωγενών και ενδογενών προ-οξειδωτικών παραγόντων.

Ο Nrf2 αποτελεί κύριος ρυθμιστής της αντοχής στα οξειδωτικά και έχει μελετηθεί σε μια σειρά από τοξικότητες και χρόνιες ασθένειες που συνδέονται χαρακτηριστικά με το οξειδωτικό στρες. Το ενεργοποιημένο Nrf2 μεσολαβεί στην επαγόμενη έκφραση μιας σειράς ενζύμων και πρωτεϊνών σηματοδότησης για τη ρύθμιση του μεταβολισμού των φαρμάκων, των αντιοξειδωτικών άμυνας και ης οξειδωτικής σηματοδότησης, επηρεάζοντας έτσι τη φυσιολογία και την παθολογία των οξειδωτικών. Με τη ρύθμιση των επιπέδων οξειδωτικών και της οξειδωτικής σηματοδότησης, το Nrf2 συμμετέχει στον έλεγχο πολλών λειτουργιών, όπως η αυτοφαγία, η σηματοδότηση από φλεγμονές, η απόπτωση, η μιτοχονδριακή βιογένεση και η ρύθμιση των βλαστοκυττάρων[153].

Ίσως η σημαντικότερη εξωγενής πηγή ROS αποτελεί η ηλιακή ακτινοβολία. Οι ακτίνες UV είναι οι κύριοι εκκινητές της δημιουργίας ROS στο δέρμα. Το φάσμα δράσης για την παραγωγή ROS υπάρχει κυρίως στην περιοχή UVA (320–400 nm) και ορισμένα φάσματα επικαλύπτονται με την περιοχή UVB . Μετρήσιμα επίπεδα H_2O_2 και •OH έχουν παρατηρηθεί μέσα σε 15 λεπτά από την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία και συνεχίζουν να αυξάνονται για έως και 60 λεπτά. Η δημιουργία ROS μετά την ακτινοβολία με UVA και UVB απαιτεί την απορρόφηση φωτονίων από ενδογενή μόρια φωτοευαισθητοποιητών, όπως κυτοχρώματα, ριβοφλαβίνη, αίμη και πορφυρίνη. Ο διεγερμένος φωτοευαισθητοποιητής αντιδρά στη συνέχεια με το οξυγόνο, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ROS, συμπεριλαμβανομένου του ανιόντος υπεροξειδίου (O2−•) και του απλού οξυγόνου (O2). Το SOD μετατρέπει το O2−• σε H_2O_2, το οποίο μπορεί εύκολα να διασχίσει τις κυτταρικές μεμβράνες σε συνδυασμό με μεταβατικά μέταλλα όπως το Fe(II) ή το Cu(II), τα οποία οδηγούν τη δημιουργία της εξαιρετικά τοξικής ρίζας υδροξυλίου (•OH) . Εκτός από αυτό, το ορατό φως, με μήκη κύματος που κυμαίνονται από 400 έως 700 nm, μπορεί να παράγει ROS στο δέρμα. Έχει επίσης αναφερθεί ο σχηματισμός •OH, •OOH και απλού οξυγόνου από το ορατό φως. Επιπλέον, η υπέρυθρη ακτινοβολία με

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

μήκη κύματος που κυμαίνονται από 700 έως 4000 nm, που προέρχεται από φυσικές πηγές (ηλιακή ακτινοβολία), μαζί με αυτή που εκπέμπεται από θεραπευτικές και καλλυντικές συσκευές αναφέρεται επίσης ότι μπορεί να επάγει ROS, ιδιαίτερα στα μιτοχόνδρια. Αυτά τα ROS τελικά μετατρέπονται σε θερμότητα και άλλες αντιδράσεις μέσω της πρωτεΐνης θερμικού σοκ MP-1, όπως στην περίπτωση του υπέρυθρου φάσματος[154].

Επίσης, εκτός από τη παραγωγή ROS, η υπεριώδης ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει ROS επηρεάζοντας άμεσα τα κυτταρικά συστατικά ή μέσω μηχανισμών φωτοευαισθητοποίησης. Πιο συγκεκριμένα, το υπεριώδες φως μπορεί να προκαλέσει ROS επηρεάζοντας το ένζυμο καταλάση και ρυθμίζοντας προς τα πάνω τη σύνθεση της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NOS). Μπορεί επίσης να προκαλέσει μείωση της έκφρασης της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ROS[155].Τέλος, δημιουργεί ογκώδη φωτοδιμερή -διμερή πυριμιδίνης- που προκαλούν στρες στα κύτταρα και τους οργανισμούς εμποδίζοντας την αντιγραφή και τη μεταγραφή του DNA ενώ προκαλεί επίσης διάφορους τύπους οξειδωτικών αλλοιώσεων του DNA και σπασίματα του μονόκλωνου DNA. Η διόρθωση της τοξικότητας και η διατήρηση της γονιδιωματικής ακεραιότητας είναι κλινικής σημασίας σε ασθένειες όπως ο καρκίνος, ο νευροεκφυλισμός και η πρόωρη γήρανση, αντίστοιχα. Μετά την ηλιακή υπεριώδη ακτινοβολία, ένα δίκτυο μηχανισμών απόκρισης βλάβης στο DNA ενεργοποιεί έναν καταρράκτη μεταγωγής σήματος για τη ρύθμιση διαφόρων οδών προστασίας του γονιδιώματος, συμπεριλαμβανομένης της επιδιόρθωσης βλάβης του DNA, του ελέγχου του κυτταρικού κύκλου, της απόπτωσης, της μεταγραφής και της αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης[156].

Το δέρμα έχει αναπτύξει πολλαπλούς προστατευτικούς μηχανισμούς για την πρόληψη εκτεταμένων βλαβών από την υπεριώδη ακτινοβολία. Τα χρωμοφόρα αποτελούν πρωταρχικό συστατικό των οδών προστασίας του δέρματος με υπεριώδη ακτινοβολία. Περιλαμβάνουν μια ομάδα βιοδραστικών μορίων, τα οποία απορροφούν ενέργεια UVR μέσω διαμορφωτικών και χημικών αλλαγών, επιτρέποντάς τους να χρησιμεύσουν ως η πρώτη γραμμή άμυνας ενάντια στην υπεριώδη ακτινοβολία [156,157]. Όταν η ικανότητα απορρόφησης ακτινοβολίας τους υπερκαλύπτεται, η

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

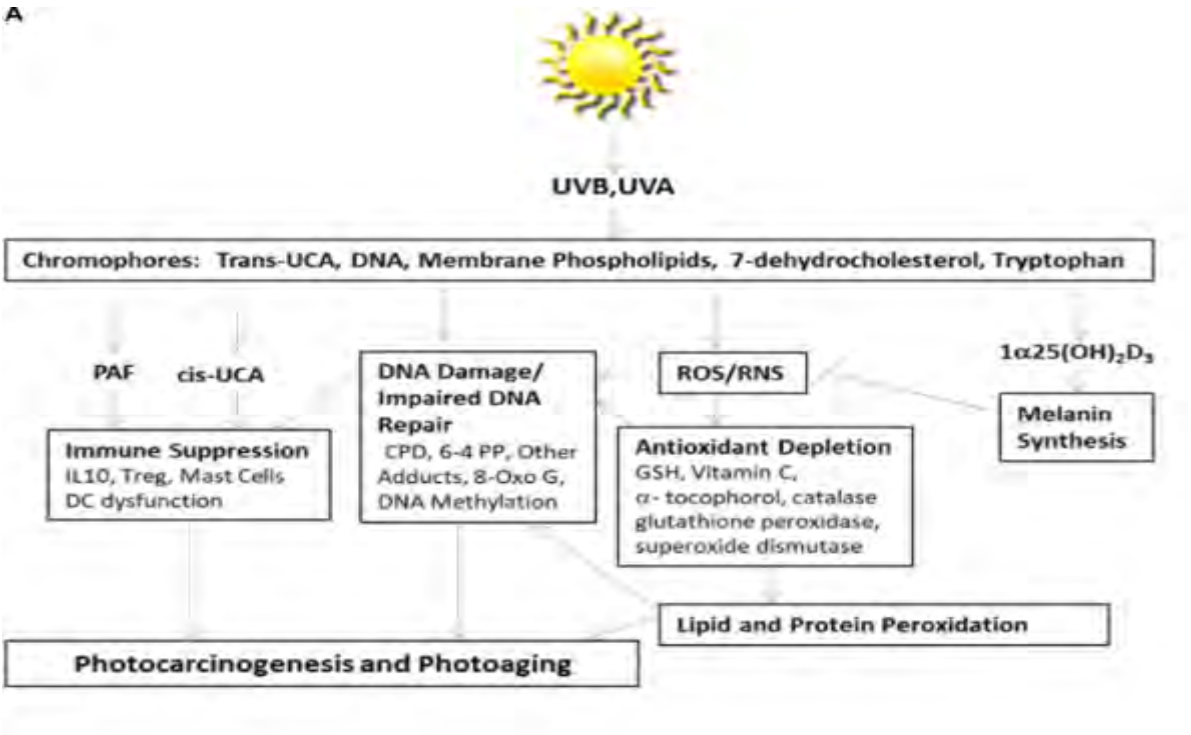
υπερβολική υπεριώδης ακτινοβολία οδηγεί σε εκτεταμένη κυτταρική βλάβη που περιλαμβάνει βλάβη στα ίδια τα χρωμοφόρα. Φυσικά προϊόντα ικανά να μετριάσουν την δράση του χρωμοφόρου χρησιμοποιούνται συχνά ως προστατευτικοί παράγοντες UVR[156].

Το DNA είναι το πιο άφθονο χρωμοφόρο που υπάρχει στην επιδερμίδα και το κύριο χρωμοφόρο που εμπλέκεται στο ερύθημα που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία. Η υπερβολική απορρόφηση της υπεριώδους ακτινοβολίας από το DNA παράγει διεγερμένες καταστάσεις ηλεκτρονίων και τοξικά προϊόντα που προκαλούν τόσο άμεση όσο και έμμεση βλάβη του DNA[156,157].Η ύπαρξη χρωστικής είναι επίσης ένα σημαντικό συστατικό του συστήματος προστασίας των χρωμοφόρων. Το μαύρισμα είναι μια φωτοπροστατευτική απόκριση στην έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία που λαμβάνει χώρα μέσω της αυξημένης παραγωγής της χρωστικής που ελέγχει τη χρωμοφόρο μελανίνη που παράγεται από τα μελανοκύτταρα. Η μελανίνη διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο απορροφώντας και διασκορπίζοντας την υπεριώδη ακτινοβολία UVR, μετατρέποντας την απορροφούμενη ενέργεια σε θερμότητα και περιορίζοντας τη βλάβη που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία[158]. Ωστόσο, όταν η τρυπτοφάνη και η τυροσίνη απορροφούν την υπεριώδη ακτινοβολία UVR, μπορούν να συνδεθούν με το DNA για να προκαλέσουν φωτοφθορές και βλάβες σε παρακείμενα αμινοξέα εντός των πρωτεϊνών[155,158].

Τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης του δέρματος μπορούν επίσης να λειτουργήσουν ως φωτοϋποδοχείς. Ένα ιδιαίτερα σχετικό παράδειγμα είναι η παραγωγή παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF) από κερατινοκύτταρα μετά από διέγερση UVR. Η υπεριώδης ακτινοβολία των κερατινοκυττάρων ενεργοποιεί τη δημιουργία ROS που προάγει τη φωτοϋπεροξείδωση των πολυακόρεστων κυτταρικών φωσφολιπιδίων[155.157]. Εκτός από τα προστατευτικά χρωμοφόρα, το δέρμα εκφράζει επίσης ενζυματικά και μη ενζυματικά αντιοξειδωτικά για να αμυνθεί από το οξειδωτικό στρες αποτρέποντας τη δημιουργία ROS, παρεμποδίζοντας τις ελεύθερες ρίζες που δημιουργούνται ή απομακρύνοντας τα κατεστραμμένα μόρια προτού συσσωρευτούν σε επίπεδα που μπορούν να αλλάξουν τον μεταβολισμό και τη βιωσιμότητα των κυττάρων. . Μέσα στο δέρμα, η επιδερμίδα περιέχει υψηλότερες συγκεντρώσεις από τα κύρια μη

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

ενζυματικά αντιοξειδωτικά γλουταθειόνη (GSH) και βιταμίνη C, τα οποία είναι άφθονα κυτταροπλασματικά αντιοξειδωτικά, ενώ η α-τοκοφερόλη (βιταμίνη E) εντοπίζεται στις κυτταρικές μεμβράνες. Η GSH είναι κυρίως παρούσα σε μειωμένη μορφή στα μιτοχόνδρια και, ενώ η συγκέντρωση είναι παρόμοια με αυτή του κυτοσόλης (10-14 mM), είναι μόνο 10-15% της συνολικής δεξαμενής GHS [157] . Τα κύρια συστατικά ενζυματικά αντιοξειδωτικά του δέρματος περιλαμβάνουν SOD, υπεροξειδάση γλουταθειόνης και καταλάση, τα οποία όλα προκαλούνται από την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία UVR[157].

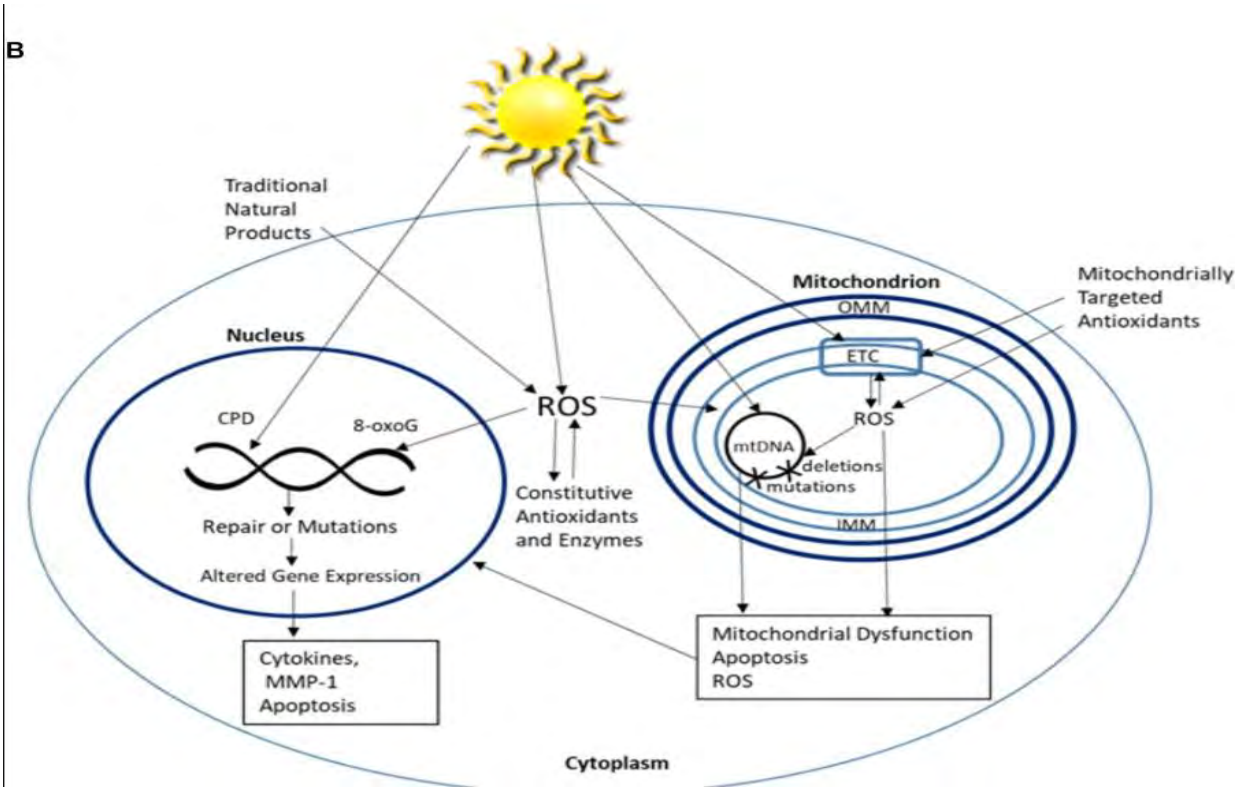


Εικόνα 35 από τη μελέτη των Brand RM et al.2018 που αναδεικνύει την επίδραση της ηλιοέκθεσης μέσω του μηχανισμού το οξειδωτικού στρες στο δέρμα.

Επίσης τα μιτοχόνδρια είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στα υπερβολικά ROS που δημιουργούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία, καθώς αποτελούν κύρια πηγή κυτταρικών οξειδωτικών. Δεδομένου ότι το μιτοχονδριακό DNA (mtDNA) βρίσκεται στη μήτρα που συνδέεται με την εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη, εκτίθεται απευθείας σε

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

ROS που δημιουργούνται από μιτοχόνδρια. Το mtDNA είναι πολύ ευαίσθητο σε βλάβες ως αποτέλεσμα ενός συνδυασμού παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της απουσίας ιντρονίων που οδηγεί σε περισσότερο από 95% κωδικεύουσες αλληλουχίες, την απουσία προστατευτικών ιστονών και λίγους μηχανισμούς επιδιόρθωσης εκτομής νουκλεοτιδίων σε σύγκριση με το πυρηνικό DNA [157].



Εικόνα 36 από τη μελέτη των Brand RM (2018) που με τα βέλη αναδεικνύει τους άμεσους και έμμεσους (μέσω ROS) στόχους της ηλιακής ακτινοβολίας.

Εκτός από την ηλιακή ακτινοβολία, οι περιβαλλοντικοί ρύποι, όπως τα σωματίδια που προέρχονται από την καύση του καυσίμου μπορούν να συμβάλλουν στις συνθήκες οξειδωτικού στρες. Τα οξείδια του αζώτου, όπως το NO και το NO2, εκπέμπονται κυρίως από τη μεταφορά και την καύση στερεών καυσίμων. Τα οξείδια του αζώτου από την ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί να προάγουν σημαντικά την οξείδωση της επιφάνειας του δέρματος σε συνδυασμό με το υπεροξείδιο που παράγεται μέσω φωτοενεργοποίησης διαφόρων χρωμοφόρων. Τέλος, το χρόνιο ψυχολογικό στρες έχει επίσης αναφερθεί ότι

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

προκαλεί οξειδωτικό στρες στο δέρμα. Η επίδραση του χρόνιου ψυχολογικού στρες θα μπορούσε να διαμεσολαβηθεί μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος, του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης και του συστήματος υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια. Η αγγειοτενσίνη ΙΙ μπορεί να διεγείρει την εξαρτώμενη από την οξειδάση NADPH παραγωγή ROS σε ουδετερόφιλα μέσω πολλών μοριακών οδών, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποιημένης από μιτογόνο πρωτεϊνικής κινάσης, της εξωκυτταρικής κινάσης που ρυθμίζεται από το σήμα (ERK) και της φωσφολιπάσης Α2. Η αγγειοτενσίνη ΙΙ έχει επίσης αναφερθεί ότι αναστέλλει τη σύνθεση της αντιοξειδωτικής αίμης οξυγενάσης-1 στα ανθρώπινα ουδετερόφιλα. Επιπλέον, ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών έχει συνδέσει τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD) με μια αυξημένη κατάσταση οξειδωτικού στρες[159].

Συνθήκες υψηλού οξειδωτικού στρες, όπως σε κάθε βιολογικό σύστημα έτσι και στο δέρμα, μπορεί να φέρουν συνέπειες. Ορισμένες αναφορές έχουν δείξει ότι η UVA ασκεί ισχυρή επίδραση στη μελανογένεση του δέρματος μέσω μιας οδού οξειδωτικού στρες που περιλαμβάνει τη δημιουργία ROS, ιδιαίτερα H_2O_2. Τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι το H_2O_2 ενεργοποιεί πρωτεΐνες που σχετίζονται με τη μελανογένεση, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεΐνης που δεσμεύει το στοιχείο cAMP, του MITF, του TYR και των PAH(πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθρων). Το H_2O_2 ενεργοποιεί την επιδερμική PAH, ένα ένζυμο που παράγει L-τυροσίνη από το απαραίτητο αμινοξύ L-φαινυλαλανίνη. Έτσι, συμβάλλει στη μελανογένεση αυξάνοντας τη δεξαμενή της L-τυροσίνης, η οποία είναι ένα αρχικό υπόστρωμα της τυροσινάσης. Επιπλέον, προηγούμενες μελέτες έχουν επίσης δείξει έναν νέο μηχανισμό που εμπλέκει το H_2O_2 στη ρύθμιση της τυροσινάσης μέσω της p53 μέσω της μεταγραφής του πυρηνικού παράγοντα 1a του ηπατοκυττάρου, ο οποίος με τη σειρά του μπορεί επίσης να επηρεάσει την απόκριση της προοπιομελανοκορτίνης[159].

Τέλος, η γήρανση του δέρματος είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που περιλαμβάνει τόσο την εσωτερική όσο και την εξωτερική γήρανση. Η εγγενής γήρανση είναι μια «φυσική» διαδικασία, εν μέρει λόγω της συσσώρευσης ROS, που προκύπτει από τον οξειδωτικό κυτταρικό μεταβολισμό, ο οποίος καθορίζεται κυρίως από γενετικούς παράγοντες. Η εξωτερική γήρανση, από την άλλη πλευρά, οφείλεται σε μεγάλο βαθμό σε

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η έκθεση στον ήλιο και η υπεριώδη ακτινοβολία, το κάπνισμα και το στρες[158].Η συσχέτηση οξειδωτικού στρες και δερματικής καρκινογέννησης θα μελετηθεί σε επόμενο κεφάλαιο.

Μετά τα ηλιοέκθεση σε κύτταρα του δέρματος, τα κατεστραμμένα βιομόρια καθώς και μόρια σήματος που δημιουργούνται από την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία μπορεί να φτάσουν στην κυκλοφορία του αίματος και με αυτόν τον τρόπο να επηρεάσουν τα κύτταρα του αίματος και τα εσωτερικά όργανα, μεταβιβάζοντας τις συνθήκες οξειδωτικού στρες από το δέρμα στο αίμα. Επιπλέον, τα ίδια φωτόνια UVA με βαθιά διείσδυση μπορεί να επηρεάσουν τα αιμοφόρα αγγεία στο χόριο και την υποδερμίδα και έτσι να αυξήσουν το οξειδωτικό στρες. Οι Svobodová AR et al. 2011 συμπέραναν πως μια μεμονωμένη έκθεση τόσο σε UVA όσο και σε ακτινοβολία UVB έχει ως αποτέλεσμα σημαντικές αλλαγές στούς αντιοξειδωτικά παραμέτρους του δερματικού ιστού με με παράλληλη οξείδωση πρωτεϊνών και των αντιοξειδωτικών χαρακτηρστικών των ερυθροκυττάρων [160]. Σε άλλη μελέτη, οι συγγραφείς παρατήρησαν πως στο αίμα ποντικιών μετά UV έκθεση-ανάπτυξη SCC στον υπολογισμό του συστηματικού οξειδωτικού στρες την κατανάλωση-μείωση πλασματικών αντιοξειδωτικών αμυνών και αυξημένα επίπεδα οξειδωμένων πρωτεϊνικών προϊόντων που προέρχονταν από συστημική φλεγμονώδη απόκριση. Συνολικά, τα αποτελέσματά ανέδειξαν ότι η χρόνια ακτινοβολία UVB οδηγεί όχι μόνο οξειδωτικό στρες στο παρακείμενο δέρμα του όγκου και στον ίδιο τον όγκο, αλλά και συστηματικά όπου αντανακλάται μέσω του αίματος[161].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.4.6. Δείκτες μέτρησης οξειδωτικού στρες στους ιστούς

Ο ορισμός του οξειδωτικού στρες ως ανισορροπίας μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών προς όφελος των αντιοξειδωτικών και η επιρροή της οξειδοαναγωγής από οξειδωτικά, η μέτρηση του ρυθμού παραγωγής οξειδωτικών έναντι της αποβολής/εξουδετέρωσης οξειδωτικών φαίνεται να είναι απαραίτητη. Κατ' αρχήν, αυτές οι μετρήσεις είναι δυνατές και έχουν αναπτυχθεί διάφορες μέθοδοι προς αυτόν τον στόχο, με την ελπίδα να κατανοηθεί ο ρόλος του οξειδωτικού στρες στην ανθρώπινη ασθένεια. Η μέτρηση του οξειδωτικού στρες που σχετίζεται με την ασθένεια είναι σημαντική, αν και δεν θα έλυνε το ερώτημα εάν το οξειδωτικό στρες είναι αιτία ή συνέπεια ασθένειας.

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες τεχνικές ανάλογα με τον τύπο του δείγματος (κύτταρα, ιστοί, αίμα, ούρα, δείγματα τροφίμων) Οι περισσότερες από τις δοκιμές μετρούν τη ζημιά που έχουν προκαλέσει οι ρίζες ή η περίσσεια οξειδωτικών, όπως βλάβη DNA/RNA (8-Υδροξυγουανοσίνη (8-OHG), 8-υδροξυδεοξυγουανοσίνη (8-OHdG), θέσεις DNA χωρίς βάσεις (AP), θέσεις προσθήκης στο DNA, Θραύσματα DNA διπλού κλώνου και προσδιορισμός Comet (γενική βλάβη DNA). Επιπλέον, έχουν χρησιμοποιηθεί τροποποιήσεις πρωτεϊνών, όπως οξείδωση/νιτροποίηση, περιεκτικότητα πρωτεΐνης σε καρβονύλιο (PCC) 3-νιτροτυροσίνη, τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGE), προϊόντα πρωτεΐνης προηγμένης οξείδωσης (AOPP), πρωτεϊνικά προϊόντα προσθήκης, πρωτεϊνικές ρίζες και προϊόντα προσθήκης s-γλουταθειόνης [162].

Όλες αυτές οι τεχνικές που προτείνονται για τη μέτρηση του οξειδωτικού στρες μετρούν τη ζημιά που προκαλείται από ένα οξειδωτικό γεγονός και όχι το ποσοστό βλάβης έναντι του ρυθμού προστασίας. Ουσιαστικά οι παραπάνω στατικές τεχνικές δεν μετρούν το οξειδωτικό στρες, που είναι μια δυναμική έννοια αλλά το αποτέλεσμα που έχουν οι συνθήκες του οξειδωτικού στρες.

Άλλες τεχνικές έχουν επίσης προταθεί για τη μέτρηση των μορίων που προκαλούν βλάβες: δραστικά είδη οξυγόνου (ROS), αντιδραστικά είδη αζώτου (RNS), υπεροξείδιο του υδρογόνου και οξείδιο του αζώτου. Αυτές οι μετρήσεις έχουν το μειονέκτημα ότι τα εν λόγω μόρια υπόκεινται σε ταχεία και ανεξέλεγκτη διάσπαση.

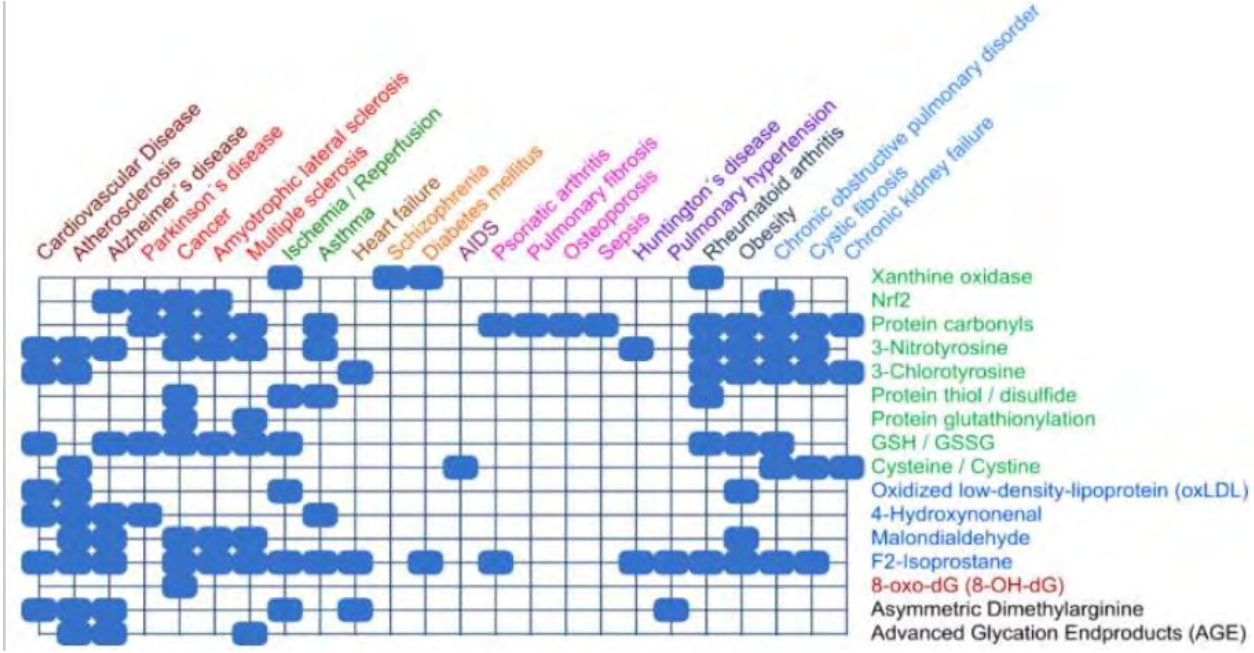
Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC) είναι το μέτρο της ποσότητας των ελεύθερων ριζών που δεσμεύονται από ένα δοκιμαστικό διάλυμα και χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας βιολογικών δειγμάτων Η έννοια της «ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (TAC), η οποία προήλθε από τη χημεία και στη συνέχεια εφαρμόστηκε στη βιολογία και την ιατρική, και περαιτέρω στη διατροφή και την επιδημιολογία, χρήζει κριτικής αξιολόγησης, επειδή υπάρχουν σοβαροί περιορισμοί που αποκλείουν την ουσιαστική εφαρμογή συνθήκες vivo. Με βάση αυτό το άρθρο, η χρήση του όρου «ολική» δεν είναι κατάλληλη αφού η κύρια αντιοξειδωτική άμυνα είναι ενζυματική [163].

Η οξειδωτική βλάβη, όπως μετράται σε βιολογικό δείγμα (ούρα, ορός, σάλιο) αλλά και σε δείγμα ιστού, μπορεί να είναι το άθροισμα διαφορετικών οξειδωτικών γεγονότων, σε διαφορετικά μέρη ενός κυττάρου, σε διαφορετικούς ιστούς ή όργανα. Από τις συστηματικές μετρήσεις της οξειδωτικής βλάβης σε ένα βιολογικό δείγμα, δεν μπορεί κανείς να συμπεράνει εάν συνέβη σε ένα μόνο σημείο ή σε πολλαπλά και διαφορετικά. Επιπλέον, το οξειδωτικό συμβάν μπορεί να οδηγήσει σε συνέπειες που εξαρτώνται από τη θέση της βλάβης (μοριακή βλάβη, κυτταρική βλάβη ή προς τα πάνω και προς τα κάτω ρύθμιση των οδών σηματοδότησης). Λόγω αυτής της αβεβαιότητας, είναι αμφίβολο εάν οι μετρήσεις της οξειδωτικής βλάβης in vivo μπορούν να έχουν διαγνωστική ή/και προγνωστική αξία[162].

Ωστόσο, μπορεί να τεθεί το ερώτημα ποιες πληροφορίες μπορούν να ληφθούν με τη μέτρηση του οξειδωτικού στρες στα κύτταρα in vitro. Ο παραδοσιακός τρόπος πρόκλησης οξειδωτικού στρες στα κύτταρα in vitro είναι αυτός της προσθήκης ενός οξειδωτικού, συχνά υπεροξειδίου του υδρογόνου, σε μια κυτταρική καλλιέργεια. Με αυτήν την προσέγγιση, τα κύτταρα λαμβάνουν μια συνολική ισχυρή οξειδωτική έκρηξη, κάτι που δεν συμβαίνει φυσιολογικά ακόμα και στα πλαίσια της νόσου. Αν και χρησιμοποιείται συχνά, μια τέτοια μέθοδος έχει αποτελέσει αντικείμενο σοβαρών κριτικών[162].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Εικόνα 37 που δείχνει διάφορους δείκτες οξειδωτικού στρες (πρωτεινεις, λιπίδια και DNA) που έχουν μελετηθεί σε διάφορες ασθένειες

Με βάση το άρθρο των Ghezzi P et al.2020, οι δείκτες οξειδωτικού σρες μπορεί να διαχωριστούν στους παρακάτω:

Τύπου 0	Άμεση μέτρηση συγκεκριμένου μορίου ROS (π.χ. H2O2)
Τύπου 1	Πρωτεϊνικά καρβονύλια; MDA, HNE, ισοπροστάνες, 8-οξο-dG
Τύπου 2	HOCl; ουρικό οξύ, αλλαντοϊνη
Τύπου 3	SOD, CAT, GPX, PON1, NOX, XO, DUOX, Βιτ. E, Βιτ. C, χολερυθρίνη
Τύπου 4	Γενετικοί παράγοντες και μεταλλάξεις

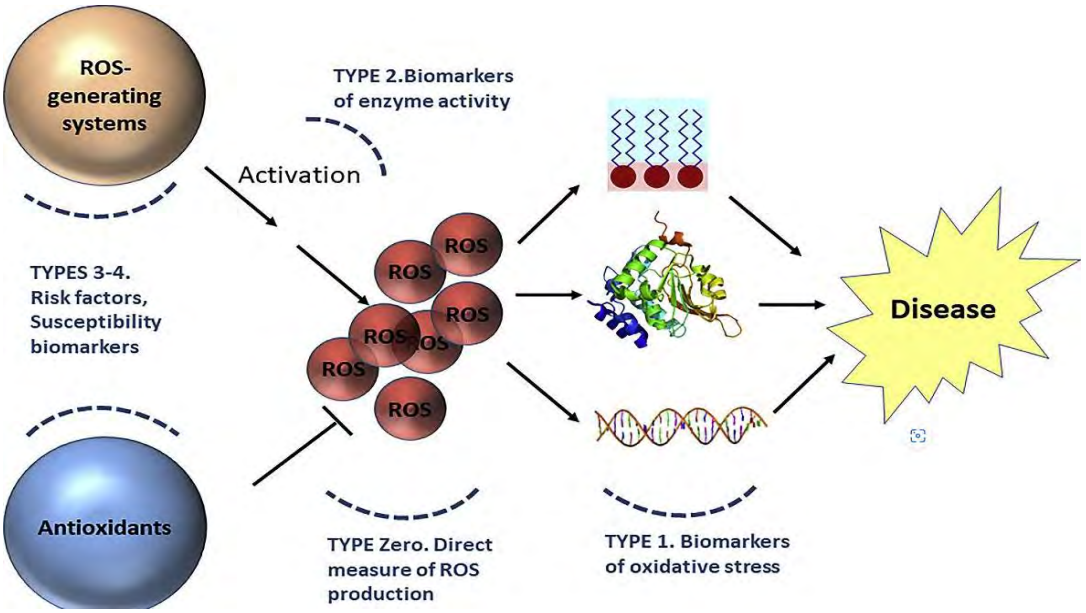
Ο πρώτος τύπος δεικτών, ορίστηκε ως «βιοδείκτες οξειδωτικού στρες», είναι στην πραγματικότητα βιοδείκτες «οξειδωτικής βλάβης» και περιλαμβάνουν τα προϊόντα οξείδωσης λιπιδίων, πρωτεϊνών και νουκλεϊκών οξέων. Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

επίσης μόρια που μειώνονται μετά από οξείδωση από ROS, όπως η γλουταθειόνη (GSH).Ο δεύτερος τύπος βιοδεικτών είναι δείκτες ότι τα ένζυμα που παράγουν ROS έχουν ενεργοποιηθεί. Από όσο γνωρίζουμε, οι μόνοι βιοδείκτες αυτού του τύπου είναι το ουρικό οξύ (UA) και η αλλαντοΐνη, σταθερά προϊόντα της οξειδάσης της ξανθίνης (XO) που δημιουργεί ROS. Περιλαμβάνουν επίσης υποχλωριώδες οξύ (HOCl) που είναι δείκτης της φαγοκυτταρικής παραγωγής H_2O_2 μέσω της μυελοϋπεροξειδάσης.Ένας τρίτος τύπος είναι βιοδείκτες που μετρούν παράγοντες που καθορίζουν την ευαισθησία σε οξειδωτική βλάβη. Περιλαμβάνουμε σε αυτήν την ομάδα ένζυμα (όπως δισμουτάση υπεροξειδίου (SOD) ή καταλάση (CAT)) και μόρια μικρού μοριακού βάρους (π.χ. βιταμίνες C και E, χολερυθρίνη) που αντιδρούν με το ROS και συχνά περιγράφονται γενικά ως αντιοξειδωτικά ή καθαριστικά. Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει επίσης επίπεδα ενζύμων που παράγουν ROS (π.χ. οξειδάσες NADPH, NO_X και XO).Τέλος, έναν τέταρτο τύπο βιοδεικτών που αντιπροσωπεύεται από το μέτρο των μεταλλάξεων στα διάφορα ένζυμα που εμπλέκονται ως παραγωγοί ή σαρωτές ROS, καθώς θα παρέχουν πληροφορίες για τους παράγοντες ξενιστή που καθορίζουν την ευαισθησία σε έναν περιβαλλοντικό στρεσογόνο παράγοντα, και έτσι υποδεικνύουν το ρόλο του οξειδωτικού στρες σε μια συγκεκριμένη ασθένεια. Για παράδειγμα, η συσχέτιση μεταξύ μεταλλάξεων του γονιδίου SOD2 και του κινδύνου διαβήτη ή αυτή των μεταλλάξεων στο γονίδιο που κωδικοποιεί για το Nrf2 με τη νόσο του Πάρκινσον θα μπορούσε να υποστηρίξει την υπόθεση ότι το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται κάπως σε αυτές τις ασθένειες[163].

Θα περίμενε κανείς ότι εάν προκαλέσουμε οξειδωτικό στρες, τα επίπεδα του πρώτου τύπου βιοδεικτών θα αυξηθούν (ή θα μειωθούν στην περίπτωση της GSH), αλλά το επίπεδο των παραγόντων κινδύνου δεν θα αλλάξει, τουλάχιστον στις πρώιμες φάσεις της αύξησης οξειδωτικού στρες (μπορεί να αυξηθεί αργότερα ως προσαρμοστική απόκριση). Στην ουσία, οι βιοδείκτες τύπου 3 και 4 δεν αποτελούν μέρος της έκθεσης που θα οδηγήσουν σε αύξηση του οξειδωτικού στρες καθώς δεν επηρεάζονται από το οξειδωτικό στρες, αλλά μάλλον από παράγοντες που έχουν να κάνουν με το δέκτη. Φυσικά, αυτό που λείπει στις κλινικές μελέτες είναι οι βιοδείκτες «τύπου μηδέν», δηλαδή μια άμεση, σαφής μέτρηση του ROS σε ασθενείς[163,164].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Εικόνα 38 από το άρθρο του Ghezzi P(2020) με τη διάκριση των δεικτών οξειδωτικού στρες

Όσον αφορά τα προιόντα τύπου 1, αξίζει να σχολιαστούν τα καρβονύλια των πρωτεινών και τα TBARS. Τα πρωτεϊνικά καρβονύλια σχηματίζονται μέσω της οξειδωτικής διάσπασης των πρωτεϊνικών σκελετών. Η οξειδωτική απαμίνωση της λυσίνης και του γλουταμικού οξέος έχει επίσης ως αποτέλεσμα την παραγωγή πρωτεϊνικών καρβονυλιών. Δεδομένου ότι τα καρβονύλια μπορούν να προκύψουν από διαφορετικούς μηχανισμούς, η συγκέντρωσή τους είναι συνήθως υψηλότερη από αυτή άλλων βιοδεικτών. Τα πρωτεϊνικά καρβονύλια (δηλαδή, που έχουν τμήματα αλδεΰδης και κετόνης) συνήθως ανιχνεύονται μετά από παραγωγοποίηση με 2,4-δινιτροφαινυλυδραζίνη (DNP)[165].

Παρά την ευρεία χρήση τους, όλες οι μέθοδοι που ανιχνεύουν τόσο το MDA όσο και το 4-HNE έχουν τις παγίδες τους. Στον προσδιορισμό αντιδραστικών ουσιών με θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBARS), έως και το 98% του μετρούμενου MDA μπορεί να σχηματιστεί από τις συνθήκες υψηλής θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της ίδιας της διαδικασίας . Όταν συνδυάζονται με HPLC, τα προϊόντα προσθήκης MDA-TBA σε in vitro οξειδωμένο ανθρώπινο πλάσμα μπορούν να προσδιοριστούν αξιόπιστα, αν και αυτή η μέθοδος απαιτεί επεξεργασία μεμονωμένων δειγμάτων και η εγκυρότητά της ως δείκτης in vivo οξειδωτικού στρες παραμένει αβέβαιη, καθιστώντας την λιγότερο εφαρμόσιμη για

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

κλινική ρουτίνα χρήση. Τα πολυάριθμα εμπορικά εύχρηστα κιτ στερούνται ειδικότητας και η σημασία τους για την κλινική έρευνα είναι αμφίβολη[166].

Όσον αφορά τους τύπου 3, σημαντικότερος δείκτης αποτελεί η γλουταθειόνη,Σε, οποιαδήποτε κατάσταση που σχετίζεται με υπερβολικό ROS θα μειώσει τα επίπεδα GSH ή θα μειώσει την αναλογία GSH/GSSG. Μέσα στα κύτταρα, η GSH είναι παρούσα σε χιλιοστογραμμομοριακές συγκεντρώσεις, με αποτέλεσμα υψηλές αναλογίες GSH/GSSG (>30) . Η αναλογία GSH/GSSG στον ορό είναι σημαντικά χαμηλότερη (~3). Το αν αυτό αντανακλά μια κατάσταση κυτταρικής οξειδοαναγωγής είναι αμφίβολο και μπορεί να μην είναι καλός δείκτης οξειδωτικού στρες. Έτσι, οι περισσότερες μελέτες μετρούν την GSH των ερυθροκυττάρων όπου οι συγκεντρώσεις της GSH είναι υψηλές, αλλά όχι απαραίτητα καλός δείκτης οξειδωτικού στρες στους ιστούς. Επιπλέον, τα χαμηλότερα επίπεδα GSH μπορεί να μην οφείλονται απαραίτητα σε οξείδωση, αλλά μάλλον σε συνέπεια χαμηλότερων επιπέδων κυστεΐνης (η κυστεΐνη είναι ο πρόδρομος της GSH που περιορίζει το ρυθμό) λόγω διατροφικής ανεπάρκειας[163].Η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα θεωρείται τύπος 3 παράμετρος οξειδωτικού στρες.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.5. Οξειδωτικό στρες και νόσος

Οι συνθήκες οξειδωτικού στρες αντανακλούν την ισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτκών παραγόντων - και μια τέτοια ανισορροπία όπως είδαμε μπορεί να συμβεί σε έναν ιστό ή όργανο το οποίο έχει δεχτεί ένα ερέθισμα που έχει ανατρέψει αυτή τη ισορροπία και να τη μεταφέρει σε ένα άλλο ιστό ή όργανο σε μικρότερο βαθμό. Ιδίως όταν πρόκειται για συστηματικές νόσους όπως σακχαρώδης διαβήτης και παχυσαρκία λογικά προκύπτει πως επηρεάζονται περισσότερα όργανα. Η έντονη ηλιοέκθεση είναι και αυτή μια τέτοια συστηματική κατάσταση.

Επίσης κάθε ασθενής που φέρει μια νόσο όπως πχ. καρκίνος δέρματος, φέρει και άλλες νοσηρότητες που ενδέχεται να επηρεάζουν το συστηματικό οξειδωτικό στρες αλλά και το οξειδωτικό στρες κάθε άλλου οργάνου. Πχ. έχει αποδειχθεί πως ο σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του οξειδωτικού στρες στο δέρμα , το οποίο μάλιστα όταν υπερβεί ορισμένα όρια μπορεί να εκδηλώσει και πυροδοτήσει δερματικές εκδηλώσεις. Επομένως είναι σημαντικό να ξέρουμε τις συνοσυρότητες έχει ο κάθε ασθενής μας καθώς καθεμία μπορεί να εντείνει το οξειδωτικό στρες και να επηρεάζει ανάλογα τους δείκτες του. Μελέτες μάλιστα δείχνουν πως η ύπαρξη συνοσυρροτήτων μπορεί να επιβαρύνει αθροιστικά το οξειδωτικο στρες, όπως η μελέτη που ανέλυσε τα επίπεδα οξειδωτικού στρες σε ασθενείς μόνο με υπέρταση, σε ασθενείς μόνο με ΧΑΠ και σε ασθενείς με ΧΑΠ και υπέρταση και ανέδειξε πως στην τελευταία κατηγορία επικράτούσαν οι συγκριτικά υψηλότερες τιμές οξειδωτικού στρες[167].

4.5.1. Η υπερβολική έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία προκαλεί συστηματικές αλλαγές και επηρεάζει το συστηματικό οξειδωτικό στρες

Η υπεριώδης ακτινοβολία προκαλεί μια σειρά βιολογικών αλλαγών στο δέρμα που οδηγούν σε ανοσοκαταστολή τόσο τοπικά όσο και σε απομακρυσμένα όργανα, επηρεάζοντας το συνολικό ανοσοποιητικό του ατόμου.

Η UVB και η UVA είναι και οι δύο ανοσοκατασταλτικές στον άνθρωπο.Η επαγόμενη από τη UVB ανοσοκαταστολή κορυφώνεται στα 310 nm και ενώ η ανοσοκαταστολή από τη UVA κορυφώνεται στα 370 nm και είναι πιθανό να προκύψει από οξειδωτικό στρες στο

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

δέρμα που οδηγεί στην ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού συμπληρώματος. Η υπεριώδης ακτινοβολία μπορεί να καταστέλλει τις ανοσολογικές αποκρίσεις στο δέρμα και την παροχέτευση κυττάρων(πχ. καταστραμμένα από την υπεριώδη ακτινοβολία κύτταρα Langerhans) του δέρματος σε λεμφαδένες στους οποίους ενεργοποιούνται τα κύτταρα Τ τα οποία με τη σειρά τους επιστρέφουν στο δέρμα. Ως αποτέλεσμα επιτυγχάνεται η ενεργοποίηση των ρυθμιστικών κυττάρων Τ και Β και μειώνεται η ενεργοποίηση τελεστών και Τ κυττάρων μνήμης. UV ακτινοβολία του δέρματος καταστέλλει επίσης τις ανοσολογικές αποκρίσεις στα εσωτερικά όργανα, συμπεριλαμβανομένων μειωμένη ενεργοποίηση των Τ κυττάρων της μνήμης στο μυελό των οστών και στον σπλήνα, αναστολή των αποκρίσεων Τ-λεμφοκυττάρων στο σπλήνα και τη λεμφική παροχέτευσης του πνεύμονα καθώς επίσης και την καταστολή της λειτουργίας των πρόδρομων δενδριτικών κυττάρων στο μυελό των οστών. Ενώ έχει λάβει μικρή ερευνητική προσοχή, ο μηχανισμός με τον οποίο η υπεριώδης ακτινοβολία καταστέλλει την ανοσία στα εσωτερικά όργανα φαίνεται να διαφέρει από την καταστολή της ανοσίας του δέρματος. Η UV καταστολή της ανοσίας του δέρματος συνεπάγεται βλάβη του DNA, ισομερισμό του UCA στην κατασταλτική cis μορφή, και το οξειδωτικό στρες, κανένα από τα που φαίνεται να εμπλέκονται στην καταστολή της ανοσίας στην υπεριώδη ακτινοβολία εσωτερικά όργανα. Προφανώς η υπεριώδης ακτινοβολία ξεκινά την παραγωγή του διαλυτών παραγόντων που καταστέλλουν την ανοσία σε απομακρυσμένα σημεία[167].

Πέρα από την επίδραση στο ανοσοποιητικό, η ηλιοέκθεση φαίνεται να επηρεάζει το ενδοκρινικό και νευρικό σύστημα. Το δέρμα είναι ένας αναγνωρισμένος στόχος για νευροενδοκρινικά σήματα που παρέχονται από την κυκλοφορία (ορμόνες και νευροορμόνες) ή μέσω νευρικών απολήξεων (νευροδιαβιβαστές, νευροπεπτίδια, νευροτροφίνες) που δρουν τόσο στα μόνιμα όσο και στα κυκλοφορούντα κύτταρα του δέρματος μέσω ενεργοποίησης συγκεκριμένων συνδεδεμένων με τη μεμβράνη και/ή πυρηνικών κυττάρων. υποδοχέων. Για να ανταποκριθούν σε μια ποικιλία εσωτερικών και εξωτερικών σημάτων όπως η UV ακτινοβολία, τα κύτταρα του δέρματος όχι μόνο είναι ευαίσθητα στη νευροορμονική ρύθμιση αλλά παράγουν επίσης στοιχεία του άξονα HPA ή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς, καθώς και άλλα νευροπεπτίδια, βιογενείς αμίνες, σεροτονίνη, μελατονίνη , NO, οπιοειδή, κανναβινοειδή, κατεχολαμίνες,

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

ακετυλοχολίνη, στεροειδή, σεκοστεροειδή και αυξητικούς παράγοντες αδιποκίνες και κυτοκίνες. Το νευροενδοκρινικό σύστημα του δέρματος περιλαμβάνει επιδερμικά και δερματικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των εγκατεστημένων ανοσοποιητικών κυττάρων, των νευρικών απολήξεων και των αισθητηρίων υποδοχέων στο δέρμα και τα εξαρτήματά του[168].

Η απελευθέρωση διαλυτών νευρο-ενδοκρινικών-ανοσιακών παραγόντων στην κυκλοφορία μπορεί να ασκήσει συστημικές, ενδοκρινικές και ΚΝΣ επιδράσεις, όπως φαίνεται εντυπωσιακά από την επαγόμενη από την υπεριώδη ακτινοβολία (UVR) β-ενδορφίνη και CRH απελευθερώνει από το δέρμα, ενώ τα κύτταρα του ανοσοποιητικού που έχουν διεγερθεί με υπεριώδη ακτινοβολία στο δέρμα μπορούν να λειτουργήσουν ως κυτταρικοί «δεύτεροι αγγελιοφόροι» του δερματικού νευρο-ενδοκρινικού ανοσοποιητικού συστήματος για να επηρεάσουν την ολική ομοιόσταση του οργανισμού[166].

Επομένως η ηλιακή έκθεση μπορεί να επηρεάσει και άλλα συστήματα του άνθρωπινου σώματος λόγω της στενής σχέσης του δέρματος με τα άλλα όργανα, αναμένοντας να τροποποιήσει τις συνθήκες οξεοδωτικού στρες όχι μόνο τοπικά στο δέρμα αλλά και σε άλλα όργανα του οργανισμού μέσω ορμονών, ανοσολογικών σημάτων και μορίων - διαβιβαστών .Όπως, αναφέρθηκε μετά την ηλιοέκθεση σε κύτταρα του δέρματος ,τα κατεστραμμένα βιομόρια καθώς και μόρια σήματος που δημιουργούνται από την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία μπορεί να φτάσουν στην κυκλοφορία του αίματος και με αυτόν τον τρόπο να επηρεάσουν τα κύτταρα του αίματος και τα εσωτερικά όργανα, μεταβιβάζοντας τις συνθήκες οξειδωτικού στρες από το δέρμα στο αίμα. Επόμενως η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία αναμένεται να αυξάνει το συστηματικό οξειδωτικό στρες[167].

Πράγματι, μελέτη έδειξε πως η έκθεση του δέρματος στην υπεριώδη ακτινοβολία αυξάνει τους βιοδείκτες του συστημικού οξειδωτικού στρες. Τόσο το οξειδωτικά κατεστραμμένο DNA (8-oxodG) όσο και το RNA (8-oxoGuo) αυξάνουν μετά την UVR. Η κινητική των αποκρίσεων βιοδεικτών ούρων μετά από UVR διαφέρει μεταξύ των τύπων δέρματος[168].Με βάση δείκτες οξειδωτικού στρες, σε ποντίκια τα επίπεδα γλουταθειόνης ολικού αίματος (GSH) μειώθηκαν σημαντικά μετά από 3-9 ημέρες ακτινοβόλησης. Η δραστικότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης τις ημέρες 6 και 9 και η δράση της

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

αναγωγάσης της γλουταθειόνης τις ημέρες 3, 6 και 9 μετά την ακτινοβόληση μειώθηκαν σημαντικά. Οι δράσεις υπεροξειδίου δισμουτάσης και καταλάσης μειώθηκαν σημαντικά 3-9 ημέρες μετά την ακτινοβόληση[169].Σε παρόμοια μελέτη με ακτινοβόληση ποντικιών , αποδείχτηκε πως στα ερυθροκύτταρα, η δραστηριότητα της S-τρανσφεράσης της γλουταθειόνης αυξήθηκε στις δύο χαμηλότερες δόσεις UV, η δραστηριότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης αυξήθηκε σε όλες τις δόσεις UV και η δραστηριότητα της καταλάσης αυξήθηκε μετά την υψηλότερη δόση UV. Στο πλάσμα, η περιεκτικότητα σε TBARS και η μειωμένη αναλογία γλουταθειόνης (GSH)/GSSG αυξήθηκαν στην υψηλότερη δόση UV. Επόμενως όσο πιο υψηλή η ένταση της ακτινοβόλησης τόσο περισσότεροι δείκτες οξειδωτικού στρες επηρεάζοντα[170-174].

Οι Biernacki M et al. μελέτησαν τις συνέπειές του στο αίμα μη τριχιοτών αρουραίων των οποίων το δέρμα εκτέθηκε σε ακτινοβολία UVA/UVB για 4 εβδομάδεςΤα αποτελέσματα αυτής της μελέτης επιβεβαίωσαν ότι η χρόνια έκθεση του δέρματος των αρουραίων στην υπεριώδη ακτινοβολία, ιδιαίτερα στην υπεριώδη ακτινοβολία UVB, οδηγεί σε ανισορροπία οξειδοαναγωγής στο αίμα ως αποτέλεσμα της αυξημένης παραγωγής ROS, με αποτέλεσμα τη συνοδευτική μείωση των αντιοξειδωτικών ικανοτήτων. Η επακόλουθη επίδραση των ROS τόσο σε μικρά μόρια όσο και σε μακρομόρια όπως τα λιπίδια καθώς και σε πεπτίδια και πρωτεΐνες. Έτσι, υπό συνθήκες οξείδωσης που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία, οι πρωτεΐνες συμπεριλαμβανομένων των αντιοξειδωτικών ενζύμων, τροποποιημένων από ROS έχουν χαμηλότερη βιολογική απόδοση, η οποία εκδηλώνεται με μείωση της δραστηριότητας υπεροξειδάσης GSH μετά την ακτινοβολία UVB. Η συνοδευτική μείωση του επιπέδου της GSH ευνοεί την προς τα κάτω ρύθμιση της αντιοξειδωτικής αποτελεσματικότητας έναντι των λιπιδίων και την εντατικοποίηση των προοξειδωτικών επιδράσεων. Ειδικά η μείωση του επιπέδου της GSH εντείνει τη μείωση άλλων μη ενζυματικών αντιοξειδωτικών (ιδιαίτερα των βιταμινών A και C), με τα οποία η GSH συνεργάζεται για τη διατήρηση της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας και την πρόληψη των τροποποιήσεων των λιπιδίων[174]. Επίσης έχει αποδειχθεί πως μια μεμονωμένη έκθεση σε ακτινοβολία UVA προκαλεί σημαντική μείωση της δραστηριότητας της αναγωγάσης της γλουταθειόνης και της καταλάσης και μείωση του επιπέδου της GSH στο δέρμα, στο αίμα και στο ήπαρ, ενώ η έκθεση σε ακτινοβολία UVB συμβάλλει στη μείωση της

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

δραστηριότητας της υπεροξειδικής δισμουτάσης, υπεροξειδάση γλουταθειόνης και των επιπέδων GSH . Πιστεύεται ότι αυτό σχετίζεται με την εξάντληση των αντιοξειδωτικών πόρων και την αύξηση του επιπέδου των προϊόντων υπεροξείδωσης των λιπιδίων, ειδικά στο ήπαρ[171,172].

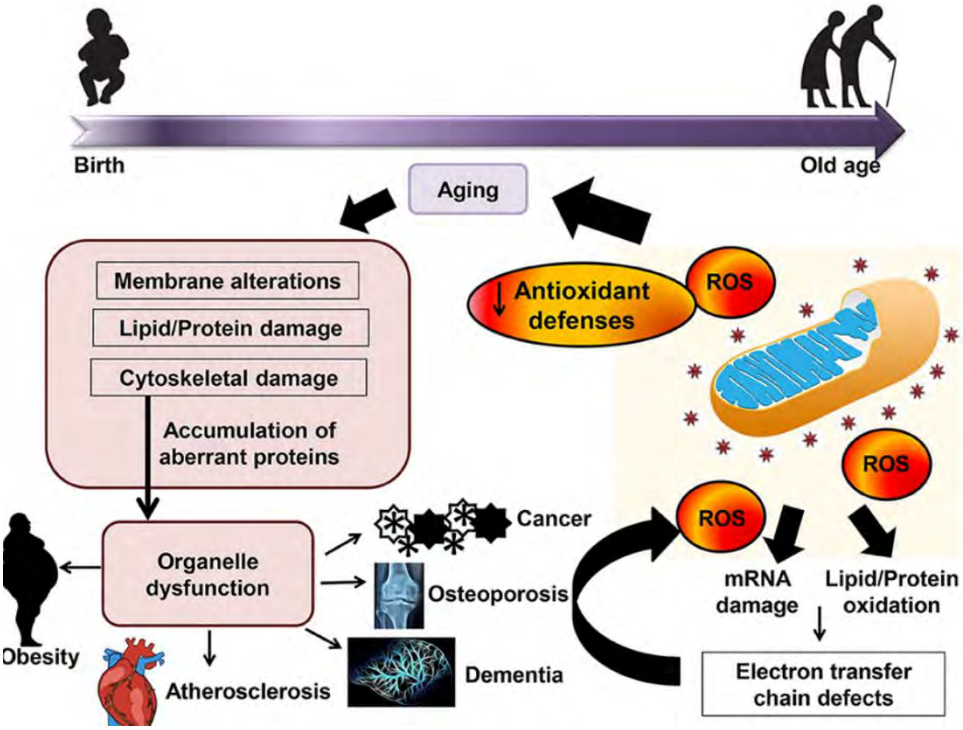
Αύξηση συνθηκών οξειδωτικού στρες παρατηρήθηκαν και in vitro .Σε μελέτη διερεύνησαν τη δραστηριότητα της καταλάσης και τους δείκτες υπεροξείδωσης λιπιδίων (LP) αίματος δότη που εκτέθηκε σε διαφορετικές δόσεις ακτινοβολίας UV. Δόσεις μικρότερες από 630 J/m^2 βρέθηκαν να ενεργοποιούν την καταλάση και να αναστέλλουν την LP ενώ δόσεις υψηλότερες από 630 J/m^2 ανέστειλαν τη δραστηριότητα καταλάσης και την ενεργοποιημένη LP[171,174].

4.5.2. Οξειδωτικό στρες και ηλικία

Η θεωρία του οξειδωτικού στρες της γήρανσης βασίζεται στην υπόθεση ότι οι λειτουργικές απώλειες που σχετίζονται με την ηλικία οφείλονται στη συσσώρευση βλαβών που προκαλούνται από τα ROS. Ταυτόχρονα, το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται σε διάφορες παθήσεις που σχετίζονται με την ηλικία (π. προχωρώντας η ηλικία, η άμυνα των αντιοξειδωτικών τίθεται σε κίνδυνο και η συσσώρευση ROS προκαλεί μεταμεταγραφικές τροποποιήσεις, οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες, όπως η νίτρωση και η νιτροζυλίωση η καρβονυλίωση (δηλ. PC, 4-HNE) και γλυκοζυλίωση[175].

Επίσης η συστηματική φλεγμονή στη γήρανση, η οποία εμφανίζεται απουσία εμφανούς μόλυνσης επιβαρύνει το συστηματικό οξειδωτικό στρες. Η χρόνια φλεγμονή συνήθως προέρχεται από τα κατεστραμμένα κύτταρα ή μακρομόρια λόγω ανεπαρκούς απομάκρυνσης ή αυξημένης παραγωγής. Η ικανότητα του εντέρου να δεσμεύει επιβλαβή μικρόβια μειώνεται με την ηλικία. Επομένως, ορισμένα από τα επιβλαβή προϊόντα που παράγονται από τα μικροβιακά συστατικά του ανθρώπινου σώματος, όπως η μικροβίωμα του εντέρου, είναι ικανά να διαπεραστούν στους περιβάλλοντες ιστούς και στη συνέχεια να οδηγήσουν σε χρόνια φλεγμονή χαμηλού βαθμού οδηγόντας σε ένα φαύλο κύκλο φλεγμονής - οξειδωτικού στρες[176].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Εικόνα 39 από το άρθρο των Tan BL et al.(2018) που δείχνει την επίδραση του οξειδωτικού στρες και της αλληλεπίδρασης της γήρανσης και των ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία. Η συσσώρευση ενεργών ειδών οξυγόνου (ROS) οδηγεί σε βλάβη του mRNA και οξείδωση λιπιδίων/πρωτεϊνών και στη συνέχεια προκαλεί μείωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας και τελικά παράγει περισσότερο οξειδωτικό στρες. Η μείωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας και η απόκριση του οξειδωτικού στρες στη γήρανση μπορεί στη συνέχεια να συμβάλλουν σε ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία[176].

4.5.3. Οξειδωτικό στρες και σακχαρώδης διαβήτης

Όλο και περισσότερα στοιχεία υποδηλώνουν ότι το οξειδωτικό στρες παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ). Το οξειδωτικό στρες φαίνεται επίσης να είναι ο παθογόνος παράγοντας στις υποκείμενες επιπλοκές της νόσου. Υπάρχουν πολλοί πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η περίσσεια μεταβολιτών γλυκόζης μπορεί να προάγει την ανάπτυξη επιπλοκών του ΣΔ και να προκαλέσει βλάβη στα β-κύτταρα του παγκρέατος. Ωστόσο, όλα αυτά τα μονοπάτια έχουν κοινό τον σχηματισμό ROS, που, σε περίσσεια και με την πάροδο του χρόνου, προκαλεί χρόνιο

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

οξειδωτικό στρες, το οποίο με τη σειρά του προκαλεί ελαττωματική έκφραση γονιδίου ινσουλίνης και έκκριση ινσουλίνης καθώς και αυξημένη απόπτωση[177].

Η παρατεταμένη έκθεση τόσο των ανθρώπινων όσο και των ζωικών κυττάρων και ιστών σε υπεργλυκαιμία είναι γνωστό ότι οδηγεί σε μη ενζυματική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών και τα τελικών προϊόντων και καταλήγει στην παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS). Η χρόνια υπεργλυκαιμία θεωρείται ως κύριος παράγοντας για την προώθηση της ανάπτυξης μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών στον διαβήτη τύπου 2 και η υπεργλυκαιμία είναι γνωστό ότι ευθύνεται για τη βλάβη του DNA, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών και ο βαθμός της βλάβης έχει συνδεθεί με ο βαθμός της υπεργλυκαιμικής επαγόμενης παραγωγής δραστικών ειδών οξυγόνου και κατά συνέπεια το οξειδωτικό στρες[178].Το οξειδωτικό στρες έχει βασικούς ρόλους στην παθοφυσιολογία της αντίστασης στην ινσουλίνη και του ΣΔ . Μπορεί να μειώσει την περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη μέσω τουλάχιστον πέντε κύριων μοριακών μηχανισμών μέσω της δυσλειτουργίας των β-κυττάρων, των φλεγμονωδών αποκρίσεων, της μείωσης και/ή εντοπισμού της GLUT-4, της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας και της βλάβης των φυσιολογικών οδών σηματοδότησης της ινσουλίνης [179].

Η αύξηση του οξειδωτικού στρες επιβεβαιώθηκε σε μελέτες που μελέτησαν δείκτες οξειδωτικούς στρες. Σε σύγκριση με μη διαβητικούς μάρτυρες, οι ασθενείς με ΣΔ2 είχαν ανεπάρκεια γλουταθειόνης, ειδικά εάν έχουν μικροαγγειακές επιπλοκές. Αυτό πιθανότατα οφείλεται σε μειωμένη σύνθεση και αυξημένη μη αναστρέψιμη χρήση από μη γλυκαιμικούς μηχανισμούς.΄Οσον αφορά τη καταλαση , τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η χαμηλή δραστηριότητα καταλάσης στο αίμα σχετίζεται με τον σακχαρώδη διαβήτη ενώ επίσης μελέτες έδειξαν υψηλά επίπεδα TBARS και καρβονυλίων να ανευρίσκονται στο πλάσμα των ασθενών[179].

4.5.4. Οξειδωτικό στρες και καρδιαγγειακά νοσήματα

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι πολύπλοκες οντότητες με ετερογενείς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και το αυξημένο οξειδωτικό στρες έχει θεωρηθεί ως μία από τις πιθανές κοινές αιτιολογίες. Μια λεπτή ισορροπία μεταξύ της παρουσίας δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και αντιοξειδωτικών είναι απαραίτητη για τη σωστή φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου. Τα αυξημένα ROS οδηγούν σε μειωμένη

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

διαθεσιμότητα νιτρικού οξειδίου και αγγειοσυστολή, προάγοντας την αρτηριακή υπέρταση. Τα ROS επηρεάζουν επίσης αρνητικά τον χειρισμό του ασβεστίου του μυοκαρδίου, προκαλώντας αρρυθμία και αυξάνουν την καρδιακή αναδιαμόρφωση προκαλώντας υπερτροφική σηματοδότηση και απόπτωση. Τέλος, τα ROS έχουν επίσης αποδειχθεί ότι προάγουν το σχηματισμό αθηροσκληρωτικής πλάκας[180]. Τα τελευταία χρόνια, οι δείκτες οξειδωτικού στρες υιοθετούνται όλο και περισσότερο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ένας από τους βιοδείκτες που έχουν κερδίσει αυξημένη προσοχή είναι η 8-υδροξυ-2'-δεοξυγουανοσίνη (8-OHdG), η οποία αντιπροσωπεύει μία από τις επικρατούσες μορφές οξειδωτικών αλλοιώσεων του DNA που προκαλούνται από ελεύθερες ρίζες(73). Σωρευμένα στοιχεία δείχνουν ότι το οξειδωτικό στρες μπορεί να συμβάλλει παράγοντας στην παθογένεση της υπέρτασης[181].Ο υποδοχέας ρυανοδίνης τύπου 2 (RyR2) αποτελεί τον κύριο ενδοκυτταρικό δίαυλο απελευθέρωσης Ca2+ στα κολπικά μυοκύτταρα και η δυσλειτουργία αυτού του καναλιού που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες μεταβάλλει την ενδοκυτταρική ομοιόσταση του Ca^{2+}, ένα φαινόμενο που εμπλέκεται στην παθογένεση της κολπικής μαρμαρυγής[181].

Επομένως, το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή πρέπει να θεωρούνται ως παράγοντες που συμβάλλουν και όχι ως πρωταρχικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί. Έτσι, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι πολλές κλινικές δοκιμές που διερεύνησαν τα αντιοξειδωτικά είχαν αρνητικά αποτελέσματα.

Μια εγκατεστημένη νόσο προκαλεί με τη σειρά της αύξηση συνθηκών οξειδωτικού στρες Στην νόσο της υπέρτασης ,το αγγειακό σύστημα, τα ROS παράγονται σε ενδοθηλιακά, επιφανειακά και λεία μυϊκά κύτταρα, που προκαλούνται κυρίως από την οξειδάση NADPH η οποία παράγει O2•− όταν διεγείρεται από την αγγειοτενσίνη II. Επιπλέον, οι αυξημένες μηχανικές δυνάμεις λόγω της αυξημένης αρτηριακής πίεσης, όπως η μονοκατευθυντική στρωτή και η ταλαντωτική διατμητική τάση, μπορούν να συμβάλουν στην αυξημένη παραγωγή ROS[180,181].

4.5.5. Οξειδωτικό στρες και νοσήματα του αναπνευστικού

Το εξωγενές οξειδωτικό στρες από την έκθεση στον καπνό από τσιγάρο και την ατμοσφαιρική ρύπανση καθώς και το ενδογενές οξειδωτικό στρες από ενεργοποιημένα φλεγμονώδη κύτταρα στους πνεύμονες και όπως και τα μειωμένα αντιοξειδωτικά

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

οδηγούν σε υψηλό επίπεδο οξειδωτικού στρες στους πνεύμονες. Σε μελέτη που ανέλυσε δείκτες οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με ΧΑΠ απέδειξε πως οξειδωτικοί δείκτες (MDA και σίδηρος) είναι υψηλότεροι ενώ τα αντιοξειδωτικά (καταλάση, χαλκός και SOD) μειώνονται σημαντικά σε ασθενείς με ΧΑΠ. Τα επίπεδα MDA στον ορό συσχετίζονται με τις πνευμονικές λειτουργίες και τη σοβαρότητα της νόσου. Η υποξία που παρατηρείται σε νόσους του αναπνευστικού , τροποποιεί τη δραστηριότητα της αλυσίδας του κυτοχρώματος που είναι υπεύθυνη για τη μιτοχονδριακή οξειδωτική φωσφορυλίωση, με αποτέλεσμα τη μείωση της σύνθεσης ATP και αυξημένο ROS ταυτόχρονα με τη μείωση της δραστηριότητας του κυτταρικού αντιοξειδωτικού συστήματος και μπορεί να οδηγήσει σε οξειδωτικό στρες[182].

4.5.6. Οξειδωτικό στρες και παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι μια χρόνια νόσος πολυπαραγοντικής προέλευσης και μπορεί να οριστεί ως η αύξηση της συσσώρευσης σωματικού λίπους. Ο λιπώδης ιστός δεν είναι μόνο ένα όργανο αποθήκευσης τριγλυκεριδίων, αλλά μελέτες έχουν δείξει τον ρόλο του λευκού λιπώδους ιστού ως παραγωγού ορισμένων βιοδραστικών ουσιών που ονομάζονται λιποκίνες που φέρουν κάποιες φλεγμονώδεις λειτουργίες και δημιουργούν ROS.Έτσι ο λιπώδης ιστός θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας για τη δημιουργία συστηματικού οξειδωτικού στρες. Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί με τους οποίους η παχυσαρκία προκαλεί αύξηση συνθηκών οξειδωτικού στρες. Το πρώτο από αυτά είναι η μιτοχονδριακή και υπεροξισωμική οξείδωση των λιπαρών οξέων, τα οποία μπορούν να παράγουν ROS στις αντιδράσεις οξείδωσης, ενώ ένας άλλος μηχανισμός είναι η υπερκατανάλωση οξυγόνου, η οποία δημιουργεί ελεύθερες ρίζες στη μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα που βρίσκεται σε συνδυασμό με οξειδωτική φωσφορυλίωση στα μιτοχόνδρια. . Οι πλούσιες σε λιπίδια δίαιτες είναι επίσης ικανές να παράγουν ROS επειδή μπορούν να αλλάξουν τον μεταβολισμό του οξυγόνου. Με την αύξηση του λιπώδους ιστού, η δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων όπως η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), η καταλάση (CAT) και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx), βρέθηκε να μειώνεται σημαντικά. Τέλος, η υψηλή παραγωγή ROS και η μείωση της αντιοξειδωτικής ικανότητας οδηγεί σε διάφορες ανωμαλίες, μεταξύ των οποίων βρίσκουμε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία χαρακτηρίζεται από μείωση της βιοδιαθεσιμότητας των

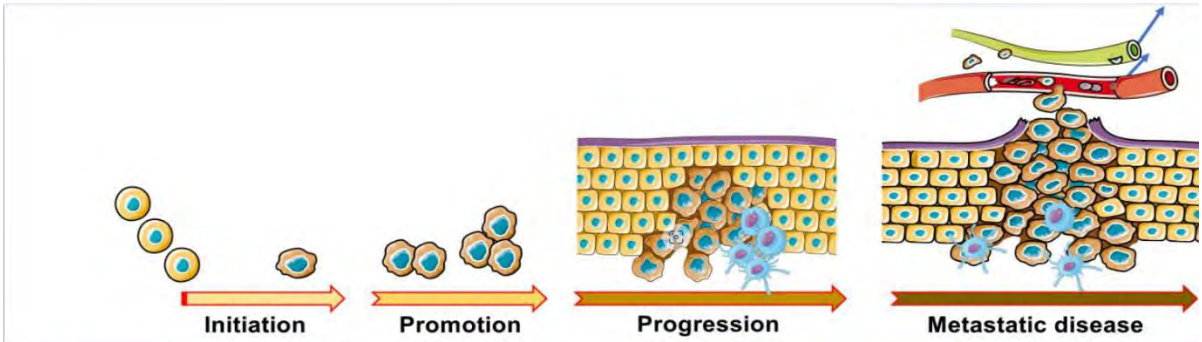
Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, ιδιαίτερα του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και αύξηση της συσταλτικής προέλευσης του ενδοθηλίου. παράγοντες που ευνοούν την αθηροσκληρωτική νόσο[183].

4.5.7.Οξειδωτικού στρες και καρκίνος

Είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο ότι η ανεξέλεγκτη παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου και των προϊόντων που προκύπτουν από τις αντιδράσεις τους με βιομόρια και κύτταρα συμβάλλουν στην αιτιολογία αρκετών παθολογιών, μεταξύ των οποίων η πιο αναφερόμενη είναι ο καρκίνος.

Η υπερβολική παραγωγή ROS και ελεύθερων ριζών οδηγεί σε βλάβη του DNA και γένεση μεταλλάξεων μέσω της καταστολής και των μεταλλάξεων των ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Αυτό το φαινόμενο οδηγεί δυνητικά σε ογκογένεση. Διάφορα μονοπάτια επιδιόρθωσης ενεργοποιούνται μετά την επαγωγή οξειδωτικά επαγόμενης βλάβης στο DNA, π.χ. μονοπάτι επιδιόρθωσης ασυμφωνίας , μονοπάτι επιδιόρθωσης εκτομής νουκλεοτιδίων , μονοπάτι επιδιόρθωσης εκτομής βάσης , μονοπάτι μη ομόλογης σύνδεσης άκρου και ο ομόλογος ανασυνδυασμός, κ.λπ.τα οποία στην περίπτωση που δεν καταφέρουν να εξισορροπήσουν τη βλάβη μπορεί να αποτελέσουν αρχικό στάδιο καρκινογέννεσης[184].



Disease stage	Acquisition of genetic changes sufficient for autonomous cell growth	Proliferation of preneoplastic nodules that have acquired autonomous growth	Local invasion of tumor cells into adjacent normal tissue, with anchorage independent growth, and interaction with stromal cells and also immune cells	Dispersal of tumor cells via the bloodstream in order to colonise distant organs
Effect of oxidative stress on the different stages of cancer	↑↑ +ve $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2, $HO^{\bullet}$ and $ONOO^-$ are genotoxic	↑↑ +ve H_2O_2 employed as a signaling molecule that mediates cell proliferation	↑ and ↓ +/-ve H_2O_2 likely supports EMT and the pro-tumorigenic actions of tumor-associated macrophages, but $O_2^{\bullet-}$ and $ONOO^-$ used by immune cells to kill tumor cells	↓↓ -ve High O_2 levels in circulation trigger apoptosis in certain types of tumor cells (n.b., both +ve and -ve effects of antioxidants on different forms of metastatic disease)

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Εικόνα 40 απο το άρθρο των Hayes JD, απεικονίζει την ανάπτυξη κακοήθους νόσου από την έναρξη έως την προώθηση και την εξέλιξη, έως ότου αποκτήσει έναν εξαιρετικά κακοήθη, διηθητικό και μεταστατικό φαινότυπο. Οι συνεισφορές που μπορεί να έχουν τα υπερβολικά επίπεδα $O^{2\bullet-}$, H_2O_2, HO● και $ONOO^-$ στα διαφορετικά στάδια της νόσου υποδεικνύονται στο πλαίσιο στο κάτω μέρος

Τα καρκινικά κύτταρα περιέχουν υψηλότερα επίπεδα ROS από τα φυσιολογικά κύτταρα και αυτό διατηρεί τον φαινότυπο τους. Πηγές αυξημένης παραγωγής ROS σε καρκινικά κύτταρα έχουν αποδοθεί σε ογκογονίδιο και παραγωγή O2●– από μιτοχόνδρια, που σχετίζεται με αλλοιωμένη λειτουργία της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων,ή υποξία καθώς και παραγωγή O2●– από οξειδάσες, που σχετίζονται με υπερπολλαπλασιασμό ή ανωμαλίες κεντροσώματος. Το H_2O_2 μπορεί να προέρχεται είτε από τη 5-λιποξυγενάση, που σχετίζεται με την κινητικότητα των κυττάρων ή εντός του ενδοπλασματικού δικτύου, που σχετίζεται με αναδίπλωση πρωτεΐνης. Τα αυξημένα επίπεδα ROS στα καρκινικά κύτταρα μπορεί επίσης να προκύψουν από απώλεια της ρύθμισης των αντιοξειδωτικών γονιδίων με τη μεσολάβηση των ογκοκατασταλτικών, όπως η μειωμένη έκφραση των SOD2, GPX1, SESN1 και SESN2 μετά από αδρανοποίηση του TP53 ή και μεταφραστικές τροποποιήσεις,όπως με την ακετυλίωση του SOD2 , η οποία προσδίδει προοξειδωτικές ιδιότητες στα αντιοξειδωτικά ένζυμα. Επιπλέον, τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να διεγερθούν για να παράγουν ROS από τον TNF-α που εκκρίνεται από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος ή μπορεί να συναντήσουν ROS που δημιουργούνται από ανοσοκύτταρα που στρατολογούνται στον όγκο[184].

Τα ROS συμβάλλουν επίσης στην ενίσχυση των προ-ογκογόνων, αντιφλεγμονώδων και ανοσοκατασταλτικών ιδιότητες του μικροπεριβάλλοντος του όγκου που ευνοούν την εξέλιξη του όγκου. Στο κακόηθες μελάνωμα, η παραγωγή μιτοχονδριακού ROS από το μικροπεριβάλλον όγκου διεγείρει τη δραστηριότητα MAPK/ERK που οδηγεί στην έκκριση του TNF-α, το οποίο προάγει την εισβολή των καρκινικών κυττάρων.΄Οσον αφορά τα επίπεδα οξειδωτικού στρες και τη μετάσταση καρκίνου ,τα επίπεδα ROS και GSSG ήταν υψηλότερα στα κυκλοφορούντα κύτταρα μελανώματος και στα μεταστατικά κύτταρα μελανώματος από ό,τι στους υποδόριους όγκους .Αυτό γιατί η κυκλοφορία του αίματος

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

είναι ένα προοξειδωτικό περιβάλλον που προκάλεσε οξειδωτικό στρες και εμπόδισε τη μετάσταση. Τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν υψηλά επίπεδα ROS μετά την ενδοαγγείωση και την ύπαρξη στο αίμα, απαιτώντας και πάλι να αυξήσουν την παραγωγή NADPH[185].

Άρα η ύπαρξη κακοηθείας επιβαρύνει τον οργανισμό με ROS άρα αυξάνει τα επίπεδα οξειδωτικού στρες στον οργανισμό - ασθενή που μελετάμε. Αυτό επιβεβαιώθηκε από διάφορες μελέτες σε ογκολογικούς ασθενείς. Η ομάδα του μελέτησε ασθενείς με καρκίνο του μαστού (πριν από τη χειρουργική επέμβαση, μετά από δύο εβδομάδες χειρουργικής επέμβασης και μετά από 6 κύκλους χημειοθεραπείας) και φυσιολογικοί υγιείς μάρτυρες αναλύθηκαν για δείκτες οξειδωτικού στρες ορού συμπεριλαμβανομένης της συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (TAC), της μηλονοδιαλδεΰδης (MDA), της ολικής, της ανηγμένης (GSH) και της οξειδωμένης (GSSG) κατάσταση γλουταθειόνη. Τα επίπεδα MDA και GSSG στον ορό ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού από ελέγχους. Τα επίπεδα ορού της αναλογίας GSH, TAC και GSH/GSSG ήταν σημαντικά χαμηλότερα στον καρκίνο του μαστού ασθενείς παρά μάρτυρες. Μετά την επέμβαση, τα επίπεδα MDA και GSSG στον ορό μειώθηκαν σημαντικά,ενώ τα επίπεδα της GSH στον ορό ήταν σημαντικά αυξημένα, σε σύγκριση με τα επίπεδά τους πριν από την επέμβαση[186].

4.5.8.Οξειδωτικό στρες και νόσος : αντιρρόπηση από τη φαρμακευτική αγωγή

Σε ασθενείς με υπέρταση έχει όπως αναφέρθηκε, παρατηρηθεί αύξηση συνθηκών οξειδωτικού στρες με παραδείγματος χάριν με μείωση της δραστικότητας της υπεροξειδάσης γλουταθειόνης σε υπερτασικά άτομα που διαγνώστηκαν πρόσφατα και δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Η παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου είναι επίσης υψηλότερη σε υπερτασικά άτομα. Το οξειδωτικό στρες είναι επίσης σημαντικά αυξημένο σε υπερτασικούς ασθενείς με νεφρική νόσο. Εάν το οξειδωτικό στρες είναι πράγματι αιτία υπέρτασης, τότε τα αντιοξειδωτικά θα πρέπει να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στον έλεγχο της υπέρτασης και η μείωση της οξειδωτικής βλάβης θα πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Αν και τα διατροφικά αντιοξειδωτικά μπορεί να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στην υπέρταση και στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ωστόσο, η αντιοξειδωτική συμπλήρωση δεν έχει αποδειχθεί

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

σταθερά αποτελεσματική και συνήθως δεν παρατηρείται βελτίωση στην αρτηριακή πίεση μετά από θεραπεία με απλή ή συνδυασμένη αντιοξειδωτική θεραπεία σε άτομα που πιστεύεται ότι είναι σε υψηλή κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου[187].

Για αυτό όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, το οξειδωτικό στρες πρέπει να θεωρείται ως παράγοντες που συμβάλλει και όχι ως πρωταρχικός παθοφυσιολογικός μηχανισμοί. Έτσι, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι πολλές κλινικές δοκιμές που διερεύνησαν τα αντιοξειδωτικά είχαν αρνητικά αποτελέσματα.Ενώ στοχεύοντας τη μείωση του οξειδωτικού στρες για βελτίωση της νόσου είναι ανεπιτυχές, η βελτίωση της νόσου με τη κατάλληλη αγωγή οδηγεί σε μείωση του οξειδωτικού στρες.

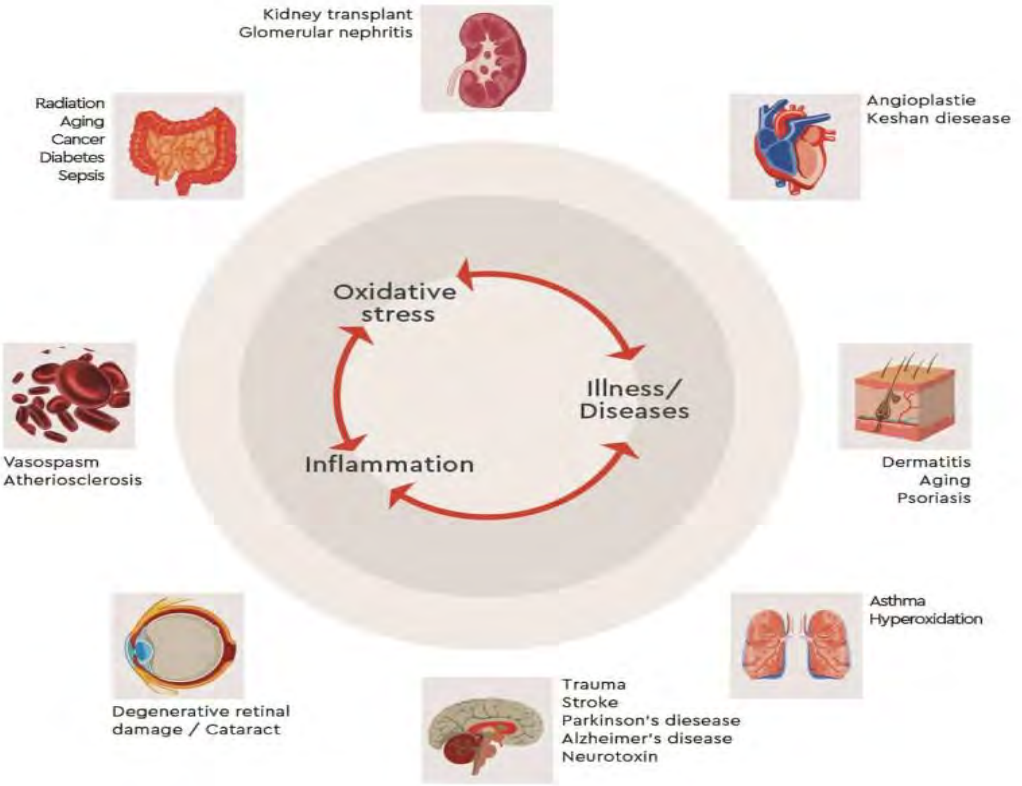
Παραδείγματος χάριν, στη περίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας ,η καταστολή της καρδιακής λειτουργίας προκαλεί ενεργοποίηση του συμπαθοεπινεφριδικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) και ανάπτυξη κυτοκινών όπως ο TNF-άλφα . Η ισχαιμία, η ταχυκαρδία ή υπέρταση αύξησαν τη δημιουργία ROS στο ανθρώπινο μυοκάρδιο με ανεπάρκεια. Οι κατεχολαμίνες δημιουργούν ROS μέσω του β1-AR και οι β-αναστολείς, συμπεριλαμβανομένης της μετοπρολόλης, της καρβεδιλόλης και της βισοπρολόλης, μπορούν επομένως να μειώσουν τη δημιουργία ROS στην καρδιά[188].Παρά όμως την φαρμακευτική αγωγή που ελέγχει τη νόσο, τα επίπεδα οξειδωτικού στρες σε ένα ασθενή δεν θα φτάσουν εκείνα ενός φυσιολογικού ατόμου, λόγω της εγκατεστημένης νόσου.

4.5.9. Φαύλος κύκλος οξειδωτικού στρες και νόσου

Όπως προκύπτει, οι αυξημένες συνθήκες οξειδωτικού στρες μπορούν μέσω πυροδότησης διαφόρων μηχανισμών ανάλογα με τη έκθεση σε εξωγενείς παράγοντες και την αδυναμία ενδογενών αντιοξειδωτικών μηχανισμών ανάλογα με τον κάθε ασθενή , να μεσολαβήσουν στη πρόκληση νόσου χωρίς να αποτελούν όμως πρωταρχική αιτία της νόσου. Από την άλλη μεριά , η εγκατεστημένη βλάβη ή νόσο οδηγεί σε διαφορετικές συνθήκες στον οργανισμό (όπως αυξημένη πίεση , χαμηλός κορεσμός οξυγόνου) που προκαλεί ενδογενώς αύξηση (κυρίως συστηματικού) οξειδωτικού στρες. Έτσι δημιουργείτε ενας φαύλος κύκλος .

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Η αγωγή για τη συγκεκριμένη νόσο μπορεί να αντιρροπήσει τις συνθήκες που προκαλεί και συνεπώς τη επαγώμενη αύξηση του οξειδωτικού στρες χωρίς όμως να την εξουδετερώσει. Επίσης έχει αναφερθεί όπως όσο υψηλότερα τα επίπεδα οξειδωτικού στρες, τόσο μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτυχθούν επιπλοκές της νόσου. Τέλος ισχύει πως ο συνδυασμός ασθενειών και ένα μακρύ ατομικό αναμνηστικό συνδυάζεται με υψηλό οξειδωτικό στρες συγκριτικά με ένα υγιή άτομο ή με ένα ασθενή που φέρει μια μόνο νόσο[189].



Εικόνα 41 από PromoCell GmbH που δείχνει το οξειδωτικό στρες μπορεί να γίνει ένας αυτοτροφοδοτούμενος κύκλος, όπου το αρχικό στρες οδηγεί σε απορρύθμιση των φυσιολογικών διεργασιών, φλεγμονή και απορυθμισμένο ανοσοποιητικό σύστημα που με τη σειρά του οδηγεί σε διάφορες ασθένειες που μπορεί να προκαλέσουν περαιτέρω φλεγμονή και οξειδωτικό στρες[189].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.6. Βιταμίνη D και οξειδωτικό στρες

4.6.1. Αντιοξειδωτικές δράσεις της βιταμίνης D

Εκτός από τους κλασικούς ρόλους της βιταμίνης D στον μεταβολισμό των οστών, η συγκεκριμένη βιταμίνη ορμόνη έχει αναφερθεί ότι εμπλέκεται στην πρόληψη ενός ευρέος φάσματος ασθενειών όπως οι καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD), ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, τα αυτοάνοσα νοσήματα και ο καρκίνος. Σε τέτοιες παθοφυσιολογικές καταστάσεις, το οξειδωτικό στρες , όπως αναφέραμε στα προηγούμενα κεφάλαια, παίζει κυρίαρχο ρόλο στην κυτταρική βλάβη στην οποία η παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) καταστέλλει το αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα των κυττάρων, το οποίο κατά συνέπεια προκαλεί κυτταρική καταστροφή και νόσο.

Μελέτη ανέφερε ότι η βιταμίνη D μείωσε την εξαρτώμενη από το σίδηρο λιποσωμική υπεροξείδωση των λιπιδίων. Οι δομικές ομοιότητες μεταξύ της βιταμίνης D και της χοληστερόλης και της εργοστερόλης έχουν ληφθεί υπόψη για τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες της μεμβράνης. Η συμβολή αυτή στη προστασία των μεμβρανών των φυσιολογικών κυττάρων έναντι των ελεύθερων ριζών που προκαλούνται οξειδωτική βλάβη οφείλεται στις εξαιρετικά λιποφιλικές ενώσεις που επιτυγχάνουν την αναστολή της υπεροξείδωσης των λιπιδίων. Επιπλέον, μειώνοντας τη ρευστότητα της μεμβράνης οδηγούν σε επιπλέον αναστολή της υπεροξείδωση των λιπιδίων[190].

Επιπλέον, η βιταμίνη D συνδέεται με τον πυρηνικό υποδοχέα της (VDR) εντός του κυττάρου και ρυθμίζει την έκφραση του γονιδίου στόχου. Ως εκ τούτου, η βιταμίνη D μπορεί να μειώσει το οξειδωτικό στρες μέσω της ανοδικής ρύθμισης της κυτταρικής GSH και των αντιοξειδωτικών συστημάτων όπως η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και η υπεροξειδική δισμουτάση και να αναστείλει την έκκριση ROS. Η ορμόνη της βιταμίνης D 1,25-διυδροξυβιταμίνη D3 [1α,25(OH)2D3] συνδέεται με τον υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) που αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα ρετινοειδούς Χ (RXR) για να σχηματίσει το ετεροδιμερές VDR/RXR που συνδέεται με τη βιταμίνη D στοιχείο απόκρισης (VDRE). Μόλις τοποθετηθεί, το VDR ξεκινά την έκφραση ενός μεγάλου αριθμού γονιδίων που βρίσκονται σε πολλούς διαφορετικούς τύπους κυττάρων για να εκφράσουν πρωτεΐνες που λειτουργούν σε έναν αριθμό κυτταρικών διεργασιών. Πολλές από τις δράσεις του

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

εξαρτώνται επίσης από την ικανότητά του να αυξάνει την έκφραση τόσο του Klotho όσο και του Nrf2 που εκτελούν πολλές από τις ομοιοστατικές του λειτουργίες[191].

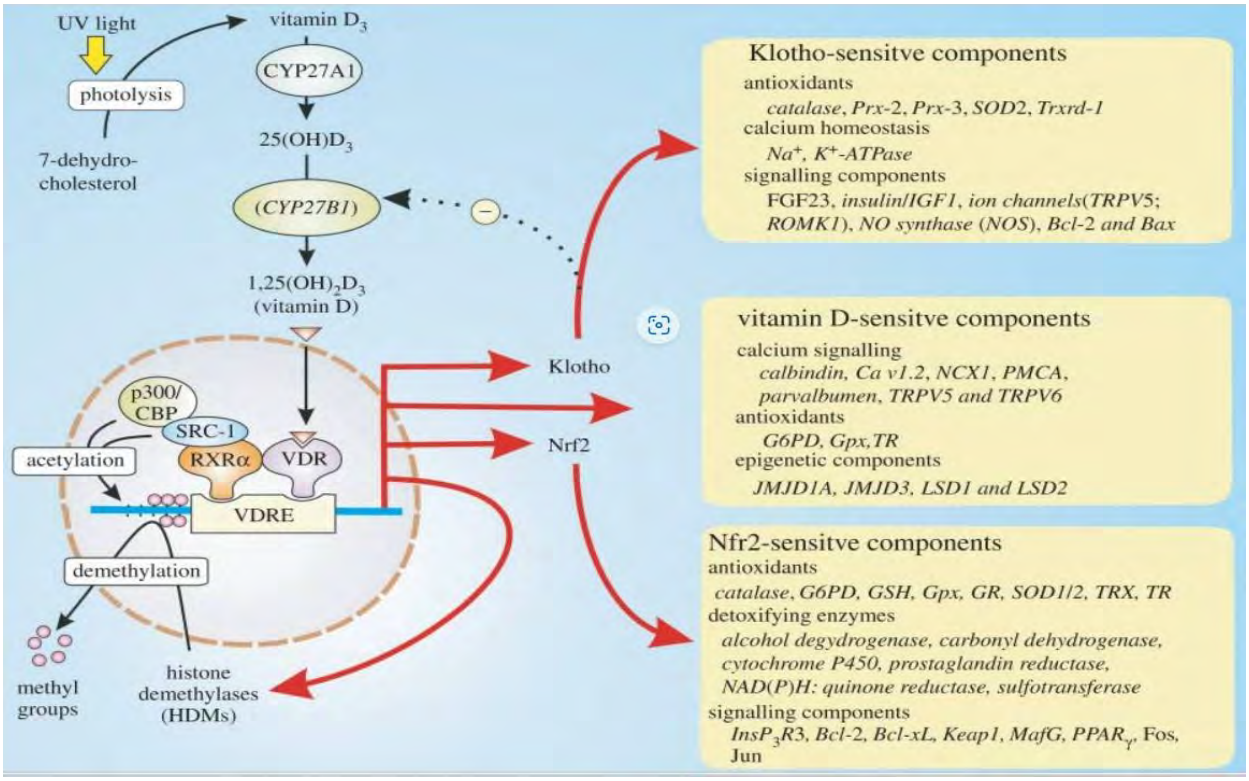
Τα τελευταία χρόνια, η klotho έχει εμφανιστεί ως νέο μόριο για την αναστολή των ROS και του οξειδωτικού στρες. Το γονίδιο klotho – που αρχικά αναγνωρίστηκε ως γονίδιο καταστολής της γήρανσης στα ποντίκια – παρατείνει τη διάρκεια ζωής όταν υπερεκφράζεται και προκαλεί σύνθετους φαινοτύπους που μοιάζουν με σύνδρομα πρόωρης γήρανσης όταν διαταράσσεται. Η αντιγηραντική δράση του klotho αποδίδεται εν μέρει στην αυξημένη αντίσταση στο οξειδωτικό στρες κυτταρικό επίπεδο μέσω αναστολής της οδού σηματοδότησης ινσουλίνης/IGF-1: ένας εξελικτικά διατηρημένος μηχανισμός για την παράταση της διάρκειας ζωής. Η έκφραση της α-Klotho στους νεφρούς ρυθμίζεται από διάφορους φυσιολογικούς και παθολογικούς παράγοντες, όπως το παρατεταμένο κυκλοφορικό και οξύ φλεγμονώδες στρες, η μακροχρόνια υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια [192].

Ο παράγοντας 2 που σχετίζεται με τον πυρηνικό παράγοντα-ερυθροειδές 2 (Nrf2) είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που ρυθμίζει την κυτταρική οξειδοαναγωγική κατάσταση. Το Nrf2 ελέγχεται μέσω ενός πολύπλοκου μεταγραφικού/επιγενετικού και μετα-μεταφραστικού δικτύου που διασφαλίζει ότι η δραστηριότητά του αυξάνεται κατά τη διάρκεια της οξειδοαναγωγικής διαταραχής, της φλεγμονής, της διέγερσης του αυξητικού παράγοντα και των ροών θρεπτικών/ενέργειας, επιτρέποντας έτσι στον παράγοντα να ενορχηστρώνει προσαρμοστικές αποκρίσεις σε διάφορες μορφές στρες. Εκτός από τη μεσολάβηση της διεγερμένης από το στρες επαγωγής αντιοξειδωτικών και γονιδίων αποτοξίνωσης, το Nrf2 συμβάλλει στην προσαρμογή ρυθμίζοντας προς τα πάνω την επισκευή και την αποικοδόμηση κατεστραμμένων μακρομορίων και ρυθμίζοντας τον ενδιάμεσο μεταβολισμό. Στην τελευταία περίπτωση, το Nrf2 αναστέλλει τη λιπογένεση, υποστηρίζει τη β-οξείδωση των λιπαρών οξέων, διευκολύνει τη ροή μέσω της οδού της φωσφορικής πεντόζης και αυξάνει την αναγέννηση του NADPH και τη βιοσύνθεση πουρίνης. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι το Nrf2 κατευθύνει τον μεταβολικό επαναπρογραμματισμό κατά τη διάρκεια του στρες[193].

Μια άλλη σημαντική δράση της βιταμίνης D είναι ο έλεγχος του επιγενετικού τοπίου πολλαπλών γονιδιακών προαγωγέων για τη διατήρηση της μεταγραφικής

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

δραστηριότητας όλων των γονιδίων που λειτουργούν στο ρυθμιστικό της δίκτυο . Η βιταμίνη D επηρεάζει το επιγενετικό τοπίο ελέγχοντας τόσο τις καταστάσεις ακετυλίωσης όσο και μεθυλίωσης πολλών περιοχών προαγωγών γονιδίων.Πολλά από τα γονίδια που ελέγχονται από το ρυθμιστικό δίκτυο της βιταμίνης D/Klotho/Nrf2 λειτουργούν για τη διατήρηση της ομοιόστασης του Ca^{2+} και της οξειδοαναγωγής. Για παράδειγμα, η βιταμίνη D αυξάνει την έκφραση των αντλιών Ca^{2+}, των εναλλάκτη και των ρυθμιστικών διαλυμάτων για να διατηρήσει χαμηλά επίπεδα Ca^{2+}. Επιπλέον, η βιταμίνη D μαζί με το Klotho και το Nrf2 αυξάνουν τα κυτταρικά αντιοξειδωτικά για να διατηρήσουν το φυσιολογικό αναγωγικό περιβάλλον μέσα στο κύτταρο[192].



Εικόνα 42 που δείχνει την επίδραση είτε άμεση είτε έμμεση της βιταμίνης D και και άλλων ρυθμιστικών της πρωτεϊνών όπως Nrf2 και klotho στη ρύθμιση ενδογενών αντιοξειδωτικών και μεταγραφής γονιδίων καθώς και γενικώς σημάτων που έχουν να κάνουν με τη προστασία έναντι του οξειδωτικού στρες.

Η βιταμίνη D μπορεί επίσης να παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ισορροπίας μεταξύ αυτοφαγίας και απόπτωσης . Αυτή η ικανότητα της βιταμίνης D να προάγει την αυτοφαγία έναντι της απόπτωσης μπορεί να εξαρτάται από την ικανότητά της να ρυθμίζει

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

τη σηματοδότηση Ca2+ που παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της αυτοφαγίας. Η αυτοφαγία δρα ως οδός ανακύκλωσης για την εξάλειψη των εξασθενημένων πρωτεϊνών, οργανιδίων ή παθογόνων για τη διατήρηση της υγείας των κυττάρων. Το ενδοκυτταρικό οξειδωτικό στρες ενεργοποιεί την αυτοφαγία, η οποία αποτελεί σημαντικό αντιοξειδωτικό μηχανισμό [194].

Αύξηση σε διάφορα παθολογικά συσσωματώματα σε νόσος του Alzheimer , η νόσος του Πάρκινσον και η νόσος του Huntington αντίστοιχα, μπορεί να συσσωρευτεί λόγω μείωσης της αυτοφαγίας λόγω μεταβολής της σηματοδότησης Ca^{2+} που εμφανίζεται όταν υπάρχει έλλειψη βιταμίνης D. Επίσης οι παραπάνω είναι νόσοι οι οποίες έχουν αποδειχτεί πως φέρουν αυξημένα επίπεδα του οξειδωτικού στρες.Γενικότερα, φαίνεται ότι η βιταμίνη D δρα ως θεματοφύλακας της κυτταρικής ομοιόστασης και προστατεύει από το οξειδωτικό στρες σε διάφορους τύπους κυττάρων, μέσω της ικανότητάς της να ρυθμίζει τη συνεργασία μεταξύ οξειδοαναγωγικής σηματοδότησης και αυτοφαγίας[194].

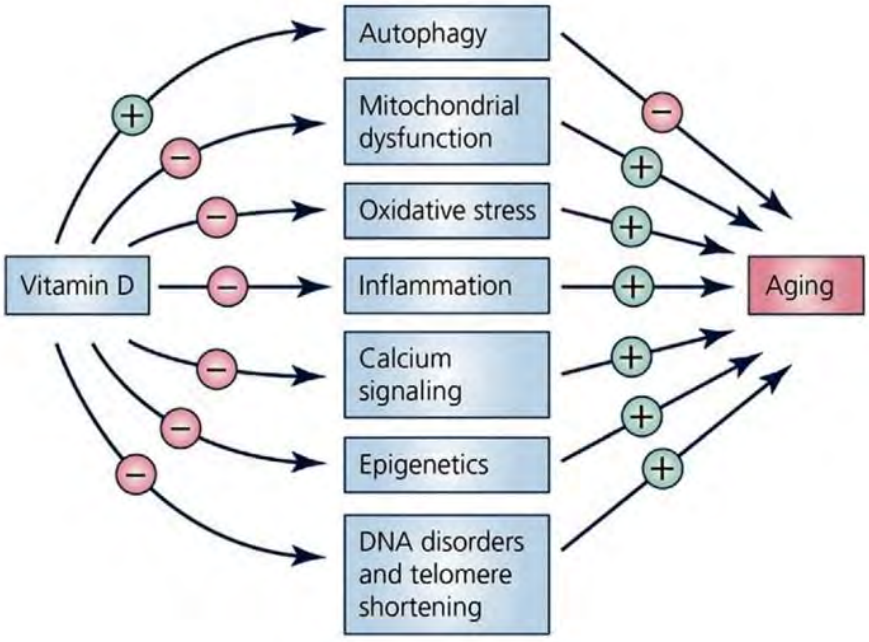
Επίσης , δεδομένου του φαύλου κύκλου φλεγμονής - οξειδωτικού στρες , η δράση της βιταμίνης D ως αντιφλεγμωνώδες θα μπορεί και μέσω αυτού του τρόπου να μειώσει τα επίπεδα του οξειδωτικού στρες. Η καλσιτριόλη ασκεί τις ανοσοτροποποιητικές της δράσεις μέσω ποικίλων μηχανισμών. Ρυθμίζει προς τα κάτω τον πυρηνικό παράγοντα κάπα-ελαφριά αλυσίδα-ενισχυτή ενεργοποιημένων Β κυττάρων (NF-κB). Επιπλέον, το σύμπλεγμα VDR/RXR συνδέεται με τον πυρηνικό παράγοντα των ενεργοποιημένων Τ κυττάρων στη θέση δέσμευσης του προαγωγέα IL-2 και αναστέλλει τη δραστηριότητα του στα Τ κύτταρα, εμποδίζοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό των Τ κυττάρων και οδηγεί σε μειωμένη έκφραση της IL -17A . Η καλσιτριόλη μπορεί να ρυθμίσει τον φαινότυπο των Τ κυττάρων ρυθμίζοντας προς τα κάτω την κινάση Janus (JAK) – μετατροπέα σήματος και ενεργοποιητή της μεταγραφής (STAT) σηματοδότησης, η οποία είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη παθογόνων Τ βοηθητικών κυττάρων (Th), όπως τα κύτταρα Th1 και Th17 , γ-δέλτα (γδ) Τ κύτταρα και την παραγωγή της κυτοκίνης τους. Επιπλέον, η καλσιτριόλη μπορεί να προάγει την πόλωση των αντιφλεγμονωδών Th2 και Τ ρυθμιστικών κυττάρων (Treg) , αναστέλλοντας έτσι τον τραυματισμό που προκαλείται από τη φλεγμονή[195].

Τέλος , η βιολογικά ενεργή μορφή της βιταμίνης D, ή της 1,25-υδροξυχοληκαλσιφερόλης, είναι σε θέση να ενισχύσει τα επίπεδα G6PD- σημαντικό

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

αντιοξειδωτικό ένζυμο- αλληλεπιδρώντας με τον υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) που είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που δεσμεύει μια βιταμίνη D στοιχείο απόκρισης (VDRE) στο πρώτο εσώνιο του κωδικοποιητικού γονιδίου. Σε αρουραίους που τρέφονται με δίαιτα χαμηλή σε βιταμίνη D, η δραστηριότητα του G6PD φαίνεται να είναι μειωμένη στο ήπαρ και τα νεφρά . Στο δωδεκαδάκτυλο αρουραίων με έλλειψη βιταμίνης D, το G6PD ήταν 60% χαμηλότερο από ό,τι στους αρουραίους -μαρτυρες[196].

Η αντιοξειδωτική δράση της βιταμίνης D υποστηρίζεται και από τη υπόθεση της σχέσης βιταμίνης D και γήρατος. Συγκεκριμένα προτείνεται ότι η βιταμίνη D δρα στη ρύθμιση της γήρανσης ελέγχοντας τη δραστηριότητα ορισμένων διαδικασιών γήρανσης. Η βιταμίνη D προάγει τη δραστηριότητα της αυτοφαγίας, η οποία επιβραδύνει τις διαδικασίες γήρανσης αφαιρώντας τα δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια. Η βιταμίνη D δρα επίσης στη μείωση της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας, του οξειδωτικού στρες, της φλεγμονής, της σηματοδότησης του ασβεστίου, της επιγενετικής και των διαταραχών του DNA, συμπεριλαμβανομένης της βράχυνσης των τελομερών, που οδηγούν τις διαδικασίες γήρανσης[197].



Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Εικόνα 43 από Berridge MJ et al. 2020 που δείχνει τη δράση είτε κατασταλτική είτε διεγερτική στης βιταμίνης του ήλιου σε διάφορες διεργασίες που έχουν να κάνουν με τη γήρανση συμπεριλαμβανομένου και του οξειδωτικού στρες.

Είναι ενδιαφέρον ότι υπάρχουν στοιχεία στη βιβλιογραφία ότι η βιταμίνη D3 παίζει σημαντικό αντιοξειδωτικό ρόλο στα ώριμα ερυθροκύτταρα. Αυτά τα ευρήματα όχι μόνο επιβεβαιώνουν ότι η χοληκαλσιφερόλη έχει αντιοξειδωτική δράση , αλλά δείχνουν επίσης ότι η 1,25-διυδροξυχοληκαλσιφερόλη μπορεί να δρα ως άμεσο αντιοξειδωτικό των μεμβρανών σταθεροποιώντας και προστατεύοντας τις μεμβράνες από την υπεροξείδωση των λιπιδίων μέσω αλληλεπιδράσεων με τα υδρόφοβα μέρη τους. Η βιταμίνη D3 βρέθηκε ότι έχει αντιοξειδωτική επίδραση μεγαλύτερη από τη βιταμίνη Ε, τη β-οιστραδιόλη και τη μελατονίνη σε μια in vitro μελέτη[195].

Παρ όλα αυτά, υπάρχουν και μελέτες που συμπέραναν ότι ο πιθανός ρόλος της βιταμίνης D ως αντιοξειδωτικού δεν μπορούσε να επιβεβαιωθεί, με αμφιλεγόμενες επιδράσεις σχετικά με την ικανότητα της χοληκαλσιφερόλης να αποτρέπει ή να βελτιώνει τους βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες και να υπάρχει ανάγκη περαιτέρω και υψηλής ποιότητας μελετών που να ελέγχουν την αντιοξειδωτική δράση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D.

4.6.2. Βιταμίνη D και δείκτες οξειδωτικού στρες

Η γλουταθειόνη (GSH) είναι ίσως το σημαντικότερο αντιοξειδωτικό και η εξάντλησή της αυξάνει το οξειδωτικό στρες και την εκτεταμένη καρβονυλίωση πρωτεϊνών Η οξειδωτική τροποποίηση ή καρβονυλίωση τροποποιεί ομοιοπολικά ενδογενή ένζυμα και πρωτεΐνες, που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της πρωτεϊνικής λειτουργίας, αντίσταση στην ινσουλίνη και μειωμένη κυτταρική λειτουργία και παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία αρκετών ανθρώπινων ασθενειών.

Η μελέτη των Jain SK et al.2017 ,αναφέρει μια σχέση μεταξύ της ανεπάρκειας 25(OH)D και της μείωσης της γλουταθειόνης (GSH) σε παχύσαρκους εφήβους. Η βελτίωση της κατάστασης της GSH που προκύπτει από τη συμπλήρωση με βιταμίνης D και L-κυστεΐνη (LC, πρόδρομος GSH) μείωσε σημαντικά το οξειδωτικό στρες σε ποντίκια με ανεπάρκεια 25(OH)D. Επίσης, αυτή η ταυτόχρονη λήψη ρύθμισε θετικά τα ρυθμιστικά

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

γονίδια VD (VDBP/D-25-υδροξυλάση/VDR) στο ήπαρ και τα γονίδια μεταβολισμού της γλυκόζης στους μυς, ενίσχυσε τη συγκέντρωση 25(OH)D και μείωσε τη φλεγμονή και τα επίπεδα αντίστασης στην ινσουλίνη (IR) στο αίμα σε σύγκριση με τη λήψη συμπληρωμάτων μόνο με τη βιταμίνη D. Αυτή η μελέτη καταδεικνύει ότι η βελτίωση της κατάστασης της GSH ασκεί ευεργετικά αποτελέσματα στα επίπεδα του 25(OH)D στο αίμα, καθώς και στη φλεγμονή σε ένα μοντέλο ποντικού με έλλειψη D. Έτσι, τα συμπληρώματα D που καταναλώνονται ευρέως από το κοινό είναι απίθανο να είναι επιτυχή εκτός εάν διορθωθεί επίσης η κατάσταση της GSH[201].

Άρα η βιταμίνη D προκαλεί μέσω Nrf2 μονοπατιού την αύξηση της γλουταθειόνης [199] και αντίστροφα η γλουταθειόνη μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της βιταμίνης D στον οργανισμό. Αυτή η αλλεπάλληλη σχέση έχει αποδείχτει και με μελέτες συμπληρωμάτων,

Με βάση την μελέτη των Jain SK et al. 2017, η βελτίωση της κατάστασης της GSH ασκεί ευεργετικά αποτελέσματα στα επίπεδα του 25(OH)D στο αίμα. Επίσης μελέτη καταδεικνύει μια θετική σχέση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και GSH και ότι ορισμένες ευεργετικές επιδράσεις της συμπλήρωσης βιταμίνης D μπορεί να διαμεσολαβούνται από τη βελτίωση των κυτταρικών επιπέδων GSH και τη μείωση των ROS και των προφλεγμονωδών κυτοκινών[198].

Μελέτη επίσης αναφέρει ανεπάρκεια γλουταθειόνης, υπερβολικό οξειδωτικό στρες και αλλοιωμένο μεταβολισμό της βιταμίνης D στα νεφρά ποντικών που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά . Ενώ τα επίπεδα των ρυθμιστικών γονιδίων της βιταμίνης D το1-άλφα-υδροξυλάση (CYP27B1), VDR και RXRα μειώθηκαν σημαντικά στους νεφρούς ποντικών που έλαβαν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, αυτά της 24-υδροξυλάσης (CYP24A1) ήταν σημαντικά αυξημένα. In vitro, η ανεπάρκεια GSH αυτή καθεαυτή προκαλεί υπερβολική οξειδωτική βλάβη (καρβονυλίωση πρωτεϊνών) και μειώνει σημαντικά τα επίπεδα των γονιδίων που ρυθμίζουν την VD (CYP27B1, VDR και RXRα), αλλά αυξάνει τα επίπεδα του CYP24A1 στα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς νεφρικού σωληνάριου , παρόμοια με τα ευρήματα στο νεφρό διαβητικών ποντικών που τρέφονται με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Το συμπλήρωμα L-κυστεΐνης αποκαθιστά την GSH και αποτρέπει την οξειδωτική βλάβη στα κύτταρα του εγγύς νεφρικού σωληναρίου. Αυτές οι μελέτες υποδηλώνουν έναν πιθανό ρόλο της GSH στη

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

μείωση του υπερβολικού οξειδωτικού στρες και της νεφρικής βλάβης που συνήθως συνοδεύει την παχυσαρκία/διαβήτη[201].

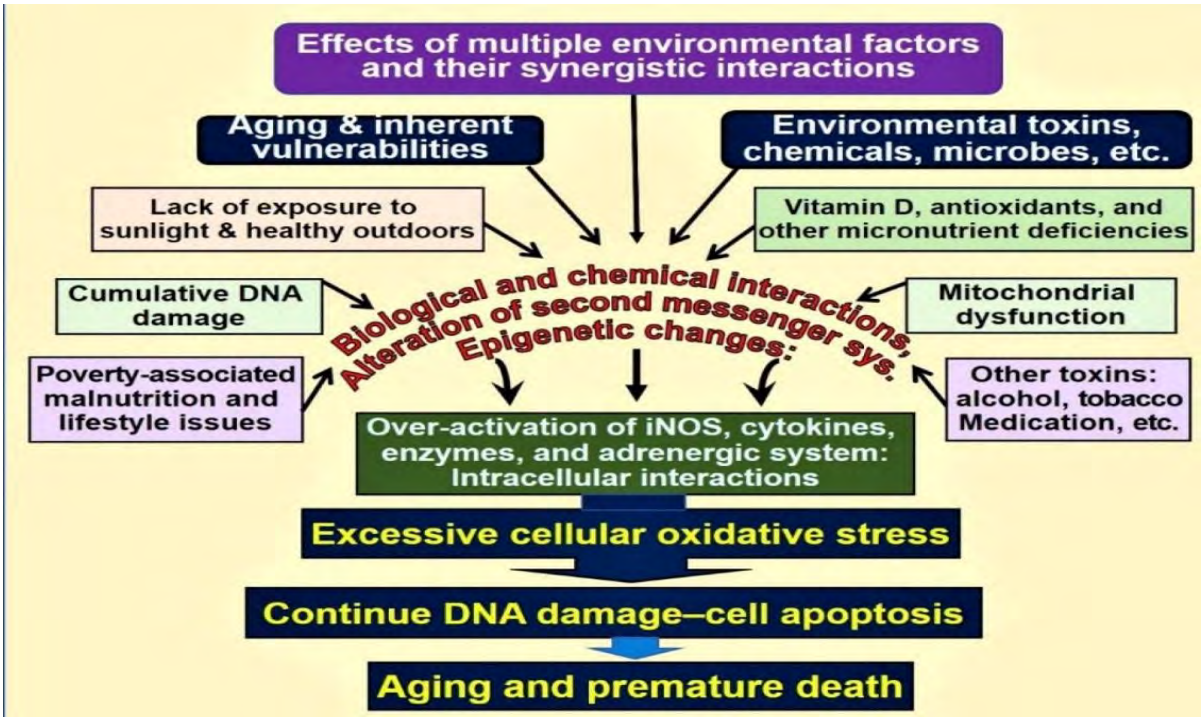
Από τα παραπάνω αναμένεται μια σχέση ανεπάρκειας βιταμίνης D και ανεπάρκειας γλουταθειόνης με αυξημένο οξειδωτικό στρες στον υπο μελέτη ιστό. Ομοίως σε έλλειψη βιταμίνης D ανευρίσκεται και μειωμένη δραστηριότητα καταλάσης καθώς όπως είδαμε η παρουσία βιταμίνης D οδηγεί μέσω του συστήματος Nrf2 και klotho σε αύξηση της δραστηριότητας του συγκεκριμένου ενζύμου. Η βιταμίνη D ρυθμίζει την έκφραση του γονιδίου Nrf2 που ελέγχει αρκετά αντιοξειδωτικά και αποτοξινωτικά ένζυμα, τα οποία είναι οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες των επιπέδων TAC. Τα επίπεδα MDA χρησιμοποιήθηκαν ως δείκτης για την υπεροξείδωση λιπιδίων Ως εκ τούτου, τα ευρήματά μας έδειξαν ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D μειώνει την υπεροξείδωση των λιπιδίων[202].

Οι περισσότερες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι ένα χαμηλότερο επίπεδο βιταμίνης D σχετίζεται με την κατάσταση του οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με οποιαδήποτε νόσο, όπως ανιχνεύεται από την αύξηση MDA και NO καθώς και μειωμένη δραστηριότητα GSH, SOD, δραστηριότητα CAT και TAC. Ως εκ τούτου, τα τρόφιμα και τα ποτά εμπλουτισμένα με βιταμίνη D ή τα συμπληρώματα μπορεί να βελτιώσουν τη σοβαρότητα της νόσου και το οξειδωτικό στρες σε ασθενείς με τη συγκεκριμένη νόσο. Παραδείγματος χάριν ,σε σύγκριση σακχαρώδη διαβήτη, βιταμίνης D και οξειδωτικού στρες από τους Saedisomeolia et al. 100 ασθενείς με διαβήτη συγκρίθηκαν με 100 υγιή άτομα όσον αφορά τα επίπεδα βιταμίνης D, ασβεστίου, φωσφόρου, παραθυρεοειδούς ορμόνης, γλυκόζης, HbA1c και TAC στον ορό τους. Ανέφεραν ότι το 82% των ασθενών με διαβήτη και το 75% των υγιών ατόμων είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D αντίστοιχα. Το επίπεδο βιταμίνης D συσχετίστηκε αρνητικά με τη δραστηριότητα της αναγωγάσης της γλουταθειόνης (GR) και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GPx) και συσχετίστηκε θετικά με το επίπεδο TAC. Αυτοί οι ερευνητές ανέφεραν ότι η βιταμίνη D θα μπορούσε να είναι αποτελεσματική στον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και του οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με διαβήτη[202].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.6.3. Έλλειψη βιταμίνης D και οξειδωτικό στρες

Η 1,25(OH)2D εμπλέκεται σε πολλές ενδοκυτταρικές γονιδιωματικές δραστηριότητες και βιοχημικές και ενζυματικές αντιδράσεις, ενώ οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D είναι σημαντικές για την αντιμετώπιση της φλεγμονής, την καταστροφή μικροβίων και παρασίτων που εισβάλλουν, την ελαχιστοποίηση του οξειδωτικού στρες , η σημερινή έκθεση σε τοξικούς παράγοντες και ο έλεγχος της διαδικασίας γήρανσης. Επομένως η έλλειψη βιταμίνης ισοδυναμή με κατάσταση με αυξημένο οξειδωτικό στρες τουλάχιστον συγκριτικά με ένα άλλο άτομο με φυσιολογικά επίπεδα της βιταμίνης και παρόμοια έκθεση σε αντιοξειδωτικά.



Εικόνα 44 από άρθρο των Wimalawansa SJ et al. 2019 που δείχνει περιβαλλοντικές, μικροβιακές, βιολογικές και χημικές αλληλεπιδράσεις που τροποποιούν το DNA και τις μιτοχονδριακές λειτουργίες και την επιγενετική, η οποία τροποποιεί τη διαδικασία γήρανσης. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι ένας από τους παράγοντες που ενισχύει αυτόν τον κύκλο οξειδωτικού στρες και επιταχύνει τον πρόωρο κυτταρικό θάνατο.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις του 25(OH)D και του 1,25$(OH)_2$D στον ορό είναι απαραίτητες για τη βέλτιστη κυτταρική λειτουργία και προστατεύουν από την υπερβολική βλάβη του DNA που σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες. Ωστόσο, αυξημένος κίνδυνος για ασθένειες και μειωμένη μακροζωία μπορεί να συμβεί παρά την παρουσία φυσιολογικών συγκεντρώσεων καλσιτριόλης, επειδή αυτός δεν είναι ο μόνος μηχανισμός που προστατεύει τα κύτταρα από το οξειδωτικό στρες. Τα επίπεδα 25(OH)D και 1,25$(OH)_2$D στον φυσιολογικό ορό στους ιστούς στόχους επιτρέπουν την άσκηση των ομοιοστατικών ρυθμιστικών επιδράσεων στις ενζυμικές αντιδράσεις, τις μιτοχονδριακές δραστηριότητες και τη λειτουργία των βέλτιστων συστημάτων δεύτερου αγγελιοφόρου.

Επίσης έχει αποδειχθεί σε μελέτη με ασθενείς με άσθμα πως σε ασθενείς με άσθμα και ανεπάρκεια βιταμίνης D ήταν πιο δύσκολο να διορθωθούν οι συνθήκες οξειδωτικού στρες από ότι με τους ασθματικούς ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης[202].Η σχέση έλλειψης βιταμίνης D έχει μελετηθεί αρκετά είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με νοσήματα ενώ έχει αποδειχθεί πως μπορεί να είναι ανεξάρτητη από την ηλικία και το φύλο [203].

Πρόσφατα στοιχεία έχουν δείξει ότι η βιταμίνη D ως συμπλήρωμα, μπορεί να μειώσει το οξειδωτικό στρες. Μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τους Sepidarkish et al. έχει δείξει ότι η συμπλήρωση βιταμίνης D μείωσε σημαντικά τα επίπεδα του MDA, ενός πρωταρχικού βιοδείκτη της υπεροξείδωσης των λιπιδίων. Στην ίδια μετα-ανάλυση, η θετική επίδραση στο MDA παρατηρήθηκε μόνο σε υποομάδες με διάρκειας 2 εβδομάδων χορήγηση δόσεων βιταμίνης D που είναι μεταξύ 100.000 και 200.000 IU το μήνα. Δόσεις μικρότερες από 100.000 IU και περισσότερες από 200.000 IU ανά μήνα είχαν σημαντική επίδραση. Διαφορετική δοσολογία και διαφορετικός τρόπος χορήγησης θα μπορούσε να είναι ο λόγος για να μην υπάρξουν πιο έντονες επιδράσεις της βιταμίνης D στα επίπεδα MDA κατά τη διάρκεια της μελέτης μας[204,205]. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν από τους Eftekhari et al. [206]. Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η βιταμίνη D διαθέτει το αντιοξειδωτικό δυναμικό in vivo και in vitro, χρησιμεύοντας ως λιπόφιλη ουσία, ως δεσμευτής και αντιοξειδωτικό μεμβράνης και λιποπρωτεϊνών ελεύθερων ριζών. Συγκεντρώσεις των δραστικών ουσιών με θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBARS) και μηλονοδιαλδεΰδη (MDA) στο πλάσμα και τα ερυθροκύτταρα και δραστηριότητες

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

καταλάσης (CAT), δισμουτάσης υπεροξειδίου (SOD) και υπεροξειδάσης γλουταθειόνης (GPx) στα ερυθροκύτταρα, καθορίστηκαν σε διαχωρισμό ομάδων με νόσο (μορφη διαταραχή ακοής) με βάση εάν λάμβαν ή όχι συμπλήρωμα βιταμίνης D. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές[207] .

Η τελευταία μελέτη ήταν μια από τις πολλές που δεν μπορούσαν να αναδείξουν τη άμεση σχέση μεταξύ βιταμίνης D και οξειδωτικού στρες, καθώς πρόκειται για δύο παράμετροι που ενώ συνδέονται ,εξαρτώνται ταυτόχρονα από πάρα πολλούς παραμέτρους κυρίως το οξειδωτικό στρες και οι δείκτες του , καθώς η αντιοξειδωτική δράση της βιταμίνης D είναι ένα μέρος της αντιοξειδωτικής άμυνας που απαρτίζεται κι από και άλλους ενζυματικούς και μη ενζυματικούς μηχανισμούς του οργανισμού-ιστού-κυττάρου που μελετάμε και σαφώς από την ένταση του ερεθίσματος που προκαλεί την τροποποίηση των συνθηκών οξειδωτικού στρες.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

4.7.Η τριγωνική σχέση μεταξύ του καρκίνου δέρματος- βιταμίνης D – οξειδωτικού στρες

4.7.1. Καρκίνος δέρματος και οξειδωτικό στρες

Η υπεριώδη ακτινοβολία (UVR) αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη προκαρκινικών αλλοιώσεων του δέρματος καθώς και του μελανώματος και του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος. Ο καρκίνος του δέρματος γενικά αναπτύσσεται στην επιδερμίδα (το εξωτερικό στρώμα του δέρματος), οπότε ένας όγκος είναι συνήθως σαφώς ορατός, γεγονός που διευκολύνει την ανίχνευση.

Ενώ η έκθεση σε UVR είναι ο παράγοντας κινδύνου που συνδέεται περισσότερο με την ανάπτυξη του καρκίνου του δέρματος, άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες (όπως η ιονίζουσα ακτινοβολία, η χρόνια αρσενικό και η ανοσοκαταστολή) και οι γενετικοί παράγοντες (όπως οικογενειακό ιστορικό, τύπος δέρματος και γενετικά σύνδρομα)παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο. Επίσης συμβάλλουν ενδεχομένως στην καρκινογένεση. Η έκθεση στο UVR φαίνεται να προάγει την επαγωγή του καρκίνου του δέρματος με δύο μηχανισμούς. Το πρώτο περιλαμβάνει την άμεση μεταλλαξογένεση του επιδερμικού DNA, το οποίο προάγει την επαγωγή της νεοπλασίας. Το δεύτερο σχετίζεται με την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία επιτρέπει στον αναπτυσσόμενο όγκο να διαφύγει από την ανοσολογική παρακολούθηση και να αναπτυχθεί προοδευτικά.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στο UVR έχει ως αποτέλεσμα τη φωτοχημική τροποποίηση του γενετικού υλικού (DNA), αλλά οι περισσότερες από αυτές τις βλάβες επισκευάζονται με ακρίβεια και αποτελεσματικά από το κύτταρο. Το UVB επάγει άμεσα βλάβη του DNA κυρίως μέσω του σχηματισμού μεταλλαξιογόνων και κυτταροτοξικών διμερών κυκλοβουτανίου-πυριμιδίνης (CPDs) και φωτοεπαγόμενων διμερών-πυριμιδίνης, με επακόλουθη τη μεγάλη συνεισφορά στη δημιουργία ROS και πρόκληση οξειδωτικού στρες. Ωστόσο, εάν η ποσότητα των ζημιών είναι πολύ μεγάλη, μερικές από τις αλλαγές στο DNA μπορεί να παραμείνουν ως μόνιμες μεταλλάξεις και να οδηγήσουν σε καρκινογένεση.

Οι πιο σημαντικοί μηχανισμοί πρόληψης οξειδωτικής βλάβης- βλάβης από το οξειδωτικό στρες που προκαλεί η υπεριώδης ακτινοβολία περιλαμβάνουν αντιοξειδωτικές

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

ενζυμικές και μη ενζυμικές άμυνες καθώς και διαδικασίες επισκευής. Η μόνη προστασία του δέρματός μας έναντι της UVR είναι η ενδογενή προστασία του (μελανίνη και ενζυματικά αντιοξειδωτικά) και αντιοξειδωτικά που καταναλώνουμε με το φαγητό (βιταμίνη A, C, E, κλπ.). Επίσης, τα διαιτητικά αντιοξειδωτικά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης της οξειδωτικής ισορροπίας. Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ), η βιταμίνη E (α-τοκοφερόλη), το β-καροτένιο και άλλα μικροθρεπτικά συστατικά όπως τα καροτενοειδή, οι πολυφαινόλες και το σελήνιο έχουν αξιολογηθεί ως αντιοξειδωτικά συστατικά στην ανθρώπινη διατροφή. Η έκθεση στο UVR επηρεάζει τα αντιοξειδωτικά του δέρματος. Το ασκορβικό, η GSH, η SOD, η καταλάση και η ουβικινόλη εξαντλούνται σε εκτεθειμένο δέρμα από UV-B, τόσο στο χόριο όσο και στη επιδερμίδα. Επίσης το πρόβλημα εντείνεται με την ηλικία, όταν οι ενδογενείς αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί και οι διαδικασίες επισκευής δεν λειτουργούν πια με τον αποτελεσματικό τρόπο[208].

Η ανάπτυξη του καρκίνου του δέρματος είναι μια πολύπλοκη διαδικασία πολλαπλών σταδίων που περιλαμβάνει ένα σύστημα προβολής προβολής τριών σταδίων που μεσολαβεί μέσω διαφόρων κυτταρικών, βιοχημικών και μοριακών αλλαγών. Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν και στα τρία στάδια της καρκινογένεσης. Η έναρξη της καρκινογένεσης είναι μια διαδικασία μόνιμων μεταβολών του κυτταρικού γονότυπου. Αυτές οι γενετικές μεταβολές των πρωτότυπων και των γονιδίων καταστολής όγκων μπορεί να κάνουν τα επιδερμικά κύτταρα ανθεκτικά στα σήματα για τη τελική διαφοροποίηση. Οι ελεύθερες ρίζες από το οξειδωτικό στρες επάγουν βλάβη του DNA, κάτι που οδηγεί την ενεργοποίηση των εξαρτωμένων από Ca^{2+}ενδονουκλεασών που ελέγχουν και εμποδίζουν τη περαιτέρω τροποποίηση του DNA. Η εκτεταμένη οξειδωτική βλάβη του DNA μπορεί να οδηγήσει σε μετάλλαξη, σε αλλοίωση της φαινοτυπικής έκφραση και κυτταρικό θάνατο. Υπάρχει απόδειξη ότι τα ROS παίζει σημαντικός ρόλος στην καρκινογένεση του όγκου του δέρματος μέσω διαφορετικών μηχανισμών. Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου εμπλέκονται στη ενεργοποίηση των προ-καρκινογόνων, για παράδειγμα της ενεργοποίησης των πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων. Μεταξύ αυτών, το 7,12-διμεθυλοβενζανθρακένιο οδηγεί συνήθως σε μια μετάλλαξη σημείων στο δεύτερο νουκλεοτίδιο στο κωδικόνιο 61 του CHA-RAS πρωτογκογονιδίου, το οποίο πιστεύεται ότι

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

είναι το αρχικό γεγονός στην καρκινογένεση του δέρματος, αποτέλεσμα το οποίο προέκυψε από πειράματα σε δέρμα ποντικιού. Για αυτό, το σημαντικό σημείο φαίνεται να είναι η ενεργοποίηση του DMBA από το NADPH και οξειδάσες εξαρτώμενες από το κυτόχρωμα P450[209].

Η ανάπτυξη του όγκου είναι η διαδικασία ενίσχυσης και πολλαπλασιασμού των κυττάρων που περιέχει έναν αρχικό αλλοιωμένο γονότυπο, με το πρώτο στάδιο της ανάπτυξης, η μετατροπή, είναι εν μέρει αναστρέψιμη. Οι προαγωγοί όγκου μπορούν να ασκήσουν τα αποτελέσματά τους στο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των κυττάρων μέσω ROS όπως το τετραδεκανοϋλφόρμπολ-13-ακετατικό (TPA) που αυξάνει τον σχηματισμό υδροϋπεροξειδίου με αναστολή των αντιοξειδωτικών συστημάτων. Επιπλέον, το TPA διεγείρει το για το σχηματισμό των αντιδραστικών μορίων οξυγόνου μέσω διαφόρων μηχανισμών. Ένας βασικός παράγοντας στο σχηματισμό υδρο-ϋπεροξειδίων φαίνεται να είναι η οδός λιποξυγενάσης των μεταβολιτών αραχιδονικού οξέος[210].

Στα υπεροξισωματα λαμβάνει χώρα η παραγωγή καθώς και η αποτοξίνωση του H_2O_2. Ωστόσο, κάτω από την επίδραση του TPA, η παραγωγή του H_2O_2 αποδείχθηκε ότι αυξήθηκε σε υψηλότερο βαθμό και δεν μπόρεσε να αντιρροπιστεί από το ένζυμο της καταλάσης. Άλλη αιτία αύξηση του οξειδωτικού στρες είναι πως τα υδροϋπεροξείδια θα μπορούσαν να προκύψουν από την αναπνευστική έκρηξη που των μακροφάγων που εισέβαλαν στον φλεγμονώδη ιστό. Τα ROS θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην εξάλειψη των φυσιολογικών κυττάρων ευαίσθητων σε συνθήκες υψηλού οξειδωτικού στρες το οποίο με τη σειρά του θα οδηγήσει σε DNA-βλάβες και κυτταροτοξικότητα. Τις φλεγμονώδεις αλλαγές της οξείας έκθεσης UVR στο δέρμα περιλαμβάνουν το ερύθημα, την παραγωγή φλεγμονώδους μεσολαβητών, μεταβολή των αγγειακών αποκρίσεων και φλεγμονώδους κυτταρική διείσδυση. Οι μεταβολές στην δερματική και συστηματική ανοσολογία εμφανίζονται ως αποτέλεσμα της επαγόμενης από την υπεριώδη ακτινοβολία φλεγμονή, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών στην παραγωγή κυτοκινών από κερατινοκύτταρα και άλλα κύτταρα του δέρματος. της έκφρασης μορίων προσκόλλησης και διαταραχές αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Έτσι η ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος για την εξάλειψη του καρκινογόνων τροποποιημένων κυττάρων μειώνεται σημαντικά.

Η απόπτωση είναι ένας σημαντικός μηχανισμός που διατηρεί την κυτταρική ομοιόσταση και έτσι αποτρέποντας έτσι τη δράση καρκινογόνων μηχανισμών στο δέρμα. Υπάρχουν άφθονες πειραματικές ενδείξεις για ευαίσθητα στην οξειδοαναγωγή βήματα στις οδούς σηματοδότησης που οδηγούν σε απόπτωση τα δερματικά κύτταρα. Οι μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια και οι μεταβολές στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και στην απόπτωση είναι σημαντικές για την καρκινογένεση του δέρματος, για παράδειγμα το P53 είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της γονιδιωματικής ακεραιότητας μέσω της ικανότητά του να εμποδίζει την αντιγραφή του DNA σε απόκριση βλάβης του DNA. Το P53 μπορεί επίσης να διαδραματίσει άμεσο ρόλο στην αντιγραφή του DNA[211].

Ένα καλά τεκμηριωμένο χαρακτηριστικό των ανθρώπινων κυττάρων μελανώματος είναι πως η αντιοξειδωτική τους ικανότητα μεταβάλλεται διαφορετικά σε σύγκριση με φυσιολογικά μελανοκύτταρα. Τα κύτταρα μελανώματος φέρουν μειωμένη δραστικότητα καταλάσης και χαμηλά επίπεδα ουβικινόνης, αλλά αυξημένη δραστηριότητα δισμουτάσης και αυξημένα επίπεδα βιταμίνης Α ενώ επίσης αποδείχθηκε ότι τα μελανοκύτταρα και τα κύτταρα μελανώματος ανταποκρίνονται διαφορικά σε εξωγενή ερεθίσματα αύξησης οξειδωτικού στρες. Επιπλέον, τα κύτταρα μελανώματος είναι ικανά να παράγουν μεγάλες ποσότητες ανιόντων υπεροξειδίου χωρίς εξωγενή ερέθισμα και εμπλέκονται στη μετάσταση προωθώντας την ενδοθηλιακή βλάβη.

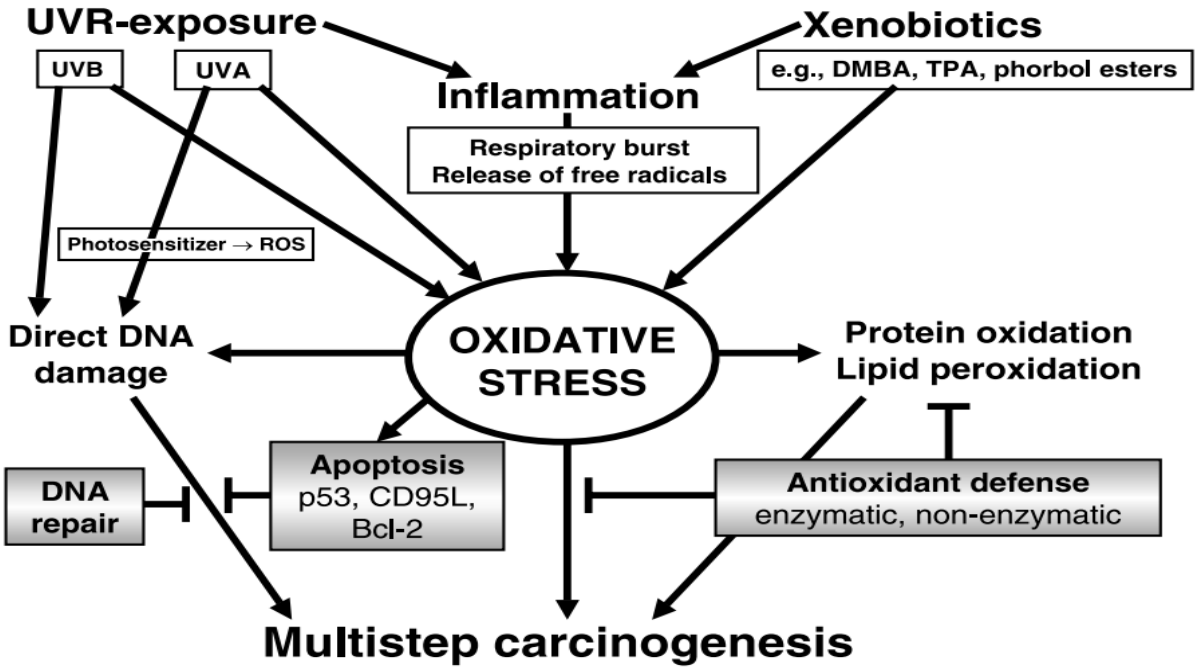
Στα ανθρώπινα κερατινοκύτταρα μια ανεπάρκεια στη δραστηριότητα της καταλάσης συσχετίζεται με την εμφάνιση και την ένταση της έκφρασης φαινοτύπου όγκου. Αυτή η κυτταρική γραμμή βρέθηκε να είναι πιο ανθεκτική από τα κανονικά κερατινοκύτταρα στην κυτταροτοξικότητα από την UVB ακτινοβολία[212].

Ορισμένες μελέτες έχουν διερευνήσει το ρόλο των αντιοξειδωτικών ενζύμων που δεν βρίσκονται σε δερματικό ιστό αλλά στο πλάσμα και στον ορό δειγμάτων από ασθενείς με καρκίνο του δέρματος. Αποδείχθηκε ότι πως τα αντιοξειδωτικά του πλάσματος ασκορβικό οξύ, άλφα-τοκοφερόλη, και γλουταθειόνη ήταν μειωμένα σημαντικά σε ασθενείς με ακτινική υπερκεράτωση και βασικοκυτταρικό καρκίνωμα[215]. Μια ανοσοϊστοχημική μελέτη του καρκίνου των πλακωδών κυττάρων και του βασικοκυυταρικού καρκίνωματος

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

αποκάλυψε μια μειωμένη CuZn-SOD και MN -SOD ως δείκτη μέσα σε αυτούς τους όγκους, υποδεικνύοντας μια εξαρτώμενη από την υπεριώδη εξασθένηση της αντιοξειδωτικής άμυνας. Επιπλέον, h CuZn-SOD βρέθηκε μειωμένη σε δείγματα από όγκους SCC, αλλά όχι στον ιστό BCC. Η δραστικότητα υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης παρέμεινε αμετάβλητη σε αυτή τη έρευνα[213].

Αντίθετα, οροί από ασθενείς με κακοήθη μελάνωμα αποκάλυψαν αυξημένες συγκεντρώσεις MN-SOD οι οποίες συσχετίζονται με στάδιο όγκου και συσχετίστηκαν με την εξέλιξη του κακοήθους μελανώματος. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η αύξηση του οξειδωτικού στρες είναι ένας σημαντικός δείκτης στην ανάπτυξη του μελανώματος. Όσον αφορά in situ δεδομένα σχετικά με το αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα των καρκίνων του δέρματος μια σοβαρή διαταραγμένη αντιοξειδωτική ισορροπία με μειωμένα αντι -οξειδωτικά ένζυμα βρέθηκε σε μη μελανωματικούς όγκους, αλλά σημαντικά αυξημένα επίπεδα αντιοξειδωτικών ενζύμων στα γειτονικά κύτταρα μελανώματος και των κερατινοκυττάρων όγκων. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι το οξειδωτικό στρες μπορεί να διαδραματίσει διαφορετικούς ρόλους στην παθογένεση του μελανώματος και του μη μελανώματος[214].



Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Εικόνα 45 από το Sander CS et al.2014 που απεικονίζει υποθετικό σχήμα της εμπλοκής του οξειδωτικού στρες. Αντιοξειδωτικά σε καρκινογένεση πολλαπλών σταδίων. Η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία, η φλεγμονή και τα ξενοβιοτικά οδηγούν σε οξειδωτικό στρες, με αποτέλεσμα την άμεση βλάβη του DNA, την απόπτωση, την οξείδωση των πρωτεϊνών και την υπεροξείδωση των λιπιδίων. Η αντιοξειδωτική άμυνα μπορεί να μειώσει τις διεργασίες με τη μεσολάβηση του οξειδωτικού στρες που οδηγούν σε καρκινογένεση πολλαπλών σταδίων. Οι διάφοροι προστατευτικοί μηχανισμοί τοποθετούνται σε γκρίζο φόντο

4.7.2.Η υπόθεση της χαμένης ηλιοέκθεσης και η ερμηνεία με το οξειδωτικό στρες

Η έκθεση του ανθρώπινου δέρματος σε υπεριώδη ακτινοβολία (UVR) μπορεί να έχει θετικές και αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία. Από τη θετική πλευρά, η κύρια πηγή βιταμίνης D είναι συνήθως ενδογενής σύνθεση από την έκθεση του δέρματος σε ηλιακή υπεριώδη B (UVB), αν και η διατροφική πρόσληψη μπορεί να συνεισφέρει, ανάλογα με τους τύπους τροφίμων, την οχύρωση και τις πρακτικές συμπλήρωσης. Η βιταμίνη D προστατεύει από τη ραχίτιδα, την οστεομαλακία και την οστεοπόρωση και συνδέεται θετικά με τον μειωμένο κίνδυνο ενός αριθμού άλλων ασθενειών - αν και η πειστική απόδειξη της αιτιότητας λείπει επί του παρόντος. Εκτός από την κύρια αιτία του μαυρίσματος στο εκτεθειμένο δέρμα, στην αρνητική πλευρά, το UVB συνδέεται με καρκίνο δέρματος, οφθαλμικές παθήσεις και καταστολή ανοσοποιητικού συστήματος.

Σε μεγάλο αριθμό μελετών που έχουν να κάνουν με καρκίνους δέρματος και ηλιοέκθεση δεν έχει προκύψει με απόλυτη σαφήνεια αν η επικρατούσα κατάσταση της βιταμίνης D σε ασθενείς με καρκίνο δέρματος είναι τα φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα λόγω αθροιστικής ηλιοέκθεσης είτε χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D. Μελέτες που προκύπτουν αναφέρουν πως οι ασθενεις με καρκίνο δέρματος και χαμηλή βιταμίνη D. Η βιταμίνη D είναι ένας ισχυρός αντιοξειδωτικός παράγοντας με μηχανισμούς που αναλύθηκαν (ρύθμιση γονιδίων και ενζύμων που φέρουν αντιοξειδωτικές ικανότητες) ενώ η έλλειψη βιταμίνης D οδηγεί σε μια κατάσταση αυξημένου οξειδωτικού στρες .Αυτό γιατί η συγκεκριμένη βιταμίνη ορμόνη ως αντιοξειδωτικό καταναλώνεται στη προσπάθεια του να αντιρροπήσει τις οξειδωτικές συνθήκες, κάτι που παρατηρείται και σε άλλα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

αντιοξειδωτικά σε καταστάσεις αύξησης του οξειδωτικού στρες όπως τη γλουταθειόνη κλπ.

Επομένως, είναι σημαντικό να μελετηθεί αν αυτή η διαφορά επιπέδων βιταμίνης D μεταξύ ασθενών με καρκίνο δέρματος θα μπορούσε να αποδοθεί στη διαφορά επιπέδων οξειδωτικού στρες.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

5. Πρακτικό μέρος Διδακτορικής Διατριβής (Συμμετέχοντες της μελέτης, Μέθοδος, Αποτελέσματα και Κλινικές προεκτάσεις των αποτελεσμάτων)

5.1. Θεωρία πριν την πράξη

Ο καρκίνος του δέρματος, συμπεριλαμβανομένου του μελανώματος και του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος (Non- Melanoma Skin Cancer (NMSC), είναι ο πιο κοινός τύπος κακοήθειας στον καυκάσιο πληθυσμό[1]. Στους NMSC περιλαμβάνονται κυρίως το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και το δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (cSCC), καθώς και σπανιότεροι όγκοι δέρματος. Το BCC προκύπτει από τα βασικά κύτταρα της επιδερμίδας και τα εξαρτήματά της [2], ενώ το cSCC προέρχεται από έναν ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό άτυπων επιδερμικών κερατινοκυττάρων [3]. Η ακτινική υπερκεράτωση προκύπτει από δυσπλαστικους πολλαπλασιασμούς κερατινοκυττάρων με πιθανότητα κακοήθους μετασχηματισμού.Οι βλάβες αυτές θεωρούνται προκαρκινωματώδεις βλάβες [4]. Σε δέρμα που έχει υποστεί βλάβες από την έντονη ηλιακή έκθεση, τα BCC εμφανίζονται κλινικά και ιστοπαθολογικά με ποικίλους τρόπους, όπως ο οζώδης, ο επιφανειακός ή ο μελαγχρωματικός υποτύπος. Οι ασθενείς συχνά παραπονιούνται για μια διευρυμένη, μη επουλωτική, αιμορραγική βλάβη[2]. Η νόσος του Bowen (SCC in situ) εμφανίζεται συνήθως ως ερυθηματώδης, καλά οριοθετημένη πλάκα, ενώ οι ασθενείς με διηθητικό SCC παρουσιάζουν επίμονο έλκος με σκληρά, ανασηκωμένα χείλη ή πληγή[3].

Περιβαλλοντικά ερεθίσματα, φαινοτυπικά χαρακτηριστικά όπως ο λιγότερο προστατευτικός ανοιχτότερος τόνος του δέρματος και γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος, με την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία (UV) του ήλιου να είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνισή του[1]. Οι περισσότεροι παράγοντες κινδύνου σχετίζονται άμεσα με τις συνήθειες έκθεσης στον ήλιο ή την ευαισθησία του ατόμου στην ηλιακή ακτινοβολία. Η υπεριώδης ακτινοβολία, ιδιαίτερα η υπεριώδης ακτινοβολία UVB (290-320 nm), καταστρέφει το DNA μέσω του σχηματισμού διμερών κυκλοβουτάνης πυριμιδίνης (CPDs) και 6-4 φωτοπροϊόντων (6-4PPs). Αυτά τα προϊόντα, εάν δεν διορθωθούν με επισκευή εκτομής νουκλεοτιδίων, παρεμποδίζουν το σωστό ζεύγος βάσεων και εμποδίζουν βασικές κυτταρικές διαδικασίες, όπως η μεταγραφή και η αντιγραφή, με αποτέλεσμα προοδευτικές γονιδιακές αλλοιώσεις

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

(συμπεριλαμβανομένων των ογκοκατασταλτικών γονιδίων και πρωτοογκογονιδίων) και τελικά τον σχηματισμό όγκου [5]. Η ανοσοκαταστολή του δέρματος που προάγεται από την υπεριώδη ακτινοβολία και οι προκύπτοντες δυσλειτουργικοί μηχανισμοί παρουσίασης αντιγόνου ενισχύουν τη διαδικασία φωτοκαρκινογένεσης [6]. Επιπλέον, η υπεριώδης ακτινοβολία προκαλεί με άμεση αντίδραση παραγωγής σκουρόχρωμης χρωστικής, λόγω της φωτο-οξείδωσης της προσχηματισμένης μελανίνης με αποτέλεσμα την εμφάνιση μη καρκινικών βλαβών στο δέρμα όπως οι εφελίδες, οι ηλιακές φακίδες και οι ηλιακοί φακοί [7]. Ωστόσο, η έκθεση στο ηλιακό φως είναι απαραίτητη για την παραγωγή βιταμίνης D στο δέρμα. Η βιταμίνη D είναι η -βιταμίνη του ήλιου-, της οποίας οι μεταβολίτες είναι πολύ σημαντικοί, λόγω του ρυθμιστικού τους ρόλου στην ομοιόσταση του ασβεστίου και τη μεταβολική δραστηριότητα των οστών καθώς και την προστατευτική συμβολή στην παθογένεση του καρκίνου, των καρδιακών παθήσεων, των καταγμάτων και των αυτοάνοσων νοσημάτων όπως η ψωρίαση[8]. Εκτός από το φως του ήλιου, τα τρόφιμα, ειδικά τα ψάρια ή τα μανιτάρια είναι μια άλλη αλλά περιορισμένη πηγή βιταμίνης D. Μια πλήρης έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία του σώματος που προκαλεί ελαφρύ ερύθημα στο δέρμα (1 MED (ελάχιστη δόση ερυθήματος) ισοδυναμεί με μια από του στόματος πρόσληψη βιταμίνης D3 στο εύρος 250–625 μg (10.000–25.000 IU)[9].

Η βιταμίνη D3 παράγεται μετά από έκθεση στην ακτινοβολία UVB από το δέρμα στην πρόδρομη μορφή της, την 7-δεϋδροχοληστερόλη, η οποία βρίσκεται στις πλασματικές μεμβράνες τόσο των επιδερμικών βασικών κυττάρων όσο και στα κερατινοκύτταρα και στους δερματικούς ινοβλάστες και μετατρέπεται σε προβιταμίνη D[8]. Η καλσιφερόλη, είναι ένας γενικός όρος και αναφέρεται σε μια ομάδα διαλυτών λιπιδίων με σκελετό χοληστερόλης τεσσάρων δακτυλίων. Η βιταμίνη D, είτε προέρχεται από τρόφιμα είτε συντίθεται από το δέρμα, είναι βιολογικά ανενεργή και απαιτεί ενζυμική μετατροπή μέσω δύο διαδοχικών διεργασιών υδροξυλίωσης που οδηγούν στο σχηματισμό ενεργών μεταβολιτών. Η βιταμίνη D μετατρέπεται στο ήπαρ από το ένζυμο 25-υδροξυλάση (πιθανώς μέσω του κυτοχρώματος P450 2R1 [CYP2R1]) σε 25-υδροξυβιταμίνη D (25 [OH] D), την κύρια κυκλοφορούσα μορφή της βιταμίνης D. Αυτή η μορφή μετατρέπεται από τη μεσολαβούμενη από τους νεφρούς 1α-υδροξυλάση (CYP27B1) σε 1,25-διυδροξυβιταμίνη D ($1,25(OH)_2D3$), τη δραστική μορφή της βιταμίνης D[8]. Η συγκέντρωση της 25(OH)D στον ορό προσδιορίζεται από την καταστολή της

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH), την επαρκή νεφρική παραγωγή 1,25-διυδροξυβιταμίνη D και την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου[10].

Η σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και του καρκίνου του δέρματος είναι αμφιλεγόμενη[11]. Η πλειονότητα των μελετών δείχνει αύξηση των επιπέδων βιταμίνης D σε ασθενείς με καρκίνο του δέρματος λόγω της έντονης έκθεσης στον ήλιο. Υπάρχουν όμως και μελέτες που συνέδεσαν ασθενείς με καρκίνο του δέρματος με χαμηλά επίπεδα της ορμόνης ίσως λόγω των συνηθειών προστασίας από τον ήλιο που υιοθετούν πολλοί ασθενείς με καρκίνο του δέρματος για να προστατεύσουν το δέρμα τους από περαιτέρω βλάβες που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία[12] Η συζήτηση επεκτείνεται επίσης στην επιλογή θεραπευτικής στρατηγικής της συμπλήρωσης βιταμίνης D σε ασθενείς με BCC. Αν και μετα-ανάλυση έχει δείξει προστατευτική επίδραση χαμηλότερων επιπέδων βιταμίνης D σχετικά με την εμφάνιση BCC, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο για BCC, καθιστώντας τη σχέση καρκίνου του δέρματος και βιταμίνης D πιο ασαφή [13]. Αξίζει επίσης να αναφερθεί μια μελέτη που επικεντρώθηκε στον ρόλο των πολυμορφισμών VDR (υποδοχέας βιταμίνης D) στην ανάπτυξη NMSC καθώς ανέφερε πιθανή σχέση μεταξύ των δύο [14], τονίζοντας τον ρόλο της βιταμίνης D στον καρκίνο του δέρματος.

Μια πιθανή σχέση μεταξύ της έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία, της καρκινογένεσης του δέρματος και των επιπέδων βιταμίνης D μπορεί να είναι παράμετρος του οξειδωτικού στρες. Το οξειδωτικό στρες ορίζεται ως η ανισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών προς όφελος των οξειδωτικών, μια διαταραχή που μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή της μοριακής σηματοδότησης ή/και μοριακή βλάβη[15]. Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) είναι υποπροϊόντα του αερόβιου μεταβολισμού και μπορούν να έχουν τον οξειδωτικό ρόλο. Στα ROS περιλαμβάνονται το ανιόν υπεροξειδίου (H_2O_2),το υπεροξείδιο του υδρογόνου (O2-) και οι ρίζες υδροξυλίου (OH·), οι οποίες έχουν εγγενείς χημικές ιδιότητες που προσδίδουν αντιδραστικότητα σε διαφορετικούς βιολογικούς στόχους. Τα ROS συχνά συνδέονται με την έννοια του οξειδωτικού στρες που προκαλεί παθολογία καταστρέφοντας τα λιπίδια, τις πρωτεΐνες και το DNA.[16] Εναντίον του ερεθίσματος που μπορεί να προκαλέσει συνθήκες οξειδωτικού στρες, το

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

σώμα είναι θωρακισμένο με αμυντικό μηχανισμό που περιλαμβάνει τόσο ενζυματικά όσο και μη ενζυματικά μόρια. Μεταξύ των ενζύμων-που μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως βιοδείκτες, η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) και η καταλάση (CAT) είναι σημαντικές για τη διατήρηση της ομοιόστασης για τη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων. Μη ενζυματικοί μηχανισμοί μπορεί να είναι πρωτεΐνες που αναστέλλουν το σχηματισμό νέων δραστικών ειδών δεσμεύοντας μεταλλικά ιόντα (π.χ. σίδηρο και χαλκό) ή μόρια που χαρακτηρίζονται από την ικανότητα να απενεργοποιούν γρήγορα ρίζες και οξειδωτικά ή να επισκευάζουν μηχανισμούς έναντι ζημιών που προκαλούνται από ROS[15-17].

Η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία είναι ο κύριος εκκινητής της δημιουργίας ROS στο δέρμα. Το φάσμα δράσης για την παραγωγή ROS είναι κυρίως στην περιοχή UVA (320–400 nm) και ορισμένα φάσματα επικαλύπτονται με την περιοχή UVB. Η δημιουργία ROS μετά από ακτινοβολία UVA και UVB απαιτεί την απορρόφηση φωτονίων από ενδογενή μόρια, όπως κυτοχρώματα, ριβοφλαβίνη, αίμη και πορφυρίνη[18]. Η φωτοευαίσθητη ουσία που προκύπτει αντιδρά στη συνέχεια με το οξυγόνο, οδηγώντας στη δημιουργία ROS. Επιπλέον, το υπεριώδες φως μπορεί να προκαλέσει ROS επηρεάζοντας το ένζυμο καταλάση και αυξάνοντας την παραγωγή της σύνθεση της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NOS)[19]. Μετά την έκθεση στον ήλιο στα κύτταρα του δέρματος, τα κατεστραμμένα βιομόρια καθώς και τα μόρια σήματος που δημιουργούνται από την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία μπορούν να φτάσουν στην κυκλοφορία του αίματος και να επηρεάσουν την συστηματικό οξειδωτικό στρες[20]. Τα μη φυσιολογικά επίπεδα οξειδωτικού στρες μπορούν να μειώσουν την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να εξαλείφει τα καρκινικά τροποποιημένα κύτταρα καθώς και να διαταράξει τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς, τους μηχανισμούς απόπτωσης και τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA που προστατεύουν από την έναρξη, την προώθηση και την εξέλιξη του καρκίνου[21,22]. Τα υψηλά επίπεδα οξειδωτικού στρες μπορούν να ανιχνευθούν από ορισμένα παροδικά δυναμικά υποδοχέων που έχουν συνδεθεί με διάφορες φυσιολογικές και παθολογικές διεργασίες και η ενεργοποίησή τους συχνά συνοδεύεται από σημαντική αύξηση του ενδοκυτταρικού Ca^{2+}[23]. Κατά συνέπεια, υπάρχει δυνατότητα χρήσης καναλιών ιόντων ως νέους μοριακούς στόχους για τη θεραπεία του καρκίνου όπως το μελάνωμα[24]

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Η βιταμίνη D είναι επίσης γνωστή για τις αντιοξειδωτικές της ικανότητες. Η ορμόνη $1,25(OH)_2D3$ συνδέεται με τον υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) που αλληλοεπιδρά με τον υποδοχέα ρετινοειδούς Χ (RXR) για να σχηματίσει το ετεροδιμερές VDR/RXR. Μόλις ενεργοποιηθεί, αυτή η μονάδα ξεκινά την έκφραση ενός μεγάλου αριθμού γονιδίων, τα προϊόντα των οποίων επηρεάζουν την αντιοξειδωτική άμυνα και αυξάνουν την έκφραση τόσο του Klotho όσο και του Nrf2, πρωτεϊνών που έχουν ισχυρή αντιοξειδωτική λειτουργία και συμβάλλουν στην ομοιόσταση του κυττάρου[25]. Κατά συνέπεια, η βιταμίνη D αντιτίθεται στο υψηλό επιβλαβές οξειδωτικό στρες και η ανεπάρκεια βιταμίνης D σχετίζεται με παραμέτρους υψηλού οξειδωτικού στρες. Εκτός από το $1,25(OH)_2D3$, το P450scc(CYP11A1) έχει την ικανότητα να μετατρέπει τη βιταμίνη D και τη λουμιστερόλη (ένα στερεοϊσομερές της 7-δεϋδροχοληστερόλης) σε υδροξυμεταβολίτες που δεν επηρεάζουν τα επίπεδα ασβεστίου στο σώμα[26]. Οι ενώσεις αυτές και οι υποδοχείς τους διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην πρόληψη του καρκίνου του δέρματος και έχουν βρεθεί ότι είναι πιθανοί στόχοι που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου του δέρματος [27,28]. Αυτές οι ενώσεις ενεργοποιούν προστατευτικές αντικαρκινικές οδούς, όπως η αντιοξειδωτική απόκριση Nrf2 και η φωσφορυλίωση p53 και διεγείρουν την επιδιόρθωση του DNA για την προστασία των ανθρώπινων κερατινοκυττάρων από βλάβες στο DNA[29,30]. Επιπλέον, οι ασθενείς με καρκίνο του δέρματος με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D βρέθηκε να έχουν χειρότερη πρόγνωση[31].

Ως εκ τούτου, η μελέτη μας στοχεύει να εξετάσει τη σχέση μεταξύ του καρκίνου του δέρματος, της βιταμίνης D και του οξειδωτικού στρες. Οι παράμετροι του οξειδωτικού στρες για τον καρκίνο του δέρματος θα εξεταστούν και θα συνδεθούν με τα επίπεδα βιταμίνης D. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αξιολογεί τις παραμέτρους του οξειδωτικού στρες στη σχέση καρκίνου δέρματος – βιταμίνης D και μπορεί να δώσει μια πιθανή εξήγηση στα διάφορα συμπεράσματα της βιταμίνης D που βρέθηκαν σε ασθενείς με καρκίνο του δέρματος από μελέτες. Επίσης, μια τέτοια σχέση μπορεί να ερμηνεύσει τη χειρότερη έκβαση ενός καρκίνου του δέρματος σε ασθενή με ανεπάρκεια ή ανεπάρκεια βιταμίνης D.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

5.2.Συμμετέχοντες (Κριτήρια επιλογής και Παραδείγματα Ιστορικών)

Οι ασθενείς, οι οποίοι μελετήθηκαν προέρχονται από την δερματολογική κλινική του πανεπιστημιακού νοσοκομείου της Λάρισας. Συνολικά συμμετείχαν 100 ασθενείς και πιο συγκεκριμένα, συμπεριλήφθηκαν 26 ασθενείς με BCC, 25 ασθενείς με cSCC, 22 ασθενείς με ακτινική υπερκεράτωση και 27 ασθενείς-μάρτυρες με καλοήθεις βλάβες όπως φακίδες, εφελίδες και ηλιακές φακίδες. Εκτός από τη διάγνωση της δερματικής βλάβης, επιλέξιμοι για τη μελέτη ήταν ασθενείς και μάρτυρες που δεν είχαν ιστορικό συστηματικής θεραπείας (κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτική θεραπεία, συμπληρώματα βιταμίνης D ή ασβεστίου, φάρμακα που μειώνουν τη χοληστερόλη ή εφαρμογή φωτοθεραπείας, καθώς και ιστορικό παραθυρεοειδούς ή διαταραχές του θυρεοειδούς, αυτοάνοσα νοσήματα, αναιμία, χρόνια νεφρική ή ηπατική νόσο ή άλλη κακοήθεια. Όλοι οι ασθενείς ήταν ενήλικες Καυκάσιοι που έδωσαν γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση.

Πρόσφατα διαγνωσμένες βλάβες θεωρήθηκαν αυτές που εμφανίστηκαν πριν από 1 έως 2 μήνες το πολύ, ενώ οι ασθενείς με χρόνιο καρκίνο του δέρματος ή οι ασθενείς με μη καρκινικές βλάβες του δέρματος θεωρήθηκαν εκείνοι που αρνήθηκαν την αρχική θεραπεία ή παραμέλησαν τη βλάβη οπότε έφεραν τη βλάβη για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Οι βλάβες στη περιοχή των παρειών και της μύτης θεωρήθηκαν ως βλάβες του προσώπου ενώ οι δερματικές βλάβες στο τριχωτό της κεφαλής ή στο λοβό του ωτός ήταν οι πιο συχνές δερματικές αλλοιώσεις εκτός του προσώπου.

Οι συγκεκριμένοι ασθενείς, οι οποίοι επιλέχτηκαν, έφεραν βλάβη κακοήθειας δέρματος όπως BCC και cSCC, η οποία είχε επιβεβαιωθεί ιστοπαθολογικά με βιοψία ή με εξαίρεση της βλάβης. Όπως αναφέρθηκε, οι συγκεκριμένοι ασθενείς έδιναν πληροφορίες για :

Α)Το χρονικό διάστημα από το οποίο πρωτοεμφανίστηκε η βλάβη

Β)Τυχόν μεταβολές στο μέγεθος , στη σύσταση και στο χρώμα της βλάβης

Γ)Παλαιότερες παρόμοιες βλάβες και αν αυτές έχουν εξαιρεθεί και πιο είναι το αποτέλεσμα της ιστολογικής τους εξέτασης

Δ)Τις ώρες ηλιοέκθεσης (επαγγελματική ηλιόκθεση, μέτρα προστασίας έναντι του ήλιου)

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Ε) Το αν ελάμβαναν κάποιο συμπλήρωμα βιταμίνης D ή κάποιο πολυβιταμινούχο που πιθανότατα περιλάμβανε βιταμίνης D

ΣΤ)Το αν έφεραν ιστορικό με νεφρική νόσο, ηπατική νόσο ή νόσημα των παραθυροειδών αδένων ή χειρουργική επέμβαση που να αφορά τα συγκεκριμένα όργανα

Στη συνέχεια οι ασθενείς που ήταν επιλέξιμοι για τη μελέτη ενημερωνόντουσαν για το υπολογισμό των δεικτών οξειδωτικού στρες στο αίμα τους και σε περίπτωση που συμφωνούσαν έδιναν τη γραπτή συγκατάθεση τους για τη συγκεκριμένη εξέταση.Οι επιλέξιμοι ασθενείς ενημερωνόντουσαν για τους σκοπούς και τα πιθανά αποτελέσματα της μελέτης καθώς και για την αιμοληψία που θα έκαναν για τη μελέτη των επιπέδων βιταμίνης D και παραμέτρων οξειδωτικού στρες καθώς και για τη λήψη φωτογραφιών της βλάβης για μελέτη ή και τη πιθανή δημοσίευση τους.

Τα άτομα-μάρτυρες ήταν ασθενείς που επισκέφτηκαν τη Δερματολογική κλινική και επιλέχθηκαν με βάση την παρουσία ή όχι δερματικών μη καρκινικών βλαβών έντονης ηλιοέκθεσης όπως ηλιακές φακίδες και ακτινικές υπερκερατώσεις.

Όπως και οι ασθενείς με καρκίνο δέρματος ,τα άτομα- ηλιοεκτειθειμένοι μάρτυρες έδιναν πληροφορίες για :

Α)Το χρονικό διάστημα από το οποίο πρωτοεμφανίστηκε η βλάβη

Β)Τυχόν μεταβολές στο μέγεθος , στη σύσταση και στο χρώμα της βλάβης

Γ)Παλαιότερες παρόμοιες βλάβες και αν αυτές έχουν εξαιρεθεί και πιο είναι το αποτέλεσμα της ιστολογικής τους εξέτασης

Δ)τις ώρες ηλιοέκθεσης (επαγγελματική ηλιόκθεση, μέτρα προστασίας έναντι του ήλιου)

Ε)το αν ελάμβαναν κάποιο συμπλήρωμα βιταμίνης D ή κάποιο πολυβιταμινούχο που πιθανότατα περιλάμβανε βιταμίνης D

Στ)το αν έφεραν ιστορικό με νεφρική νόσο, ηπατική νόσο ή νόσημα των παραθυροειδών αδένων ή χειρουργική επέμβαση που να αφορά τα συγκεκριμένα όργανα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Στη συνέχεια τα άτομα που ήταν επιλέξιμα για τη μελέτη ενημερωνόντουσαν για το υπολογισμό των δεικτών οξειδωτικού στρες στο αίμα τους και σε περίπτωση που συμφωνούσαν έδιναν τη συγκατάθεση τους για τη συγκεκριμένη εξέταση.

Ακολουθούν κάποια παραδείγματα ιστορικών - ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη :

Ιστορικό 1

Ασθενής θήλυ 75 ετών, συνταξιούχος αγρότισσα προσέρχεται λόγω εμφάνισης ενός εξελκωμένου, οζώδους μορφώματος με αιμορραγία στη ραχιαία επιφάνεια θέναρος με διαστάσεις 2Χ 2,5 cm με συνοδό μόρφωμα δέρματος παλαμιαίας επιφάνειας αντίχειρα δεξιού χεριού. Η ασθενής φέρει φωτότυπο Fitzpatrick τύπου ΙΙ ενώ δεν ακολουθεί αντιηλιακή αγωγή. Δεν λαμβάνει κάποιο πολυβιταμινούχο σκεύασμα. Στο ιστορικό της αναφέρεται παλιά εκτομή για δερματικό μόρφωμα για το οποίο η ασθενής δεν φέρει αποτέλεσμα ιστολογικής διάγνωσης ενώ η ασθενής αναφέρει πως η παρούσα βλάβη πρωτοεμφανίστηκε 2 μήνες πριν. Πραγματοποιήθηκε χειρουργική εκτομή κι η ιστολογική εικόνα ανέδειξε καλώς διαφοροποιημένο ακανθοκυτταρικό- κερατακάνθωμα.

Εικόνα 1 που δείχνει εξελκωμένο, οζώδης μορφώματος με αιμορραγία στη ραχιαία επιφάνεια θέναρος ασθενής που συμμετείχε στη μελέτη.

Ιστορικό 2

Ασθενής ηλικίας 84 ετών προσέρχεται λόγω παλιού μορφώματος αριστερής μετωπιαίας χώρας με πρόσφατη ιστολογική που αναδεικνύει την ύπαρξη πλακώδους-ακανθοκυταρικού καρκινώματος-cSCC (φέρει τη βλάβη πάνω από 25 έτη). Από το ιστορικό αναφέρεται προηγηθέν χειρουργείο μορφώματος στην ρίζα ρινός. Ο ασθενής

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

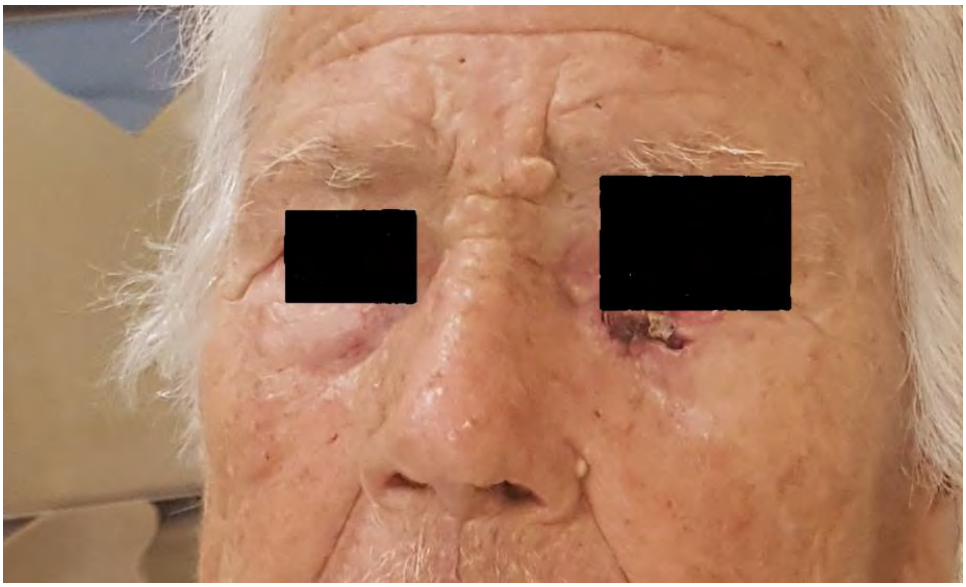
δεν λαμβάνει συμπλήρωμα βιταμίνης D καθώς επίσης νοσεί κι από σακχαρώδη διαβήτη κι αρτηριακής υπέρταση.

Εικόνα 2 που αναδεικνύει τα μορφώματα στη περιοχή του μετώπου

Ιστορικό 3

Ασθενής 86 ετών προσέρχεται με ελκωτική βλάβη κάτω βλεφάρου - 6 cm βλάβη που δεν διηθεί τους υποκείμενους ιστούς. Η βλάβη χρονολογείται στους 4 μήνες. Η ασθενής είναι συνταξιούχος αγρότισσα ενώ φέρει ατομικό αναμνηστικό με βαλβιδοπάθεια, αρτηριακή υπέρταση κι υπερλιπιδαιμία. Η ιστολογική ανέδειξε βασικοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος(BCC).

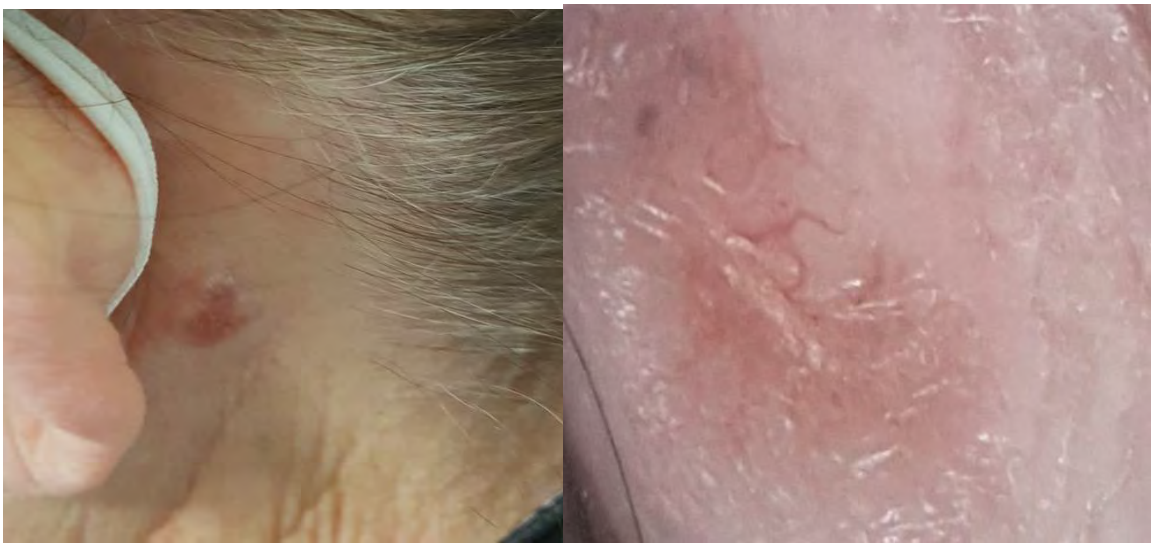
Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Εικόνα 3 με τη ασθενή να φέρει ελκωτική βλάβη κάτω από το βλέφαρο.

Ιστορικό 4

Ασθενής 72 ετών προσέρχεται λόγο βλάβης στην οπισθωτιαία περιοχή - με ήπια σκληρία κι τηλεγγεκτασίες στην δερματοσκόπηση . Η διάρκεια της βλάβης είναι 6 μήνες. Λαμβάνει αντιυπερτασική αγωγή. Δεν λαμβάνει μορφή βιταμινούχο σκευάσματος. Η ιστολογική ανέδειξε βασικοκυτταρικό καρκίνωμα.



Εικόνες 4 και 5, οι οποίες αναδεικνύουν τη βλάβη μακροσκοπικά και δερματοσκοπικά (τελεγκεκτασίες και ακανόνιστες ροζ περιοχές).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Ιστορικό 5

Ασθενής 81 ετών προσέρχεται λόγω δερματοσκόπησης βλάβης στη περιοχή του αντιβραχίου- η οποία έφερε δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά αιμαγγιώματος. Κατά την κλινική εξέταση του δέρματος διαπιστώνονται επίσης αρκετές - σκληρές εστίες δέρματος- μελαγχρωματικές ακτινικές υπερκερατώσεις στις κροταφικές περιοχές αμφοτερόπλευρα σε συνδυασμό με ηλιακές φακές. Ο ασθενής ελάμβανε μόνο θεραπεία για υπερπλασία προστάτη.

Εικόνα 6 που αναδυκνύει μια αρκετά φωτοεκτεθειμένη περιοχή δέρματος- κροταφική περιοχή- με αρκετές ηλιακές φακές και μελαγχρωματικές ακτινικές υπερκερατώσεις με λεπιδώδες υφή.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

5.3. Μέθοδοι υπολογισμού δεδομένων

5.3.1. Υπολογισμός παραμέτρου της βιταμίνης D

Η αιμοληψία από τους επιλέξιμους ασθενείς οδηγεί σε πλήρωση αίματος 2 φιαλιδίων - ενός που περιέχει EDTA (potassium Ethylene Diamine Tetracetic Acid) και χρησιμοποιείται συχνά για την εξέταση της γενικής αίματος του ασθενή και ενός που περιέχει ειδική γέλη που διαχωρίζει τον ορό από τον σχηματισμένο θρόμβο κατά την φυγοκέντρηση και χρησιμοποιείται κυρίως για τις βιοχημικές εξετάσεις του ασθενή. Το πρώτο φιαλίδιο χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό δεικτών οξειδωτικού στρες στο ορό και στα ερυθροκύτταρα και το δεύτερο για το υπολογισμό της βιταμίνης D.

Ο υπολογισμός της βιταμίνης D στηρίχθηκε στα επίπεδα της μορφής 25(OH)D και όχι της $1,25(OH)_2D3$. Η 25(OH)D είναι ο μόνος μεταβολίτης της βιταμίνης D που χρησιμοποιείται για να προσδιορίσει εάν ένας ασθενής βρίσκεται σε περίσσεια, έλλειψη ή ανεπάρκεια. Η 25(OH)D είναι η κύρια κυκλοφορούσα μορφή βιταμίνης D που έχει ημιζωή περίπου 2-3 εβδομάδες. Το 25(OH)D είναι ένα άθροισμα τόσο της περιορισμένης πρόσληψης βιταμίνης D από τη τροφή όσο και της βιταμίνης D που παράγεται από την έκθεση στον ήλιο. Αντίθετα ,η ημιζωή στην κυκλοφορία της κυκλοφορούντος 1,25(OH)D είναι μόνο 4-6 ώρες. Τα επίπεδα κυκλοφορίας του μεταβολίτη 1,25(OH)D μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να είναι αρκετά διαφορετικά από το 25(OH)D. Καθώς ένας ασθενής παρουσιάζει έλλειψη βιταμίνης D, υπάρχει μείωση στην εντερική απορρόφηση ασβεστίου που μειώνει παροδικά το ιονισμένο ασβέστιο. Αυτό το σήμα αναγνωρίζεται από τον αισθητήρα ασβεστίου στους παραθυρεοειδείς αδένες για την αύξηση της παραγωγής και έκκρισης της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH). Η PTH ρυθμίζει το μεταβολισμό του ασβεστίου αυξάνοντας τη σωληναριακή επαναρρόφηση του ασβεστίου στους νεφρούς, αυξάνοντας την κινητοποίηση του ασβεστίου από τον σκελετό και αυξάνοντας η νεφρική παραγωγή της 1,25(OH)D. Έτσι, καθώς ένας ασθενής καθίσταται σε κατάσταση ανεπάρκειας σε βιταμίνη D, η αύξηση των επιπέδων PTH έχει ως αποτέλεσμα φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα 1,25(OH)D. Αυτό καθιστά την ανάλυση 1,25(OH)D όχι ιδιαίτερα χρήσιμη ως μέτρο της κατάστασης της βιταμίνης D[32].

Η αξιολόγηση της κατάστασης της βιταμίνης D με μέτρηση των συγκεντρώσεων του ορού 25 (OH) D περιπλέκεται από τη σημαντική μεταβλητότητα των διαθέσιμων

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

δοκιμασιών (οι δύο πιο συχνές περιλαμβάνουν αντισώματα ή χρωματογραφία) που χρησιμοποιούνται από εργαστήρια που διεξάγουν τις αναλύσεις . Ως αποτέλεσμα, ένα εύρημα μπορεί να είναι ψευδώς χαμηλό ή ψευδώς υψηλό, ανάλογα με τον προσδιορισμό που χρησιμοποιήθηκε και το εργαστήριο[32].

Ανοσοδοκιμασία χημειοφωταύγειας

Η ανοσοδοκιμασία χημειοφωταύγειας (CLIA) είναι μια μέθοδος ανοσοδοκιμασίας που χρησιμοποιεί ένα φωταυγές μόριο ως ετικέτα για να υποδείξει την αντίδραση. Η φωταύγεια είναι η εκπομπή φωτός που συμβαίνει όταν ένα ηλεκτρόνιο μεταβαίνει από μια διεγερμένη κατάσταση στη θεμελιώδη κατάσταση, απελευθερώνοντας δυναμική ενέργεια στη διαδικασία. Η χημειοφωταύγεια χρησιμοποιείται συχνά σε τεχνικές ανοσοδοκιμασίας επειδή περιλαμβάνει χημικές αντιδράσεις που απελευθερώνουν ενέργεια και αποτελούν κατάλληλη πηγή ενέργειας για την παραγωγή της ηλεκτρονικής διεγερμένης κατάστασης[33].

Η ετερογενής μέθοδος ανοσολογικής χημειοφωταύγειας είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη δοκιμασία χημειοφωταύγειας και μπορεί να είναι είτε άμεση είτε έμμεση. Σε άμεσες μεθόδους χρησιμοποιούνται εστέρες ακριδινίου και ρουθηνίου ως δείκτες φωτοφόρων, ενώ σε έμμεσες μεθόδους χρησιμοποιούνται ενζυματικοί δείκτες όπως η αλκαλική φωσφατάση και η υπεροξειδάση με κατάλληλα υποστρώματα. Η ενεργοποίηση αυτών των υποστρωμάτων απαιτεί χημικές ή ενζυμικές αντιδράσεις που σχετίζονται με την ανοσολογική αντίδραση. Για παράδειγμα, η χρήση της λουμινόλης και των παραγώγων ισολουμινόλης ως χημιοφωταυγείς ετικέτες εξαρτάται από τη σύζευξη της ανοσοδοκιμασίας με ενζυμικές αντιδράσεις που καταλύονται από την υπεροξειδάση. Η προσθήκη ενός ενισχυτή (π.χ. σιδηροκυανιούχο, μεταλλικά ιόντα) ενισχύει περαιτέρω την ηλεκτρονική ενεργοποίηση, οδηγώντας τελικά σε εξαιρετικά αυξημένη αναλυτική ευαισθησία[33,34].

Τα βασικά πλεονεκτήματα των αναλυτικών μεθόδων χημειοφωταύγειας έγκεινται στο ευρύ δυναμικό εύρος, τη υψηλή ένταση σήματος, την απουσία παρεμβολικών εκπομπών (δηλαδή υψηλή ειδικότητα), τη γρήγορη λήψη του αναλυτικού σήματος, τη υψηλή σταθερότητα των αντιδραστηρίων καθώς και τη χαμηλή κατανάλωση αντιδραστηρίων. Αντιθέτως τα μειονεκτήματα του CLIA αποτελούν η περιορισμένη ανίχνευση

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

αντισωμάτων, το υψηλό κόστος, οι περιορισμένες δοκιμές και κλειστά αναλυτικά συστήματα[33].

Η χρήση των οργάνων CLIA σταδιακά επικεντρώνεται στη μέτρηση των επιπέδων στον ορό διαφόρων ουσιών, συμπεριλαμβανομένων ορμονών, φαρμάκων, βιταμινών, καρκινικών δεικτών, δεικτών μολυσματικών ασθενειών, δεικτών βλάβης του μυοκαρδίου και αυτοαντισωμάτων[34].

Στην δική μας μελέτη στηριχθήκαμε σε αυτή τη μέθοδο για τον υπολογισμό της βιταμίνης D, και συγκεκριμένα στη ανάλυση με Elecsys Vitamin D total III, η οποία χρησιμοποιεί μια πρωτεΐνη δέσμευσης βιταμίνης D επισημασμένη με ένα σύμπλεγμα ρουθηνίου) ως πρωτεΐνη δέσμευσης για δέσμευση την 25-υδροξυβιταμίνη D3 (25 (OH) D3) και 25-υδροξυβιταμίνη D2 (25 (OH) D2). Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με την 24,25-διυδροξυβιταμίνη D εμποδίζεται από ένα συγκεκριμένο μονοκλωνικό αντίσωμα. Η συνολική διάρκεια της ανάλυσης υπολογίζεται στα 27 λεπτά[35].

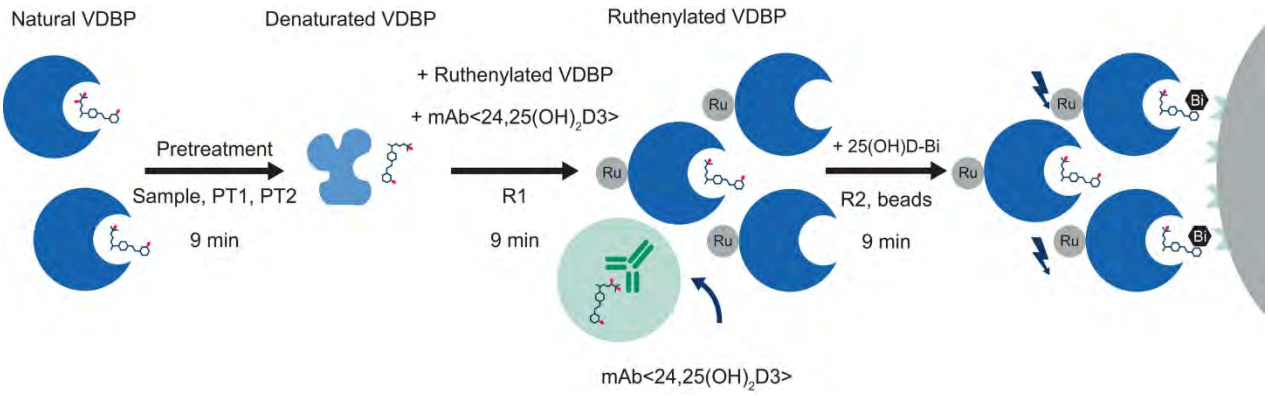
Στην πρώτη επώαση του δείγματος (15 μL) με προεπεξεργασία με αντιδραστήριο 1(Αντιδραστήριο προεπεξεργασίας, 1 φιάλη, 4 mL: Διθειοθρεϊτόλη 1 g/L, pH 5,5) και 2(Αντιδραστήριο προεπεξεργασίας 2 , 1 φιάλη, 4 mL: Υδροξείδιο του νατρίου 57,5 g/L) η δεσμευμένη 25-υδροξυβιταμίνη D απελευθερώνεται από το VDBP. Στη δεύτερη επώαση, πραγματοποιείται επώαση του προκατεργασμένου δείγματος με ρουθήνιο επισημασμένο με πρωτεΐνη που δεσμεύει τη βιταμίνη D (αντιδραστήριο R1), με αποτέλεσμα να σχηματίζεται ένα σύμπλεγμα μεταξύ των 25-υδροξυβιταμίνη D και του ρουθενυλιωμένου VDBP. Ένα μη επισημασμένο αντίσωμα συνδέεται με την παρούσα 24,25-διυδροξυβιταμίνη D στο δείγμα και αναστέλλει τη διασταυρούμενη αντίδραση σε αυτόν τον μεταβολίτη της βιταμίνης D[36].

Μετά την προσθήκη μικροσωματιδίων επικαλυμμένων με στρεπταβιδίνη και 25-υδροξυβιταμίνη D επισημασμένης με βιοτίνη (αντιδραστήριο R2), η μη δεσμευμένες ρουθενυλιο- επισημασμένες πρωτεΐνες που δεσμεύουν τη βιταμίνη D καταλαμβάνονται. Ένα συγκρότημα που αποτελείται από ρουθενυλιωμένη πρωτεΐνη δέσμευσης βιταμίνης D και η βιοτινυλιωμένη 25-υδροξυβιταμίνη D σχηματίζεται και δεσμεύεται στη στερεά φάση μέσω αλληλεπίδρασης βιοτίνης και στρεπταβιδίνης. Το μείγμα της αντίδρασης αναρροφάται στο κελί μέτρησης όπου το μικροσωματίδια συλλαμβάνονται μαγνητικά

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

στην επιφάνεια του ηλεκτρόδιου. Οι μη δεσμευμένες ουσίες στη συνέχεια απομακρύνονται. Η εφαρμογή τάσης στο ηλεκτρόδιο στη συνέχεια προκαλεί εκπομπή χημειοφωταύγειας η οποία μετράται με φωτοπολλαπλασιαστή[36].

Τα αποτελέσματα καθορίζονται μέσω μιας καμπύλης βαθμονόμησης που δημιουργείται ειδικά από τη βαθμονόμηση 2 σημείων και μιας κύριας καμπύλης που παρέχεται μέσω του γραμμικού κώδικα αντιδραστηρίου ή του e-barcode.



Εικόνα 7 από τη μελέτη των Findeisen et al.[35] η οποία δείχνει την αρχή ανάλυσης του Elecsys Vitamin D total III (PT1: αντιδραστήριο προεπεξεργασίας 1, PT2: αντιδραστήριο προεπεξεργασίας 2, R1 :αντιδραστήριο 1, R2: αντιδραστήριο 2, VDBP: πρωτεΐνη που δεσμεύει τη βιταμίνη D).

Άλλοι μέθοδοι υπολογισμοί της βιταμίνης D και σύγκριση μεταξύ αυτών

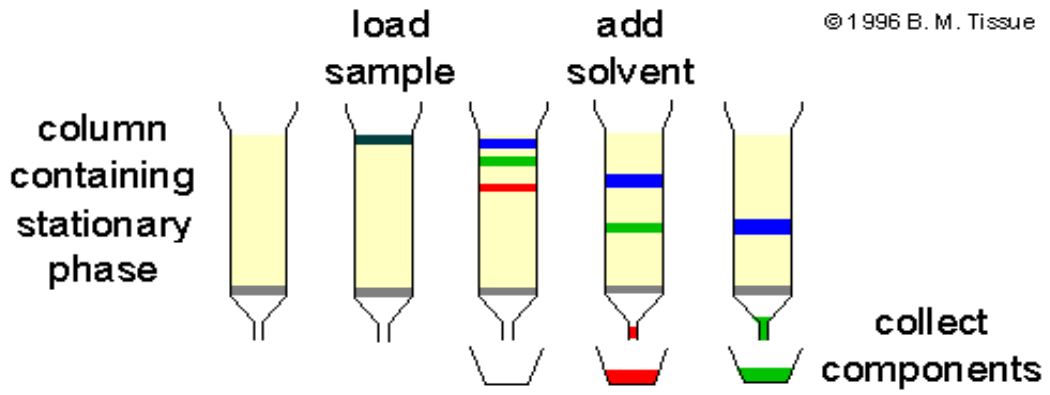
Οι μέθοδοι για τη μέτρηση του μεταβολίτη της βιταμίνης D μπορούν να χωριστούν σε δύο κύριες ομάδες: τις ανοσοχημικές μέθοδοι (βάσει ραδιενεργών, ενζυματικών ή χημειοφωταύγειας ανίχνευσης) και τις φυσικές μεθόδους ανίχνευσης (HPLC και LC-MS/MS)[32].

Οι ανοσοδοκιμασίες κυριαρχούν στις δοκιμές 25(OH)D (90%) σε κλινικά εργαστήρια και ποικιλούν από επίπονες μορφές χειροκίνητης ραδιοανοσοδοκιμασίας (RIA) έως πλήρως αυτοματοποιημένες αναλύσεις που βασίζονται κυρίως σε ανταγωνιστική αρχή (μορφές δέσμευσης αντισωμάτων ή πρωτεϊνών),όπως περιεγράφηκε προηγουμένως στην ανοσοδοκιμασία φωτοδιαύγειας[32].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Η υγρή χρωματογραφία είναι μια τεχνική που χρησιμοποιείται συχνά για τον υπολογισμό της βιταμίνης D. Αποτελεί τεχνική που χρησιμοποιείται για τον διαχωρισμό ενός δείγματος στα επιμέρους μέρη του. Αυτός ο διαχωρισμός συμβαίνει με βάση τις αλληλεπιδράσεις του δείγματος με την κινητή και τη στατική φάση. Επειδή υπάρχουν πολλοί συνδυασμοί σταθερών/κινητών φάσεων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά τον διαχωρισμό ενός μείγματος, υπάρχουν αρκετοί διαφορετικοί τύποι χρωματογραφίας που ταξινομούνται με βάση τις φυσικές καταστάσεις αυτών των φάσεων[37].

Τα συστατικά μέσα σε ένα μείγμα διαχωρίζονται σε μια στήλη με βάση τη συγγένεια κάθε συστατικού για την κινητή φάση. Έτσι, εάν τα εξαρτήματα είναι διαφορετικής πολικότητας και μια κινητή φάση διακριτής πολικότητας διέρχεται από τη στήλη, το ένα στοιχείο θα μεταναστεύσει μέσω της στήλης πιο γρήγορα από το άλλο. Επειδή τα μόρια της ίδιας ένωσης θα κινούνται γενικά σε ομάδες, οι ενώσεις διαχωρίζονται σε διακριτές ζώνες εντός της στήλης. Εάν τα εξαρτήματα που διαχωρίζονται είναι χρωματιστά, μπορούν να φανούν οι αντίστοιχες ζώνες τους. Διαφορετικά, όπως στην υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC), η παρουσία των ζωνών ανιχνεύεται χρησιμοποιώντας άλλες τεχνικές ενόργανης ανάλυσης όπως η φασματοσκοπία UV-VIS[37].

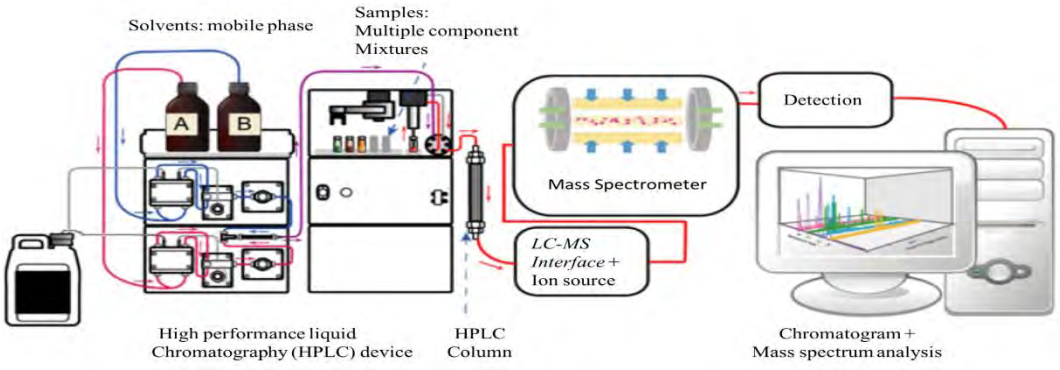


Εικόνα 7 που απεικονίζει τη διαδικασία της υγρής χρωματογραφίας(από την ιστοσελίδα https://www.chemicool.com/definition/liquid_chromatography_lc.html (τελευταία επίσκεψη 20/04/2023)[37].

Οι δοκιμασίες υγρής χρωματογραφίας έχουν πλέον αντικατασταθεί σε μεγάλο βαθμό από (υγρή χρωματογραφία φασματομετρία μαζών) LC-MS/MS(Liquid Chromatography-

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Mass Spectroscopy). Τα LC MS/MS έχουν το πλεονέκτημα της επιλεκτικότητας, της ακρίβειας και της ακρίβειας στις αναλυτικές μετρήσεις καθώς και δυνατότητες πολυπλεξίας, χαρακτηριστικά που συχνά υπερβαίνουν κατά πολύ αυτά των ανοσοδοκιμασιών. Το LC-MS/MS είναι μια τεχνική που απαιτεί ακριβό υλικό και τεχνική τεχνογνωσία[38].



Εικόνα 8 που παρουσιάζει το διάγραμμα ενός LS-MS (Liquid Chromatography-Mass Spectroscopy)συστήματος(Liquid chromatography–mass spectrometry)[39].

Το LC-MS/MS επιτρέπει τον χρωματογραφικό διαχωρισμό και ταυτόχρονα τον ποσοτικό προσδιορισμό του 25(OH)D3 και 25(OH)D2. Μετά την πλύση από τη στήλη υγρής χρωματογραφίας, το προκύπτον υγρό κατευθύνεται στο φασματόμετρο μάζας. Το φασματόμετρο μάζας για ένα σύστημα LC/MS/MS έχει μια πηγή ιοντισμού όπου το εκρέον της στήλης LC νεφελοποιείται, αποδιαλύεται και ιονίζεται δημιουργώντας φορτισμένα σωματίδια. Αυτά τα φορτισμένα σωματίδια στη συνέχεια μεταναστεύουν υπό υψηλό κενό μέσω μιας σειράς αναλυτών μάζας (τετραπόλων) εφαρμόζοντας ηλεκτρομαγνητικά πεδία. Τα προκύπτοντα απομονωμένα ιόντα προϊόντος ποσοτικοποιούνται στη συνέχεια με έναν πολλαπλασιαστή ηλεκτρονίων. Αυτή η μετάβαση ιόντων από το πρόδρομο ιόν στο προϊόν είναι εξαιρετικά ειδική για τη δομή της ένωσης ενδιαφέροντος και επομένως παρέχει υψηλό βαθμό επιλεκτικότητας[39].

Σε μελέτη που σύγκρινε τις αποδόσεις του Elecsys Vitamin D total III και LC-MS/MS τεχνικής ανέδειξε παρόμοια αναλυτική απόδοση μεταξύ των δυο για τη μέτρηση της 25-υδροξυβιταμίνης D ορού.Αξίζει να σημειωθεί πως η παλαιότερη εκδοχή του Elecsys, το οποίο είναι το Elecsys ,itamin D total II παρούσιαζε δείκτης αντίστοιχης Pearson's r= 0,982 μεταξύ της μέτρησης της 25-υδροξυβιταμίνης D χρησιμοποιώντας το σύνολο

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

δειγμάτων Elecsys Vitamin D total II και το σύνολο δειγμάτων επαλήθευσης LC–MS/MS[35].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

5.3.2.Σύστημα ταξινόμησης με βάση τη βιταμίνη D

Όσον αφορά την κατάσταση της βιταμίνης D, η μελέτη ακολούθησε το σύστημα ταξινόμησης της Endocrine Society, το οποίο ορίζει τα επίπεδα 25(OH) D3 <20 ng/ml ως έλλειψη βιταμίνης D και τα επίπεδα 25 (OH) D3 21-29 ng/ml ως ανεπάρκεια βιταμίνης D[40].

Όμως εκτός από την ταξινόμηση της Endocrine Society η οποία είναι εκείνη που χρησιμοποιείται συχνότερα σε μελέτες, έχουν προτεθεί και άλλες που καλό είναι να αναφερθούν και παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1

ταξινόμηση	Ορισμός έλλειψης(με βάση τη 25(OH) D3)	Ορισμός ανεπάρκειας (με βάση τη 25(OH) D3)	Ορισμός επάρκειας (με βάση τη 25(OH) D3)	Ορισμός τοξικότητας(με βάση τη 25(OH) D3)
Australian and New Zealand Bone Mineral Society/Endocrine Society of Australia and Osteoporosis Australia [41]	Ήπια έλλειψη: 12-19,5 ng/mL Μέτρια έλλειψη: 5–12 ng/mL Σοβαρή έλλειψη: <5 ng/mL	-	20 ng/mL στο τέλος του χειμώνα. 24–28 ng/mL στο τέλος του καλοκαιριού	-
Central European Scientific Committee on Vitamin D [42]	<20 ng/mL	20–30 ng/mL	30–50 ng/mL	>100 ng/mL
National Academy of Medicine	<12.5 ng/mL	-	12–20 ng/mL 25-OH-D επαρκεί για να καλύψει τις	>50 ng/mL

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

(formerly IOM)[43]			ανάγκες του 97,5% του πληθυσμού	
Public Health England/National Osteoporosis Society [44]	<10 ng/mL	10–19.5 ng/mL	>20 ng/mL	-

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

5.3.3. Υπολογισμός παραμέτρων οξειδωτικού στρες

Αρχική προετοιμασία των δειγμάτων

Ο όρος οξειδωτικό στρες αναφέρεται σε μια σοβαρή δυσαναλογία μεταξύ της παραγωγής δραστικών ειδών οξυγόνου και αζώτου και του αντιοξειδωτικού μηχανισμού του οργανισμού. Έχει οριστεί ως μια διαταραχή στην προοξειδωτική και αντιοξειδωτική ισορροπία του οργανισμού, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή βιομορίων. Το οξειδωτικό στρες μπορεί να προκαλέσει μείωση των αμυντικών συστημάτων του οργανισμού και οξείδωση μορίων όπως λιπιδίων, πρωτεϊνών, υδατανθράκων και DNA[44].

Όπως ειπώθηκε, ένα δεύτερο φιαλίδιο με EDTA και δείγμα αίματος (1ml) λαμβάνεται από τον ασθενή που συμμετέχει στη μελέτη. Αυτό το φιαλίδιο θα χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό των παραμέτρων οξειδωτικού στρες.

Συγκεκριμένα χρησιμοποιείται αιμόλυμα ερυθροκυττάρων για τον προσδιορισμό της ανηγμένης γλουταθειόνης (GSH) και της δραστικότητας του ενζύμου της καταλάσης(CAT) ενώ το πλάσμα θα χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό των TBARS, των πρωτεϊνικών καρβονυλίων και της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας.

Για τη συλλογή πλάσματος και αιμολύματος ερυθροκυττάρων, αρχικά συλλέξαμε το αίμα σε σωληνάρια με 200μL EDTA 7.5% και έπειτα το φυγοκεντρήσαμε στα 1380 g, για 10 λεπτά, στους 4^{o}C. Το υπερκείμενο (πλάσμα) που προέκυψε συλλέχτηκε και χωρίστηκε σε φιαλίδια eppendorf, για τη μέτρηση της υπεροξείδωσης των λιπιδίων .Ακολούθως ,προστέθηκε απιονισμένο νερό (dH_2O) (1:1 v/v) στα ερυθροκύτταρα, τα οποία, μετά τη φυγοκέντρηση, βρίσκονται στο κάτω μέρος του και ανακινήσαμε βίαια το φιαλίδιο που τα περιείχε. Στη συνέχεια , ακολούθησε μια ακόμη φυγοκέντρηση στα 4000 g, για 15 λεπτά, στους 4^{o}C και ύστερα το υπερκείμενο που συλλέχθηκε , είναι το ερυθροκυτταρικό αιμόλυμα (red blood cell lysate-RBCL) .

Οι μεμβράνες των ερυθροκυττάρων μένουν ως ίζημα πολύ μικρού όγκου (10-20μL). Τέλος το αιμόλυμα χωρίστηκε σε eppendorf και διατηρήθηκε στους -80^{o}C[44].

5.3.2.2. Υπολογισμός της Ανηγμένη Γλουταθειόνη (GSH)

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Για τον υπολογισμό της GSH ακολουθήθηκε η μέθοδος που χρησιμοποίησαν οι Reddy et al. στη μελέτη τους. Συγκεκριμένα, οι μελετητές διερεύνησαν την αύξηση προϊόντων υπεροξείδωσης των λιπιδίων στον ορό και των ενζύμων δέσμευσης ελεύθερων ριζών, όπως η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), τα επίπεδα καταλάσης και αντιοξειδωτικής γλουταθειόνης και η συνολική αντιοξειδωτική κατάσταση σε ερυθροκύτταρα σε ασθενείς με φυματίωση.

Για τον υπολογισμό της συγκέντρωση της ανηγμένης γλουταθειόνης καθώς και της καταλάσης στα ερυθροκύτταρα απαιτείται αρχικά να υπολογιστεί η αιμοσφαιρίνη.

Ο υπολογισμός της αιμοσφαιρίνης στο RBCL γίνεται σύμφωνα με τη μέθοδο του hemiglobincyanide (HiCN) χρησιμοποιώντας ένα εμπορικό κιτ (Dutch Diagnostics, Zutphen, Ολλανδία). Η σύσταση του φωτοευαίσθητου αντιδραστηρίου (R1) είναι η ακόλουθη: εξακυανοδιδηρούχο (III) κάλιο (0,60 mmol/L), κυανιούχο κάλιο (0,90 mmol/L), δισόξινο φωσφορικό κάλιο (2 mmol/L) .Σε 5μL από το υπό εξέταση δείγμα, προστέθηκαν 1mL του αντιδραστηρίου R1. Έπειτα, τα δείγματα ανακινήθηκαν και επωάστηκαν για 10 λεπτά στο σκοτάδι. Η οπτική απορρόφηση μετρήθηκε στα 540nm, έναντι μάρτυρα ο οποίος περιείχε 1 ml R1. Η τελική συγκέντρωση Hb εκφράστηκε ως g/dl. Η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης υπολογίστηκε από τον ακόλουθο τύπο: Hb (g dl) = (Abs δείγματος − Abs τυφλού) × 29.4[44].

Όσον αφορά τη γλουταθειόνη (γ-γλουταμυλοκυστεινογλυκίνη) ,είναι η πιο άφθονη θειόλη (SH) στους ιστούς των ζώων και του ανθρώπου. Είναι ένα τριπεπτίδιο που αποτελείται από γλουταμινικό οξύ, γλυκίνη και κυστεΐνη. Οι αναγωγικές (αντιοξειδωτικές) της ιδιότητες παίζουν σημαντικό ρόλο σε διάφορα μεταβολικά μονοπάτια όπως και στο αντιοξειδωτικό σύστημα των περισσότερων αερόβιων κυττάρων. Η γλουταθειόνη απαντάται κυρίως στην ανηγμένη (GSH) και λιγότερο στην οξειδωμένη της μορφή (δισουλφίδιο της γλουταθειόνης, GSSG). Η γλουταθειόνη λειτουργεί ως συνένζυμο σε πολλά ένζυμα. Ενδεικτικά αναφέρονται η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, η S-τρανσφεράση της γλουταθειόνης και η θειολτρανσφεράση. Παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των φαρμάκων και του ασβεστίου καθώς και στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και των κυτταρικών μεμβρανών. Είναι επίσης ζωτική η συμμετοχή της στην απομάκρυνση των ξενοβιοτικών ουσιών από τον οργανισμό, στην απομάκρυνση των

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

υπεροξειδίων και των ελεύθερων ριζών αλλά και στη μεταφορά των αμινοξέων διαμέσου των μεμβρανών[45].

Το πρωτόκολλο βασίζεται στην οξείδωση της GSH από το δι-θειοδυο-νιτροβενζοϊκό οξύ (DTNB) και θα μετρηθεί στο RBCL. Η GSH αντιδρά με το DTNB και παράγει GSSG και 2-νιτρο-5-θειοβενζοϊκό οξύ σύμφωνα με την παρακάτω αντίδραση,

2 GSH + DTNB → GSSG + 2-nitro-5- thiobenzoic acid

Το 2-νιτρο-5-θειοβενζοϊκό οξύ είναι έγχρωμο προϊόν που απορροφάει στα 412 nm. Η GSH παράγεται από την GSSG μέσω της δράσης της αναγωγάσης της γλουταθειόνη,

Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν για το συγκεκριμένο υπολογισμό ήταν[44-45]:

Α) ρυθμιστικό διάλυμα (67 mM) (pH 7.95) που περιλαμβάνει KH_2PO_4 και Na_2HPO_4. Συγκεκριμένα για παρασκευή 500 mL αυτά του ρυθμιστικού διαλύματος αρχικά φτιάχνουμε 25 mL KH_2PO_4 και 500 mL Na_2HPO_4 και ακολουθεί ανάμιξη των δύο διαλυμάτων σε δοχείο ζέσεως ώστε να προκύψει ρυθμιστικό διάλυμα με τελικό pH να φτάσει την τιμή 7.95

Β)DTNB (1mM) σε 1% κιτρικό νάτριο (sodium citrate) διαλυμένα σε dH_2O (φωτοευαίσθητο)

Γ) Κιτρικό Νάτριο. Το DTNB διαλύεται σε κιτρικό νάτριο το οποίο εμποδίζει σημαντικές αλλαγές στο pH

Σε φιαλίδια eppendorf προσθέτουμε τις ακόλουθες ποσότητες 660 μL (20 μL απιονισμένο νερό για το blank δείγμα και 20 μL αιμολύματος για το δείγμα αίματος που εξετάζουμε και που έχει προκύψει από το διπλό καθαρισμό που αναφέρθηκε πιο πάνω) και 330 μL DTNB (1mM).Ύστερα ανακινούμε τα δείγματα και τα αφήνουμε να επωαστούν στο σκοτάδι για 15 λεπτά. Στη συνέχεια το δείγμα τοποθετείται σε πλαστική κυψελίδα και μετράται η απορρόφηση στα 412 nm [44-45].

Δραστικότητα της GSH (mmol/L) υπολογίζεται με τον ακόλουθο τύπο:

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

$$\text{GSH}\left(\frac{\mu\text{mol}}{\text{g Hb}}\right) = \frac{\left[\left(\frac{\text{Abs}_{\delta\epsilon\acute{\iota}\gamma\mu\alpha\tau\circ\varsigma} - \text{Abs}_{\tau\upsilon\phi\lambda\circ\acute{\upsilon}}}{13,6}\right) \times 262,6\right] \times 1000}{\text{Hb}\left(\frac{\text{g}}{\text{l}}\right)}$$

όπου το 262.6 είναι ο συντελεστής αραίωσης, που προκύπτει διαιρώντας τον τελικό όγκο (1010 μL) με τον όγκο του αιμολύματος (20 μL) (1010 / 20 = 50.5), πολλαπλασιάζοντας με 2 για να συνυπολογίσουμε την 1:1 αραίωση που έγινε για τη λύση των ερυθροκυττάρων και με 2 * 1.3 για να συνυπολογίσουμε την πρώτη (500 μL αιμολ. / 500 μL 5% TCA) και τη δεύτερη αραίωση (390 μL / 300 μL ή 260 μL / 200 μL) που έγιναν από το TCA 5%. Το 13.6 είναι ο συντελεστής μοριακής απόσβεσης του DTNB. Ο συντελεστής μοριακής απόσβεσης μιας ουσίας ισούται με την απορρόφηση της ουσίας αυτής σε συγκέντρωση 1 mol/L. Ο υπολογισμός της συγκέντρωσης της GSH εκφράζεται ως προς την αιμοσφαιρίνη. Η αιμοσφαιρίνη υπολογίζεται με τη βοήθεια ενός kit και πρέπει να εκφραστεί σε g/L ώστε η μονάδα αυτή να είναι σε συμφωνία με τη συγκέντρωση της GSH που υπολογίστηκε προηγουμένως (mmol/L). Έτσι, μετά τη φωτομέτρηση η τιμή της αιμοσφαιρίνης υπολογίζεται σε g/dL. Πολλαπλασιάζοντας την τιμή αυτή με 10 * 2, τη μετατρέπουμε σε g/L και ταυτόχρονα λαμβάνουμε υπόψη την 1:1 αραίωση κατά τη λύση των ερυθροκυττάρων[44-45].

Για να μελετηθεί το μονοπάτι καταβολισμού της GSH άλλοι μελετητές επικεντρώθηκαν στην παραγωγή GSSH και δραστικότητα της Gpx υπεροξειδάσης.

Η αντίδραση για τον υπολογισμός της GSSH ξεκινά με τη σύζευξη της GSH με το DTNB για να σχηματιστεί το μικτό δισουλφίδιο GS-TNB και το χρωμοφόρο TNB. Στη συνέχεια, το σύμπλεγμα των GS-TNB ανάγεται ξανά σε GSH από την αναγωγάση της γλουταθειόνης παρουσία της NADPH ως αναγωγικού παράγοντα. Η απορρόφηση του TNB στα 412 nm χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης GSSG.

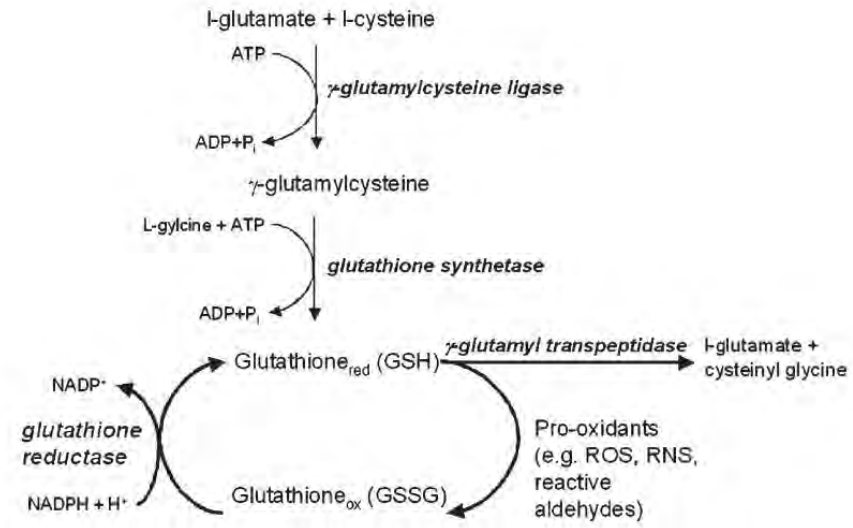
Σε σύγκριση με τη δική μας μέθοδο, το κύριο πρόβλημα στη μέτρηση της συγκέντρωσης GSSG στο αίμα είναι η ex vivo οξείδωση της GSH μετά τη συλλογή του δείγματος, που οδηγεί σε υπερεκτίμηση της συγκέντρωσης GSSG και σε υποεκτίμηση της GSH και της

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

GSH/GSSG αναλογίας. Αυτό το πρόβλημα επιδεινώνεται από την όξινη αποπρωτεϊνοποίηση των δειγμάτων, η οποία οδηγεί σε αυξημένο σχηματισμό ROS σε ιστούς πλούσιους σε ομάδες αίμης (π.χ. ερυθροκύτταρα) και συχνά απαιτείται η προσθήκη διαλύματος με N-αιθυλαμαλεϊμίδιο(NEM, 310 mM σε αιθανόλη pH 7.4) για τεθεί αυτό το ζήτημα υπο έλεγχο. Έτσι η δοκιμασία GSH των Reddy et al. (2004) που χρησιμοποιήσαμε εμείς στις πειραματικές διαδικασίες είναι απλή και αξιόπιστη[44-45].

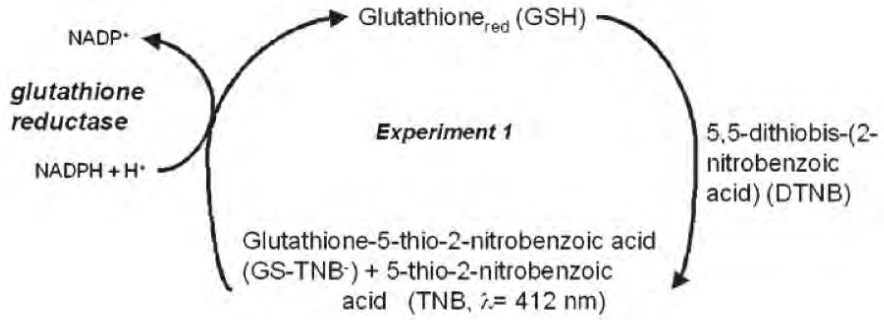
Η Gpx υπεροξειδάση είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που περιέχει σελήνιο. Η ακεραιότητα των υποκυτταρικών μεμβρανών εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από αυτήν, η οποία με τη σειρά της εξαρτάται από το σελήνιο, το ένζυμο βρίσκεται στη θέση της σεληνο-κυστεΐνης, με το Se- σε κατάσταση ηρεμίας. Αυτό οξειδώνεται από υπεροξείδιο σε SeOH που στη συνέχεια παγιδεύεται από ένα μόριο GSH για να δώσει Se-SG και από ένα άλλο μόριο GSH σε Se- πάλι, απελευθερώνοντας ένα υποπροϊόν GS-SG. Το ένζυμο μειώνει τη δισουλφίδη της γλουταθειόνης (GSSG) στη σουλφυδρυλική μορφή GSH. Για κάθε mol οξειδωμένης γλουταθειόνης (GSSG) απαιτείται ένα mol NADPH για την παραγωγή GSH[46].

Η δραστικότητα του ενζύμου της Gpx υπεροξειδάσης μπορεί να προσδιοριστεί με μια τροποποιημένη μέθοδο των Paglia and Valentine .Η δραστηριότητα προσδιορίζεται φασματοφωτομετρικά με σύζευξη της οξείδωσης της γλουταθειόνης και του NADPH χρησιμοποιώντας το ένζυμο Gpx αναγωγάση[46].



Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Εικόνα 9 από Owen, J.B 2010 που δείχνει τη σύνθεση, αποδόμηση και αναγέννηση της γλουταθειόνης: Η GSH συντίθεται σε 2 στάδια που καταλύονται από τα ένζυμα λιγκάση της γ-γλουταμυλοκυστεΐνης και συνθετάση γλουταθειόνης. Η GSH αποικοδομείται από την γ-γλουταμυλ-τρανπεπτιδάση. Το GSSG μειώνεται σε GSH από τη αναγωγάση γλουταθειόνης σε βάρος του NADPH. Σε αυτό το διάγραμμα στηρίζονται πολλές πειραματικές μεθοδολογίες για την εκτίμηση του μηχανισμού της γλουταθειόνης ως αντιοξειδωτικού μηχανισμού[47].



Εικόνα 10 από Owen, J.B 2010 που δείχνει το διάγραμμα που στηρίχθηκε ο υπολογισμός της GSH στη δική μας πειραματική μελέτη. Η συγκεκριμένη μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές πειραματικές μελέτες[47].

Υπολογισμός της δραστικότητας καταλάσης

Η καταλάση είναι το ένζυμο που καταλύει τη διάσπαση του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) σε νερό και οξυγόνο. Βρίσκεται στα υπεροξεισώματα, στα μιτοχόνδρια και το κυτταρόπλασμα. Είναι ένα τετραμερές με 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες μεγέθους τουλάχιστον 500 αμινοξέων. Στο τετραμερές αυτό υπάρχουν 4 πορφυρινικές ομάδες αίμης, οι οποίες επιτρέπουν στην καταλάση να αντιδρά με το H_2O_2[45].

Η αντίδραση διάσπασης του H_2O_2 από την καταλάση είναι η ακόλουθη:

$2\ H_2O_2 \rightarrow 2\ H_2O + O^{2-}$ και αντίδραση πραγματοποιείται σε 2 στάδια.

Τα αντιδραστήρια της μεθόδου είναι:

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Α)Ρυθμιστικό διάλυμα 67 mM (pH 7.4) που συντίθεται από ΜΒ (KH_2PO_4): 136 ΜΒ και (Na_2HPO_4): 178. Για 500 mL του ρυθμιστικού διαλύματος απαιτούνται ανάμειξη 100ml KH_2PO_4 (67 mM) και 400ml Na_2HPO_4 (67 mM). Το pH του παραγόμενου διαλύματος είναι 7.4

Β)Υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) 30%

Σε πλαστικούς δοκιμαστικούς σωλήνες προστέθηκαν 2991 μL ρυθμιστικού διαλύματος 67 mM, pH 7.4 και 4 μL αραιωμένου 1/10 αιμολύματος που έχει προκύψει από τους προηγηθέντες καθαρισμούς. Ακολουθεί ανάδευση και επώαση στον κλίβανο στους 37 ^oC για 10 λεπτά. Ακολούθως μεταφέρουμε το περιεχόμενο του πλαστικού κυλίνδρου σε μία κυψελίδα για μέτρηση στο υπεριώδες (UV). 5 μL 30% H_2O_2 προστίθεται στην κυψελίδα χαλαζία (Quartz), και ύστερα από ανακίνηση μετράμε την απορρόφηση στα 240 nm για 130 δευτερόλεπτα (2.05 min).

Για την δραστικότητα της καταλάσης χρησιμοποιείται ο ακόλουθος τύπος:

Catalase activity (U/mg Hb) = (ΔAbs sample/min / 40) * (750 * 1000 * 10 * 2) / [Hb] (mg/mL)

Όπου, το 40 (mol/L) είναι ο συντελεστής μοριακής απόσβεσης του H_2O_2 πολλαπλασιαζόμενος με 1000 για τη μετατροπή του σε μmol/mL. Το 750 είναι ο παράγοντας αραίωσης που προκύπτει από τη διαίρεση του τελικού όγκου του κυλίνδρου (3000 μL) με τον όγκο του αιμολύματος (4 μL) (3000 / 4 = 750), το 10 προκύπτει από την 1:10 αραίωση του δείγματος και το 2 από την 1:1 λύση των ερυθροκυττάρων και ΔAbs (min) είναι η μεταβολή της απορρόφησης σε ένα λεπτό. Η συγκέντρωση του H_2O_2 στην κυψελίδα είναι 16 mM. Εκφράζεται σε Units= μmol/min

Η καταλάση, εκτός από την κυρίαρχή της καταλυτικής δράση που προκαλεί αποσύνθεση H_2O_2 στο νερό και στο μοριακό οξυγόνο, εμφανίζει υπεροξειδωτική δράση. Η μεθανόλη και η αιθανόλη ως δότες υδρογόνου οξειδώνονται από H_2O_2 στις αντίστοιχες αλδεΰδες τους. Και οι δύο αντιδράσεις προχωρούν με το σχηματισμό ενός συμπλόκου μεταξύ καταλάσης και H_2O_2 αλλά η καταλυτική αντίδραση ευνοειται κατά πολλές τάξεις μεγέθους από την αντίδραση της ως υπεροξειδάση. Έτσι, η υπεροξειδωτική δράση της

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

καταλάσης χρησιμοποιώντας αυτή τη δοκιμασία οδηγεί σε κάποια υπερεκτίμηση της δραστηριότητας της καταλάσης[48].

Μερικοί ερευνητές προσδιορίζουν τη δράση της καταλάσης στον ορό ή στο πλάσμα και άλλοι στα ερυθροκύτταρα. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη ότι το μεγαλύτερο μέρος της καταλάσης που βρίσκεται εξωκυττάρια είναι αποτέλεσμα της κυτταρικής λύσης, η τιμή της μέτρησης της καταλάσης σε πλάσμα ή ορό ως οξειδοαναγωγικός βιοδείκτης είναι πολύ περιορισμένη[45].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Υπολογισμός συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (TAC)

Ο όρος ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC) αναφέρεται στην ικανότητα των συστατικών του πλάσματος του αίματος και των ιστών, να εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες. Κάθε συστατικό έχει αντιοξειδωτική δράση. Ωστόσο, κάθε ένα συνεισφέρει με διαφορετικό τρόπο στην ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος, η οποία είναι γενικά ένα μέτρο της αντιοξειδωτικής κατάστασης ολόκληρου του οργανισμού[49].

Για παράδειγμα, στο πλάσμα, το ουρικό οξύ φαίνεται να είναι το μόριο που έχει τον πιο ισχυρό ρόλο στον καθορισμό της τιμής της TAC στο πλάσμα (55-60%) προκαλώντας μεγάλη αύξησή της όταν η συγκέντρωσή του αυξάνεται. Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) είναι το δεύτερο πιο ισχυρό μόριο στον καθορισμό της τιμής της TAC και ακολουθούν κατά σειρά οι βιταμίνες E και A. Οι βιταμίνες C και E μάλιστα είναι πιθανό να αποτελούν το 25 % της συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος[49].

Η TAC στη συγκεκριμένη μέθοδο υπολογίζεται χρησιμοποιώντας το DPPH (1,1- diphenyl-2-picrylhydrazyl). Παρουσία ενός δότη υδρογόνων που υπάρχει στον ορό, η παραπάνω ρίζα (DPPH•) ανάγεται προς σχηματισμό της αντίστοιχης υδραζίνης (1,1- diphenyl-2-picrylhydrazine). Η μετατροπή της ρίζας υπολογίζεται με φωτομέτρηση στα 520 nm[49].

Τα αντιδραστήρια τα οποία θα χρησιμοποιηθούν για τη συηκεκριμένη μέθοδος είναι :

1. Phosphate buffer 10 mM (pH 7.4) (διατηρείται στο ψυγείο): ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει MB (KH_2PO_4): 136 MB (Na_2HPO_4): 178. Συγκεκριμένα για 500 mL του phosphate buffer απαιτούνται 100 mL KH_2PO_4 (10 mM) και 400 ml Na_2HPO_4 (10 mM).Το τελικό δυάλυμα θα φέρει pH με τιμή 7.4
2. DPPH 0.1 mM. MB: 394.32. Διαλύουμε 0.02 g DPPH σε 5 ml μεθανόλης και τα αναδεύουμε (10 mM). Ακολουθεί αραίωση 100 φορές με μεθανόλη και τα αναδεύουμε ξανά. Το διάλυμα καλύπτεται με αλουμινόχαρτο το ποτήρι ζέσεως για να αποφύγουμε τη φωτόλυση.
3. Ασκορβικό οξύ 10 mM.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Σε eppendorf προσθέτουμε 500 mL φωσφορικού ρυθμιστικού διαλύματος 10 mM, pH 7.4 και 500 mL DPPH 0.1 mM για την παρασκευή του blank. Για το θετικό control προστέθηκε 495 mL Phosphate buffer 10 mM, pH 7.4 και 500 mL DPPH 0.1 mM μαζί με 5 mL ασκορβικό οξύ 10 mM. Όσον αφορά τα δείγματα των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν αντίστοιχα 480 mL Phosphate buffer 10 mM, pH 7.4 και 500 mL DPPH 0.1 mM μαζί με 20 mL πλάσματος που προέκυψε από το διαχωρισμό των δειγμάτων.

Αφού τα δείγματα ανακινηθούν ,επωάζονται στο σκοτάδι για 60 λεπτά. Κατά τη διάρκεια της επώασης η αντιοξειδωτικές ουσίες του ορού εξουδετερώνουν τη ρίζα DPPH μετατρέποντάς τη στην πιο σταθερή ένωση υδραζίνη. Ακολουθεί φυγοκέντριση για 3 λεπτά στα 20000g στους 25 oC (για την καταβύθιση σωματιδίων που θα αυξήσουν την απορρόφηση) και μετά η μέτρηση οπτικής απορρόφησης στα 520nm με πλαστική κυψελίδα[49].

Τα αποτελέσματα μπορούν να εκφραστούν ως:

i) % μείωση της απορρόφησης (Abs) σε σχέση με το τυφλό, πχ, % Abs μείωση = (Abs τυφλού – Abs δείγματος) / Abs τυφλού * 100

ii) μmol DPPH που απομακρύνθηκαν / ml πλάσματος = [(% Abs μείωση / 100) * 50 *50] / 1000 (τύπος έκφρασης της συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας που χρησιμοποιήσαμε στη μελέτη)

Συγκεκριμένα διαιρούμε με το 100 με σκοπό να μετατρέψουμε την ποσοστιαία μείωση της απορρόφησης σε απλή μείωση της απορρόφησης και ύστερα πολλαπλασιάζουμε με το 50 διότι η συγκέντρωση του DPPH στην κυψελίδα είναι 50 μmol/L της κυψελίδας. Πολλαπλασιάζουμε με το 50 διότι η αραίωση του πλάσματος στην κυψελίδα είναι 50-πλάσια (1000 μL στην κυψελίδα / 20 μL πλάσματος του δείγματος στην κυψελίδα = 50) και έπειτα διαιρούμε με το 1000 για να μετατρέψουμε τα L του πλάσματος σε ml ορού. Παράδειγμα: Αν η % μείωση της απορρόφησης είναι 20, τα μmol του DPPH που απομακρύνθηκαν / mL πλάσματος είναι: 20/ 100 * 50 * 50 / 1000 = 0.5 μmol DPPH που απομακρύνθηκαν / mL πλάσματος ή 0.5 mmol DPPH που απομακρύνθηκαν /L πλάσματος ή 0.5 mmol DPPH/L[49].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Γενικώς, τέσσερις φασματοφωτομετρικές μέθοδοι προσδιορισμού της αντιοξειδωτικής ικανότητας έχουν προταθεί: η μέθοδος που βασίζεται στον καθαρισμό της ελεύθερης ρίζας 1,1-διφαινυλ-2-πικρυυλυδραζυλ (DPPH)(η οποία αναλύεται πιο πάνω και χρησιμοποιήσαμε και εμείς), η μέθοδος της «ικανότητα μείωσης του σιδήρου του πλάσματος» (FRAP), η μέθοδος που βασίζεται σχετικά με την αναγωγή της ελεύθερης ρίζας 2,2′-Αζινο-δις 3-αιθυλοβενζοθειαζολινο (ABTS+) και μια κινητική μέθοδο που βασίζεται στην οξείδωση της διυδρο-2,7-διχλωρουορεσκεΐνης από αζιβο-2 αμιοπροπάνη (ABA).Οι συγκεκριμένες μελέτες συγκρίθηκαν με την ποσότητα στο υγρό που μετρείται με τη συγκέντρωση του σε βιταμίνες όπως ασκορβικό[49].

Οι αποκλίσεις και οι διαφορές τους οφείλονται κυρίως στις διαφορές στην αντιδραστικότητα διαφόρων αντιοξειδωτικών που συμβάλλουν στο TAC του πλάσματος του αίματος με αντίστοιχους δείκτες[50].

Η ανάλυση της αναγωγικής ικανότητας του πλάσματος του σιδήρου (FRAP) βασίζεται στην αρχή της αναγωγής του συμπλόκου σιδήρου-τριπυριδυλτριαζίνης (Fe^{3+}-TPTZ) σε τριπυριδυλτριαζίνη σιδήρου (Fe^{2+}-TPTZ) από τα αντιοξειδωτικά ενός δείγματος σε χαμηλό pH. Η συμβολή της γλουταθειόνης στο TAC είναι πολύ χαμηλότερη στον προσδιορισμό FRAP από ό,τι στις άλλες μεθόδους(όπως τη ABTS+). Στη περίπτωση που η γλουταθείονη έχει χαμηλή συγκέντρωση στο υπό εξέταση υγρό η ιστό τότε δεν υπάρχει σημαντική συνεισφορά και δεν επηρεάζει το αποτέλεσμα ανεξαρτήτου μεθόδου. Αντίστοιχα τα καρβονύλια πρωτεϊνών, η συνεισφορά στο TAC θα είναι πολύ χαμηλότερη στον προσδιορισμό FRAP σε σύγκριση με άλλες μεθόδους ανάλυσης[49-51].

Ο προσδιορισμός μείωσης της DPPH σπάνια χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του TAC του πλάσματος του αίματος. Αυτή η δοκιμή, αν και απλή στην εκτέλεση, έχει το μειονέκτημα της μη γραμμικής απόκρισης στο πλάσμα για αυτό και μελέτες την κατακρίνουν για τα μη σαφή αποτελέσματα[50,51].

5.3.2.4. Υπολογισμός ποσότητας ουσιών που αντιδρούν με το Θειοβαρβιτουρικό Οξύ (TBARS)

Το οξειδωτικό στρες στο κυτταρικό περιβάλλον έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό άκρως ενεργών και ασταθών υπεροξειδίων των λιπιδίων από τα πολυακόρεστα λιπαρά

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

οξέα. Προϊόν της διάσπασης αυτών των ασταθών μορίων είναι η μαλονδιαλδεΰδη. Η μαλονδιαλδεΰδη μπορεί να προσδιοριστεί μέσω της αντίδρασής της με το θειοβαρβιτουρικό οξύ. Έτσι, τα TBARS εκφράζονται σαν ισοδύναμα της μαλονδιαλδεΰδης, η οποία σχηματίζει μία ένωση με το θειοβαρβιτουρικό οξύ με αναλογία μαλονδιαλδεΰδης προς θειοβαρβιτουρικό οξύ 1/2. Η μέτρηση της μαλονδιαλδεΰδης είναι μία φωτομετρική μέθοδος για τον προσδιορισμό του βαθμού υπεροξείδωσης των λιπιδίων. Ακολουθούμε τη μέθοδο από μελέτη όπου επικεντρώθηκε στην υπεροξείδωση των λιπιδίων στον ορό και στο ΕΝΥ ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας[52].

Τα διαλύματα που θα χρησιμοποιηθούν για τη μέθοδο του υπολογισμού του TBARS είναι:

1. Tris-HCl 200 mM (pH 7.4) MB (Tris): 121.14 MB (HCl): 36.46 (stock 37%) [10.1 N] Για περίπου 100 mL του Tris-HCl buffer φτιάχνουμε 25 mL Tris (200 mM) και 42 mL HCl (0.1 N). Το Tris είναι συντομογραφία του τρισυδροξυμεθυλαμινομεθάνιου (trishydroxymethylaminomethane). Πριν τη χρήση του πραγματοποιείται έλεγχος του pH αν είναι στο 7.4.
2. Διάλυμα Na_2SO_4 (2 M) – TBA(θειοβαρβιτουρικό οξύ) (55 mM) (πρόκειται για διάλυμα που απαιτεί θέρμανση) MB (TBA): 144.1 MB (Na_2SO_4): 142.04. Για παρασκευή 10ml διαλύματος, ζυγίζουμε 2.84g Na_2SO_4 και 0.08g θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBA). Τα μεταφέρουμε σε ένα ποτήρι ζέσεως και προσθέτουμε 10ml dH_2O. Ακολουθεί θέρμανση και ανάμειξη μέχρι να διαλυθούν τα συστατικά πλήρως.
3. TCA 35%: προκύπτει από προσθήκη 35 g TCA και διάλυση σε αποσταγμένο νερό ώστε ο τελικός όγκος να φτάσει τα 100mL dH_2O (σε θερμοκρασία δωματίου).
4. TCA 70%: προκύπτει από προσθήκη 70 g TCA και διάλυση σε απεσταγμένο ώστε ο τελικός όγκος να φτάσει τα 100mL dH_2O (σε θερμοκρασία δωματίου)

Σε δοκιμαστικούς σωλήνες Falcon (15 ml) προστέθηκε 100μl πλάσματος (για τα δείγματα) ή 100μl dH2O (για το τυφλό). Ακολούθως προστέθηκε 500μl Tris-HCl και 500 μl 35% TCA και το προκύπτον διάλυμα αναδεύτηκε και στη συνέχεια επωάζεται για 10 min σε θερμοκρασία δωματίου. Το TCA προστίθεται στον ορό ώστε να καταβυθιστούν οι πρωτεΐνες του (αλβουμίνη, ανοσοσφαιρίνες κτλ Έπειτα προσθέτουμε 1 mL Na_2SO_4 – TBA και επωάζουμε στους 95oC για 45 min στο υδατόλουτρο. Το Na_2SO_4 χρησιμοποιείται σαν αφυδατικός παράγοντας σε οργανικά διαλύματα. Μεταφέρουμε τους

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Falcon στον πάγο και τους αφήνουμε να κρυώσουν για 5 min. Προσθέτουμε 1 mL TCA 70% και αναδεύουμε και μετά μεταφέρουμε 1 mL σε eppendorfs και φυγοκεντρούμε στα 11200g (10000 rpm) στους 25 ^{o}C για 3 min.Τέ λος πραγματοποιείται η μετρηση οπτικής απορρόφησης στα 530 nm με γυάλινη κυψελίδα και καταγράφονται οι μετρήσεις.

Η συγκέντρωση των TBARS (μmol/L) = (Abs δείγματος – Abs τυφλού) / 0.156 * 31, όπου το 31 είναι ο συντελεστής αραίωσης, που προέρχεται από τη διαίρεση του τελικού όγκου (3100 μL) με τον όγκο του πλάσματος (100 μL) (3100 / 100 = 31). Το 0.156 προέρχεται από το συντελεστή μοριακής απόσβεση της MDA που είναι 156000 (mol/L) διαιρούμενου με 10^{-6} με σκοπό να μετατραπούν τα mol/L σε μmol/L.

Τέλος ο τύπος για τον υπολογισμό των TBARS προκύπτει με τελική μορφή την ακολουθεί:

$$TBARS\left(\frac{\mu mol}{l\ \pi\lambda\acute{\alpha}\sigma\mu\alpha\tau o\varsigma}\right) = \left(\frac{Abs_{\delta\epsilon\acute{\iota}\gamma\mu\alpha\tau o\varsigma} - Abs_{\tau\upsilon\phi\lambda o\acute{\upsilon}}}{0{,}156}\right) \times 31$$

Πέρα του τρόπου όπου αναλύθηκε πιο πάνω που αποτελεί το πιο συνηθισμένο στο υπολογισμό συνθηκών οξειδωτικού στρες αξιολογώντας την υπεροξείδωσης των λιπιδίων, έχουν προταθεί και άλλοι μέθοδοι. Οι άλλες μέθοδοι μπορούν και στηρίζονται στην χημειοφωταύγεια των υλικών που παράγονται κατά τη διάρκεια της υπεροξείδωσης των λιπιδίων ή σε φθορίζοντα προϊόντα που είναι είτε έμμεσα με την αξιολόγηση της κατανάλωσης αντιοξειδωτικών, όπως η βιταμίνη Ε[53-54].

Για τη μέτρηση προϊόντων υπεροξείδωσης των λιπιδίων, υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός προσεγγίσεων που στηρίζεται σε πιο σύγχρονους αλλά και κλασικές μεθόδους. Αυτά περιλαμβάνουν φασματοφωτομετρία, φασματοφθοριμετρία, HPLC, συνδυασμένο GC-MS με επιλεκτική παρακολούθηση ιόντων, αέρια χρωματογραφία, χημειοφωταύγεια, ELISA, φασματομετρία μάζας, αέρια χρωματογραφία, υπέρυθρη φασματοσκοπία και ηλεκτροφόρηση[54].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Συγκρινόμενα με άλλες μεθόδους που προαναφέρθηκαν, η ανάλυση των Tbars αν και πιο άμεση διαδικασία φέρει περιορισμούς όπως η μη εξειδίκευση της αντιδραστικότητας TBARS στο MD και η παραγωγή MDA από αντιδράσεις άλλες από την υπεροξείδωση των λιπιδίων. Όσον αφορά αυτά τα χαρακτηριστικά της δοκιμασίας TBARS και της διασταυρούμενης αντίδρασης άλλων αλδεϋδών που παράγονται από υπεροξείδωση λιπιδίων, οι περισσότεροι ερευνητές χρησιμοποίησαν συνολικές τιμές αντιδραστικών ουσιών TBA (TBARs) ως βιοδείκτης του οξειδωτικού στρες αντί των τιμών MDA. Χαμηλή σταθερότητα του MDA σε βιολογικά δείγματα λόγω της υψηλής τάσης του να αντιδρά με πρωτεΐνες, αμινοξέα κ.λπ.και η ταχεία ενζυματική του αποικοδόμηση, είναι επιπρόσθετα μειονεκτήματα[53].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Υπολογισμός ποσότητας καρβονυλίων πρωτεϊνών(CARBS)

Οι πρωτεΐνες και τα αμινοξέα είναι ευαίσθητα σε οξειδωτικές βλάβες. Τα πρωτεϊνικά καρβονύλια είναι ένας γενικός δείκτης της οξείδωσης των πρωτεϊνών που χρησιμοποιείται ευρέως. Οι καρβονυλικές ομάδες (αλδεΰδες και κετόνες) παράγονται κυρίως στις προσθετικές ομάδες της προλίνης (pro), της αργινίνης (arg), της λυσίνης (lys) και της θρεονίνης (thr). Είναι αξιόπιστης δείκτης οξείδωσης των πρωτεϊνών διότι τα καρβονύλια είναι σταθερά μόρια. Οι πρωτεΐνες που καρβονυλιώνονται υφίστανται μη αναστρέψιμες βλάβες. Η καρβονυλίωση οδηγεί στην απώλεια της φυσιολογικής τους λειτουργίας. Οι καρβονυλιωμένες πρωτεΐνες σε μέτριο βαθμό, διασπώνται από το πρωτεόσωμα αλλά αν υποστούν πολύ δριμείες βλάβες τότε δεν μπορούν να διασπαστούν και συγκεντρώνονται σε συσσωματώματα υψηλού μοριακού βάρους. Η καρβονυλίωση των πρωτεϊνών όχι μόνο επηρεάζει τη δική τους λειτουργία αλλά και τον τρόπο με τον οποίο λειτουργούν και άλλα βιομόρια. Για παράδειγμα, αν υποστούν καρβονυλίωση ένζυμα όπως εκείνα που επισκευάζουν το DNA ή οι DNA πολυμεράσες, το DNA δε θα επιδιορθώνεται ούτε θα αντιγράφεται με την απαραίτητη πιστότητα[55].

Ο σχηματισμός των καρβονυλίων συνήθως ανιχνεύεται με την αντίδρασή τους με το DNPH (2,4 – δινιτροφαινυλυδραζίνη) προς σχηματισμό του DNP-hydrazone (2,4 – δινιτροφαινυλυδραζονίου), μέθοδο που θα ακολουθήσουμε και εμείς στη εργασία[56].

Ακολουθείται η μέθοδος από μελέτη όπου επικεντρώθηκε στην υπεροξείδωση των πρωτεινών στον ιστό του ιπποκαμπου ποντικιών μετά από χορήγηση πεντυτρελεναζόλης σε σπασμωδική (60 mg/kg) και υποσπασμωδική (40 mg/kg) δόση[56].

Τα διαλύματα που θα χρειαστούμε για τη μέθοδο είναι:

1. Διάλυμα HCl 2.5 N HCl: MB 36.46.
2. DNPH 14 mM (MB: 198.1) (φωτοευάισθητο παράγοντας) Για 100 mL 14 mM DNPH απαιτείται 0.2833 g DNPH σε 100 mL 2.5 N HCl. Χρειαζόμαστε 0.5 mL για κάθε δείγμα και για το blind που του αντιστοιχεί

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

3. Ουρία 5 M (pH 2.3) (MB: 60.06) Για 100 mL 5 M ουρίας διαλύονται 30 g ουρίας και περίπου 70 mL απεσταγμένου νερού ώστε να προκύψει διάλυμα με τελικό όγκο 100 mL.

Σε 50 μL πλάσματος προσθέτουμε 50 μL 20% TCA και αναδεύουμε (κάθε δείγμα έχει το τυφλό του). Τα δείγματα επωάζονται στον πάγο για 15 λεπτά και φυγοκεντρούνται στα 15000 g για 5 λεπτά στους 4ºC. Το υπερκείμενο απομακρύνεται και στο ίζημα που προκύπτει προστίθεται 0.5 mL του 14 mM DNPH (διαλυμένο σε 2.5 N HCL) για τα δείγματα ή 0.5 mL 2.5 N HCL για τα τυφλά. Το ίζημα που προκύπτει διαλύεται περισσότερο (με τη χρήση πιπέτας) και το διάλυμα αναδεύεται και επωάζεται στο σκοτάδι σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα με ενδιάμεση ανάδευση κάθε 15 λεπτά. Ακολουθεί άλλη μια φυγοκέντρηση στα 15000 g για 5 λεπτά στους 4ºC. Όπως προηγουμένως απομακρύνουμε το υπερκείμενο και προσθέτουμε 1 mL από το 10% TCA και αναδεύουμε .Ακολουθεί τρίτη φυγοκέντρηση στα 15000 g για 5 λεπτά στους 4oC και απομάκρυνση του υπερκείμενου. 1 mL από το μίγμα αιθανόλης και οξικού αιθυλεστέρα (αναλογία μίγματος, 1:1 v/v) προστίθενται για να απομακρυνθεί το DNPH που δεν έχει αντιδράσει. Ακολυθεί ανάδευση και άλλη μια φυγοκέντρηση στα 15000 g για 5 λεπτά στους 4ºC. Ακολουθούν άλλες 2 πλύσεις με τον ίδιο τρόπο. Τέλος απομακρύνεται το υπερκείμενο και προστίθεται 1 mL 5 M ουρία (pH 2.3), ακολουθεί ανάδευση και επώαση στους 37oC για 15 λεπτά. Πραγματοποιείται άλλη μια φυγοκέντρηση στα 15000 g για 3 λεπτά στους 4 ºC και τελικά μεταφορά του δείγματος σε κυψελίδα χαλαζία (Quartz), μέση στην οποία θα μετρηθεί η απορρόφηση στα 375 nm.

Οπότε η συγκέντρωση πρωτεϊνικών καρβονυλίων (nmol/mL) προκύπτει να είναι ίση με [(Αδείγματος – Ατυφλού) / 0.022] * 1000/50. Ο συντελεστής μοριακής απόσβεσης του DNPH είναι 22 mM · cm-1 . Το 1000/50 είναι ο συντελεστής αραίωσης (1000 μL στην κυψελίδα /50 μL δείγματος). Ο υπολογισμός της συγκέντρωσης των πρωτεϊνικών καρβονυλίων ανά πρωτεΐνη πλάσματος μπορεί να γίνει μέσω της εξίσωσης:

Συγκέντρωση πρωτεινικών καρβονυλίων (nmol/mg) = συγκέντρωση πρωτεινικών καρβονυλίων nmol/mL / συγκέντρωση πρωτεϊνών mg/mL (όπου η συγκέντρωση πρωτεϊνών = 70 mg/mL.)

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Έτσι ο τύπος που προκύπτει είναι:

$$CARB\left(\frac{nmol}{mg\ \pi\rho\omega\tau\epsilon\ddot{\imath}\nu\eta\varsigma}\right) = \frac{\left(\frac{Abs_{\delta\epsilon\acute{\imath}\gamma\mu\alpha\tau\omega\varsigma} - Abs_{\tau\upsilon\phi\lambda o\acute{\upsilon}}}{0.022}\right)}{\Pi\rho\omega\tau\epsilon\ddot{\imath}\nu\eta\ \left(\frac{mg}{ml}\right)} \times 20$$

Η οξείδωση των πρωτεϊνών μπορεί να οδηγήσει στην εισαγωγή καρβονυλικών ομάδων σε υπολείμματα αμινοξέων της πρωτεΐνης . Η παραγωγή αυτής της λειτουργικής ομάδας με αντιδραστήρια ειδικά για το καρβονύλιο παρέχει μια μέθοδο για την ανίχνευση και τον ποσοτικό προσδιορισμό της καρβονυλίωσης πρωτεΐνης . Η πιο κοινή μέθοδος ανάλυσης της καρβονυλίωσης πρωτεϊνών είναι η αντίδραση με 2,4-δινιτροφαινυλυδραζίνη (DNPH), που περιγράψαμε πιο πάνω.Οι προκύπτουσες υδραζόνες ποσοτικοποιούνται φασματοφωτομετρικά ή με ανοσολογικές μεθόδους. Εν συντομία, οι οξειδωμένες πρωτεΐνες επωάζονται με περίσσεια DNPH για πλήρη παραγωγοποίηση των καρβονυλικών ομάδων. Το μη δεσμευμένο DNPH πρέπει να αφαιρεθεί από το δείγμα, γιατί απορροφά στο ίδιο μήκος κύματος με τις υδραζόνες (λ=370nm). Απαιτούνται πολλά βήματα πλύσης της πρωτεΐνης για την απομάκρυνση του μη δεσμευμένου DNPH που οδηγεί σε αναπόφευκτη απώλεια πρωτεΐνης έως και 10-15%[57].

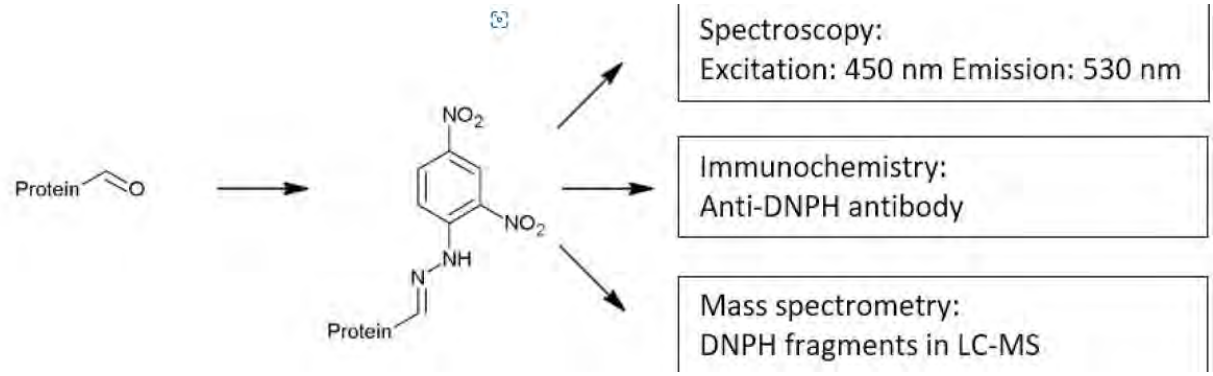
Οι ανοσολογικές τεχνικές χρησιμοποιούνται ευρέως για την αναγνώριση τροποποιημένων πρωτεϊνικών υπολειμμάτων. Η μειωμένη δέσμευση αντισωμάτων σε φυσικούς επιτόπους υποδηλώνει τροποποίηση των θέσεων δέσμευσης και μπορεί να είναι δείκτης οξειδωτικών αλλαγών. Ανάλογα με τον βαθμό τροποποίησης, η οξειδωτική βλάβη μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αυξημένη δέσμευση αντισωμάτων[57].

Η μάλλον υψηλή ευαισθησία των ανοσολογικών μεθόδων και τα εύχρηστα πρωτόκολλα αύξησαν τον αριθμό των βιολογικών μελετών που εργάζονται με ανοσοαποτύπωση ή ενζυμική ανοσοπροσροφητική δοκιμασία (ELISA). Διάφορα εμπορικά διαθέσιμα μονοκλωνικά και πολυκλωνικά αντισώματα υπόσχονται να ανιχνεύσουν συγκεκριμένα προϊόντα οξείδωσης πρωτεϊνών. Λόγω των ελάχιστων

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

απαιτήσεων οργάνων και της απλής πειραματικής εφαρμογής, οι ανοσοδοκιμασίες έγιναν πολύ δημοφιλείς για την ανάλυση τροποποιήσεων πρωτεϊνών, ειδικά σε κλινικές εφαρμογές[57].

Η φασματομετρία μάζας (MS) χρησιμοποιείται εδώ και πολλά χρόνια για την αναγνώριση και τον χαρακτηρισμό πρωτεϊνών. Κατά συνέπεια, αναπτύχθηκαν μέθοδοι βασισμένες στο MS για την ανάλυση προϊόντων οξείδωσης πρωτεϊνών. Σε σύγκριση με άλλες διαθέσιμες μεθόδους, η MS είναι επί του παρόντος το χρυσό πρότυπο και αναμφισβήτητα η πιο κατατοπιστική τεχνική για την ανάλυση πρωτεϊνών[57].



Εικόνα 11 από Kehm, R. 2021 [57] ,που δείχνει τις βασικές μεθόδους μελέτης της οξείδωσης και καρβονυλίωσης των πρωτεϊνών.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

5.3.4. Στατιστικές μέθοδοι ανάλυσης

Τα δεδομένα που προέκυψαν από τα πειράματα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το Statistical Pack-age for the Social Sciences, πρόγραμμα SPSS. Η σύγκριση των αριθμητικών μεταβλητών μεταξύ των ομάδων μελέτης πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το Student t-test για ανεξάρτητα δείγματα στη σύγκριση δύο ομάδων όταν κατανέμονται κανονικά και το U-test Mann-Whitney για ανεξάρτητα δείγματα όταν δεν κατανέμονται κανονικά.

Η σύγκριση των αριθμητικών μεταβλητών μεταξύ περισσότερων από δύο ομάδων διεξήχθη χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία ανάλυσης διακύμανσης μονής κατεύθυνσης με εκ των υστέρων πολλαπλές συγκρίσεις δύο ομάδων σε κανονικά δεδομένα και τη δοκιμή Kruskal–Wallis σε μη κανονικά δεδομένα. Για τη σύγκριση κατηγορικών δεδομένων, πραγματοποιήθηκε το χ2 -test. Η δοκιμή Shapiro-Wilk χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της κανονικότητας και οι Spearman και Pearson για τις συσχετίσεις μεταξύ των δεικτών οξειδοαναγωγής και του 25(OH) D. Οι τιμές P μικρότερες από 0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

5.4.Αποτελέσματα της μελέτης

5.4.1. Περιγραφική στατιστική

Τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένου του φύλου, του χαρακτηριστικού φωτότυπου σύμφωνα με την ταξινόμηση Fitzpatrick, του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) και της διάγνωσης του καρκίνου του δέρματος συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Όλοι οι ασθενείς ερωτήθηκαν για τον πρόσφατο ή χρόνιο χρόνο έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία, τις φωτοπροστατευτικές μεθόδους που χρησιμοποιούν (εφαρμογή αντηλιακής κρέμας κ.λπ.) και εάν είχαν διαγνωστεί με μια επαγόμενη από την υπεριώδη ακτινοβολία καρκινική βλάβη του δέρματος (βλάβη (όπως BCC ή SCC) στο παρελθόν. Πρόσφατα διαγνωσμένες βλάβες θεωρήθηκαν αυτές που εμφανίστηκαν πριν από 1 έως 2 μήνες το πολύ ενώ ο χρόνιος καρκίνος του δέρματος ή Οι μη δερματικοί ασθενείς με καρκίνο θεωρήθηκαν αυτοί που αρνήθηκαν την αρχική θεραπεία ή παραμέλησαν την βλάβη. Οι βλάβες στα μάγουλα και στη μύτη θεωρήθηκαν ως βλάβες του προσώπου ενώ οι δερματικές βλάβες στο τριχωτό της κεφαλής και στο λοβό του αυτιού ήταν οι πιο συχνές δερματικές αλλοιώσεις εκτός του προσώπου.

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται τα περιγραφικά αποτελέσματα των μεταβλητών της έρευνας.

Πίνακας 2: Περιγραφικά αποτελέσματα των μεταβλητών της έρευνας

Μεταβλητή	**Κατηγορίες-Στατιστικά**
Φύλο	Γυναίκα (40%, N=40) Άντρας (60%, N=60)
Δείκτης μάζας σώματος (επίπεδα)	Ελλειποβαρής (8%, N=8) Φυσιολογικός (55%, N=55) Υπέρβαρος (30%, N=30) Παχύσαρκος (7%, N=7)
Κατηγορία ασθενή	Επιθηλίωμα-Καρκινοπαθής (51%, N=51) Προκαρκινική τάση-Μη καρκινοπαθής (22%, N=22)

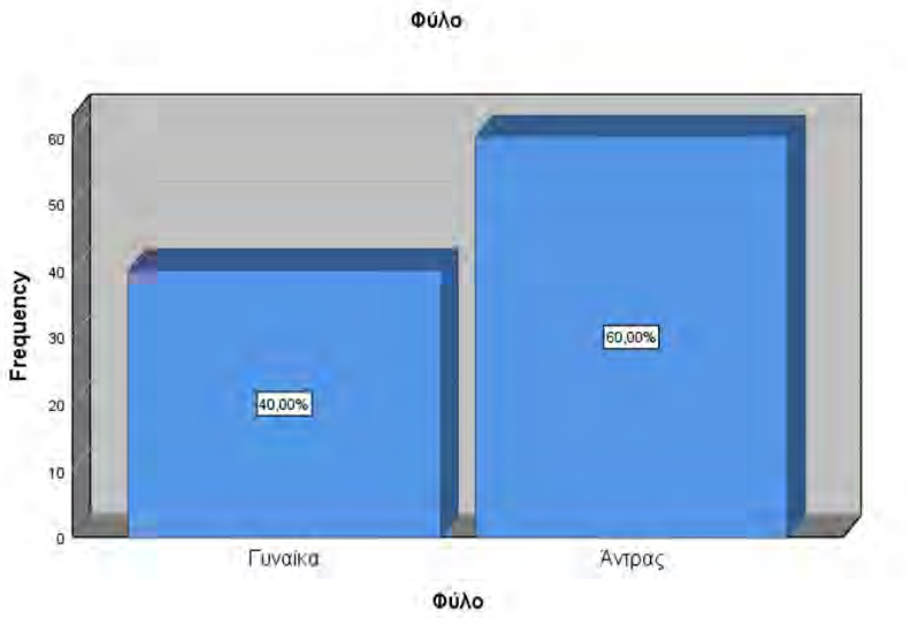
Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

	Έλεγχος-Μη καρκινοπαθής (27%, N=27)
Μορφές καρκίνου	Scc (25%, N=25) Bcc (26%, N=26) Ακτινική υπερκεράτωση (22%, N=22) Έλεγχος (27%, N=22)
Διάγνωση	Πρόσφατα διαγνωσθέντες καρκίνου δέρματος (22%, N=22) Χρόνιοι καρκίνοι δέρματος (29%, N=29) Πρόσφατα διαγνωσθείσα ηλιοπροκαλούμενη βλάβη (23%, N=23) Χρόνια ηλιοπροκαλούμενη βλάβη (26%, N=26)
Θέση βλάβης	Πρόσωπο (56,2%, N=41) Μη πρόσωπο (43,8%, N=32)
Παλιές βλάβες	Όχι (73,6%, N=53) Ναι (26,4%, N=19)
Fitzpatrick	Τύπος 2 (62,6%, N=62) Τύπος 3 (36,4%, N=36) Τύπος 4 (1%, N=1)
GSH	Μ.Ο.=4,87 (Τ.Α.=1,13, Εύρος=[2,34, 7,65])
Δραστικότητα καταλάσης	Μ.Ο.=200,39 (Τ.Α.=32,87, Εύρος=[109,83, 282,19])
TBARS	Μ.Ο.=5,82 (Τ.Α.=1,17, Εύρος=[3,05, 9,93])
Carbonyls	Μ.Ο.=0,52 (Τ.Α.=0,13, Εύρος=[0,21, 0,79])
TAC	Μ.Ο.=0,81 (Τ.Α.=0,15, Εύρος= [0,14, 0,99])

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Βιταμίνη D	M.O.=24.43 (T.A.=12,80, Εύρος=[3, 56])
Βιταμίνη D (επίπεδα)	Deficiency/Έλλειψη (37%, N=37) Insufficiency/Ανεπάρκεια (35%, N=35) Sufficiency/Επάρκεια (28%, N=28)

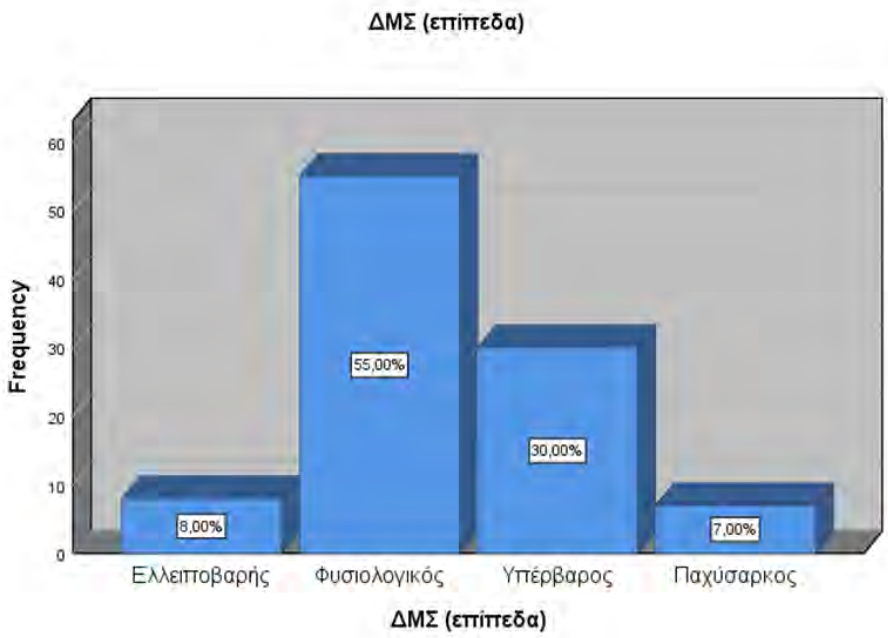
Αναφορικά με το φύλο, η πλειοψηφία (60%) αποτελείται από άντρες.



Γράφημα 1: Φύλο

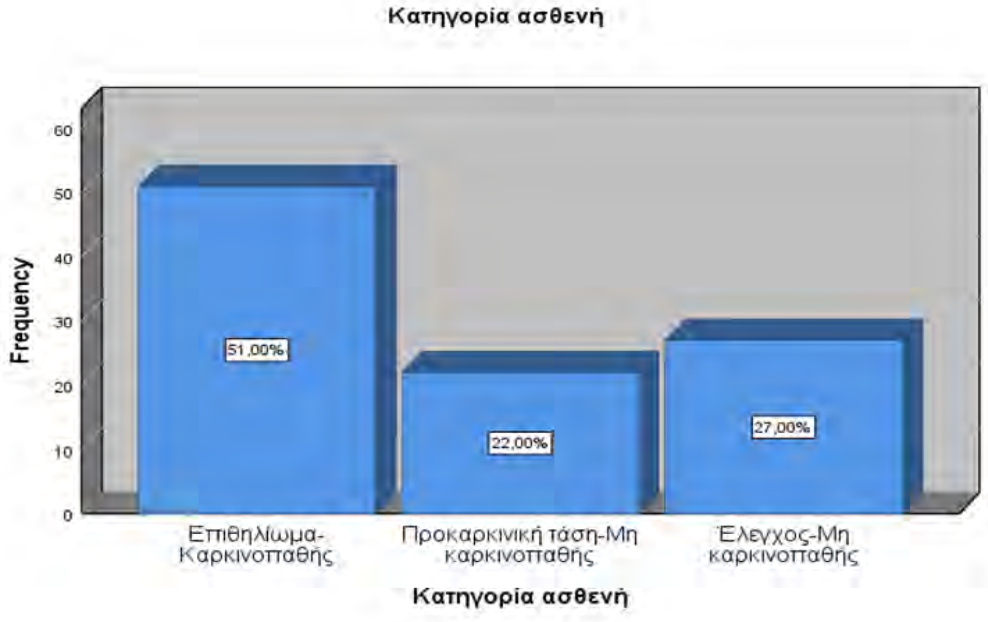
Σχετικά με το ΔΜΣ το 55% χαρακτηρίζονται ως φυσιολογικοί και το 30% ως υπέρβαροι.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Γράφημα 2: ΔΜΣ (επίπεδα)

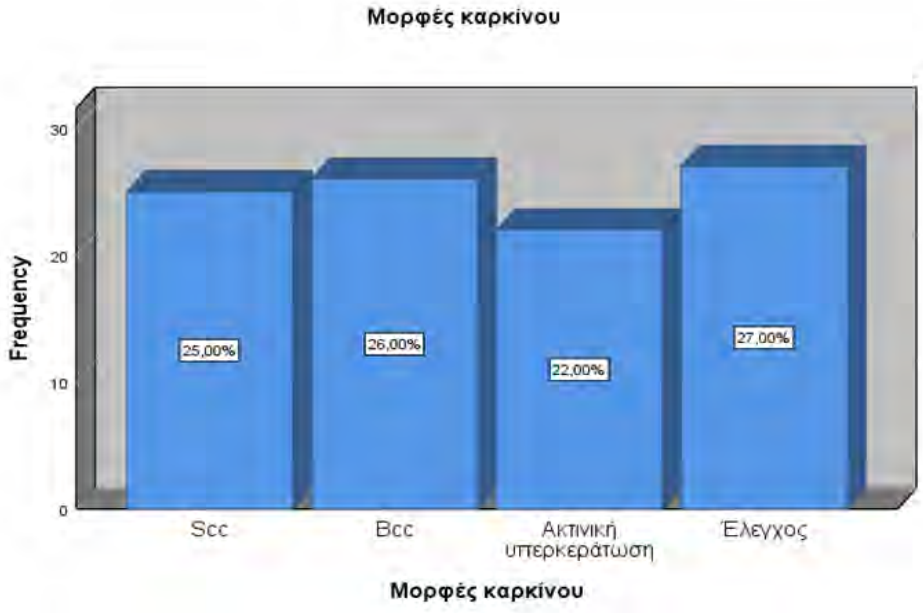
Σχετικά με την κατηγορία ασθενή, το δείγμα ήταν σχεδόν ισόποσα κατανεμημένο σε καρκινοπαθείς (51% επιθηλίωμα) και μη καρκινοπαθείς (22% προκαρκινική βλάβη, 27% έλεγχος).



Γράφημα 3: Κατηγορία ασθενή

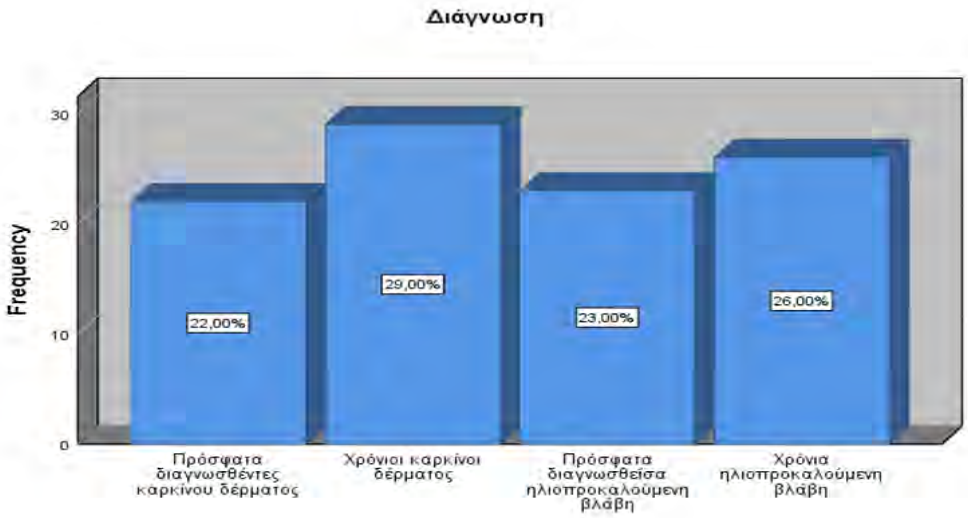
Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Αναφορικά με τις μορφές καρκίνου, το δείγμα ήταν σχεδόν ισόποσα κατανεμημένο στους διάφορους τύπους με 27% να αποτελεί η ομάδα ελέγχου, 26% ο τύπος BCC, 25% ο τύπος SCC και 22% η ακτινική υπερκεράτωση.



Γράφημα 4: Μορφές βλάβης (καρκινικής και μη καρκινικής)

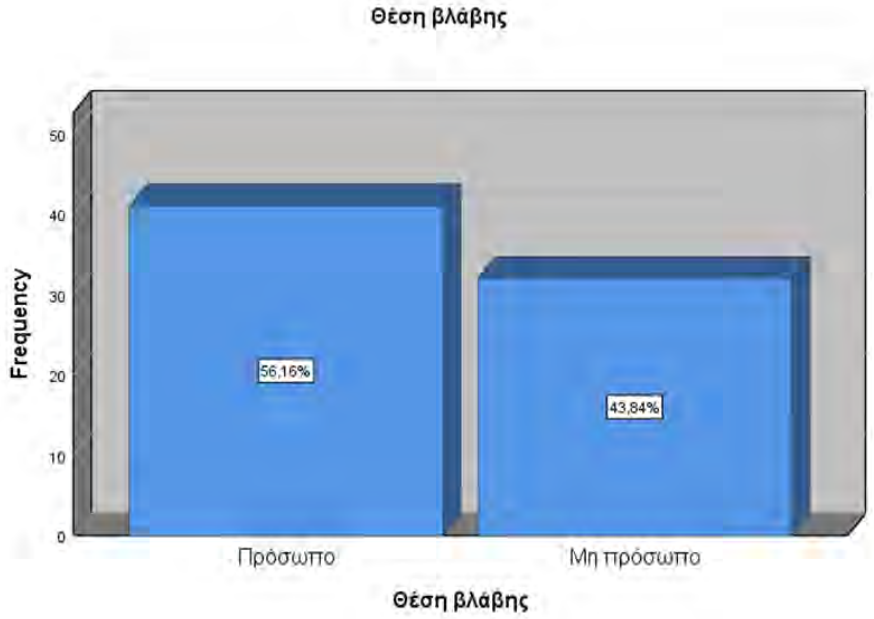
Όσον αφορά το είδος της διάγνωσης, ισορροπία παρατηρήθηκε αναφορικά με την πρόσφατη (22%) και χρόνια (29%) διάγνωση καρκίνου δέρματος και ηλιοπροκαλούμενης βλάβης (23% πρόσφατη, 26% χρόνια).



Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

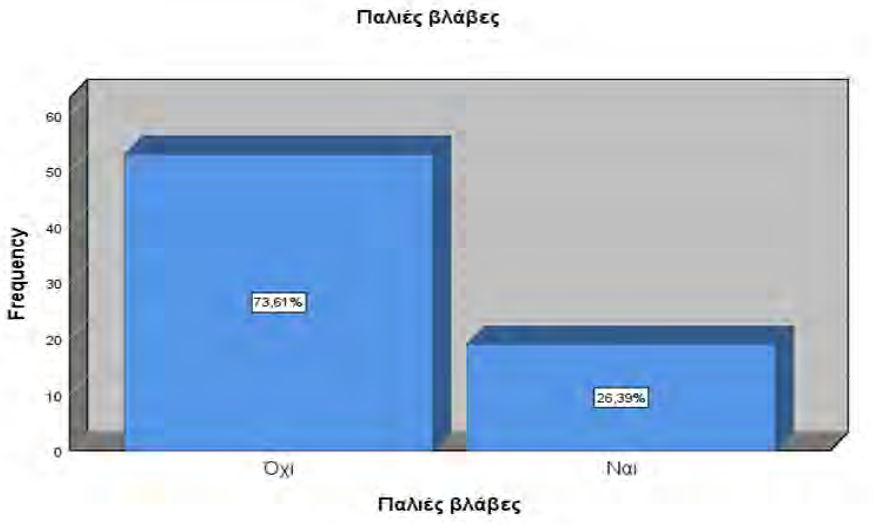
Γράφημα 5: Χρόνος της διάγνωσης

Στο 56,16% η θέση βλάβης ήταν στο πρόσωπο.



Γράφημα 6: Θέση βλάβης

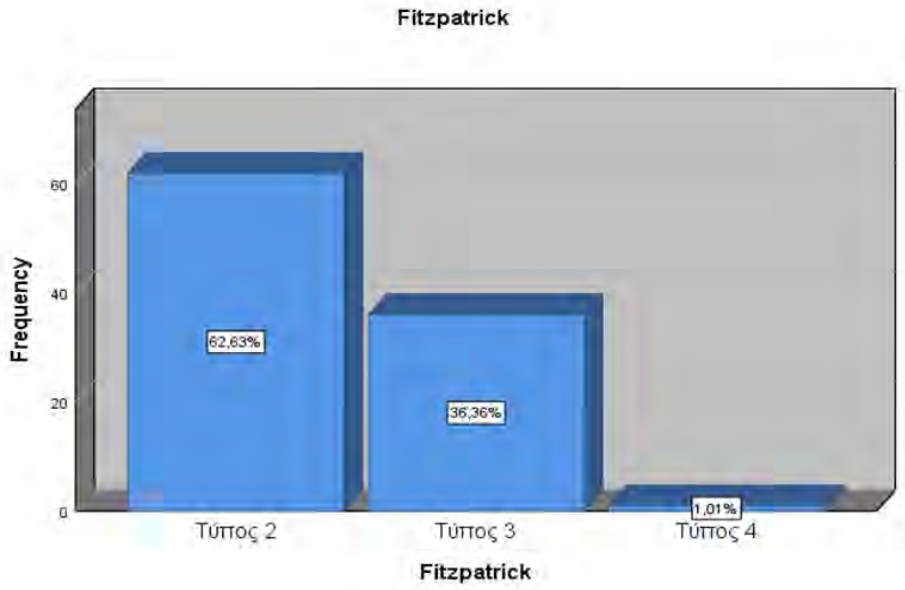
Η πλειοψηφία των ασθενών δεν επανεμφάνισε παλιές βλάβες (73,81%).



Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Γράφημα 7: Παλιές βλάβες

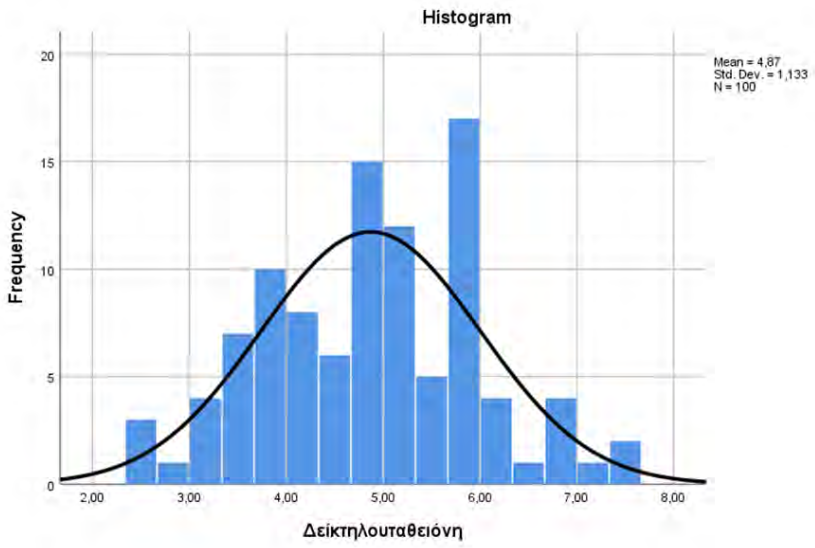
Ο τύπος 2 ήταν ο συνηθέστερος τύπος Fitzpatrick που παρατηρήθηκε (62,63%).



Γράφημα 8: Τύπος Fitzpatrick

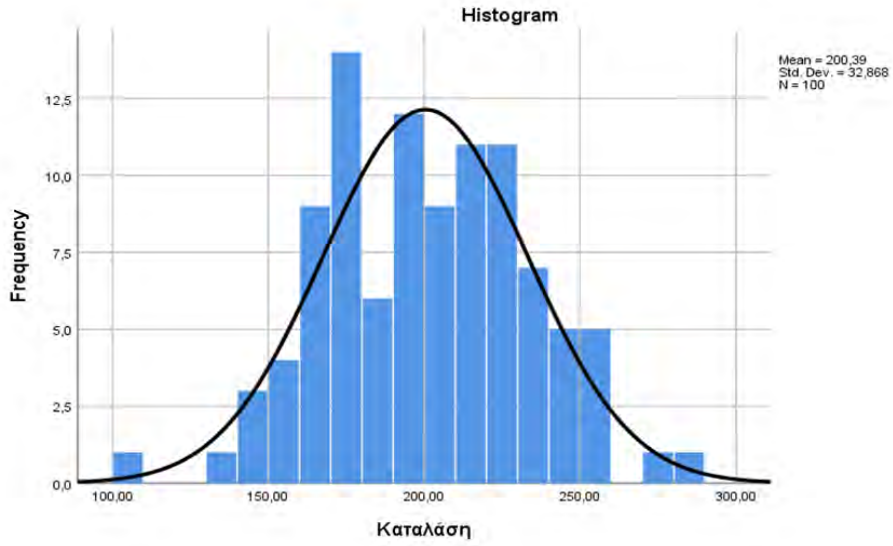
Ο μέσος όρος της δείκτη GSH είναι 4,87 (Τ.Α.=1,13) με την ελάχιστη τιμή να είναι 2,34 και την μέγιστη 7,65.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Γράφημα 9: Δείκτη γλουταθειόνης

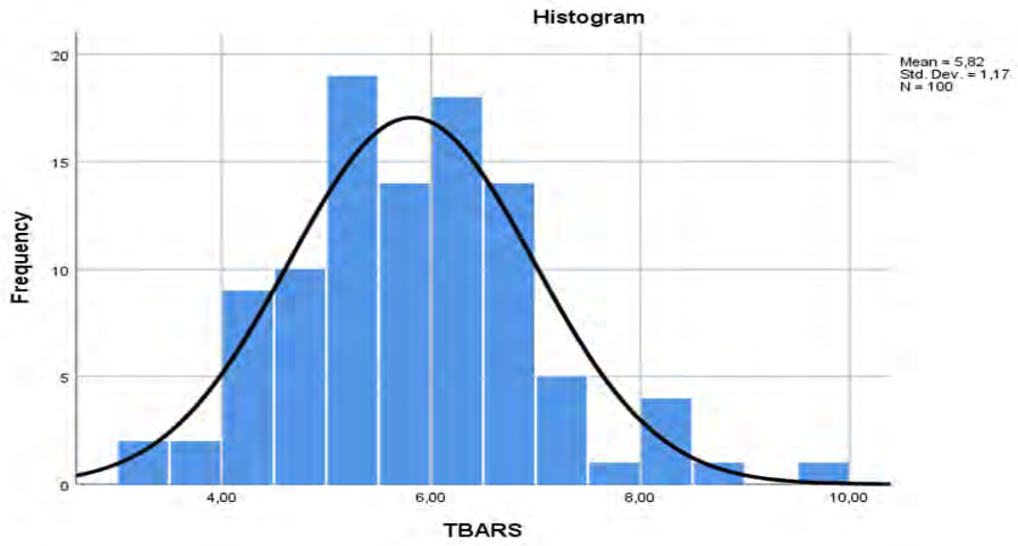
Ο μέσος όρος της καταλάσης είναι 200,39 (Τ.Α.=32,87), με την ελάχιστη τιμή να είναι 109,83 και την μέγιστη 282,19.



Γράφημα 10: Δραστικότητα Καταλάσης

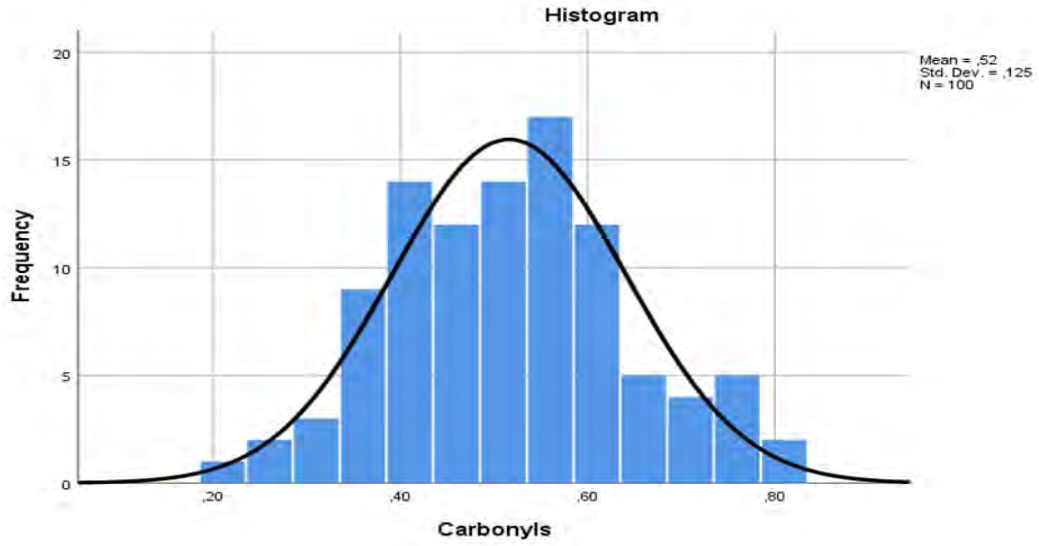
Ο δείκτης TBARS εμφάνισε κατά μέσο όρο τιμή 5,82 (Τ.Α.=1,17) με το εύρος των τιμών να είναι από 3,05 έως 9,93.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Γράφημα 11: TBARS

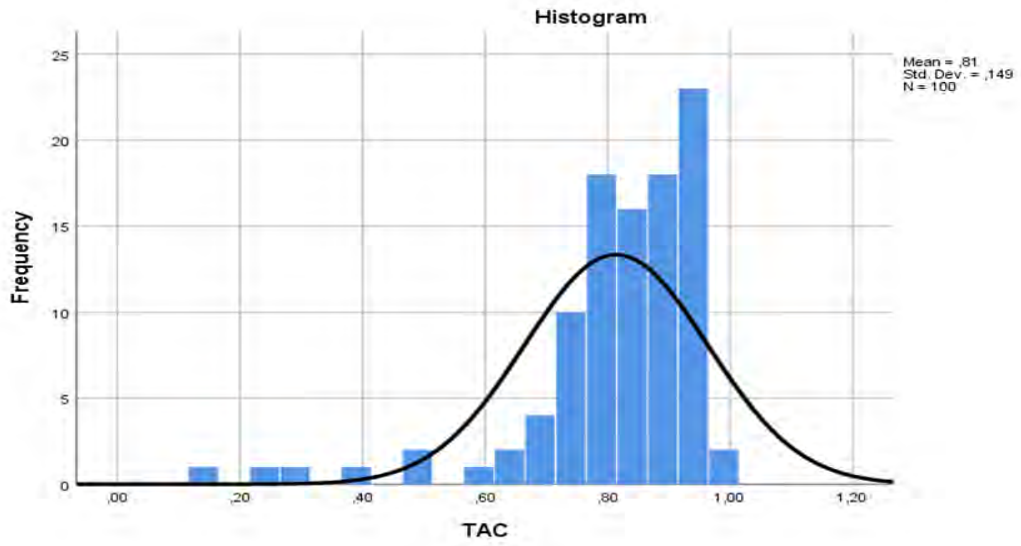
Ο δείκτης Carbonyls παρουσίασε μέσο όρο 0,52 (Τ.Α.=0,13) με την ελάχιστη τιμή να είναι 0,21 και την μέγιστη 0,79.



Γράφημα 12: Carbonyls

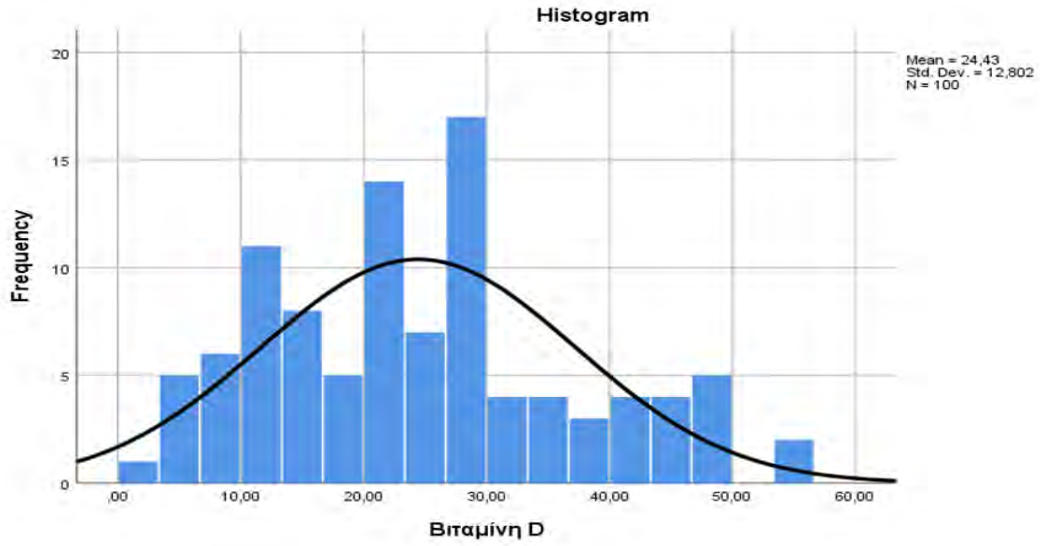
Ο μέσος όρος του δείκτη TAC είναι 0,81 (Τ.Α.=1,49) με την ελάχιστη τιμή να είναι 0,14 και την μέγιστη 0,99.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Γράφημα 13: TAC

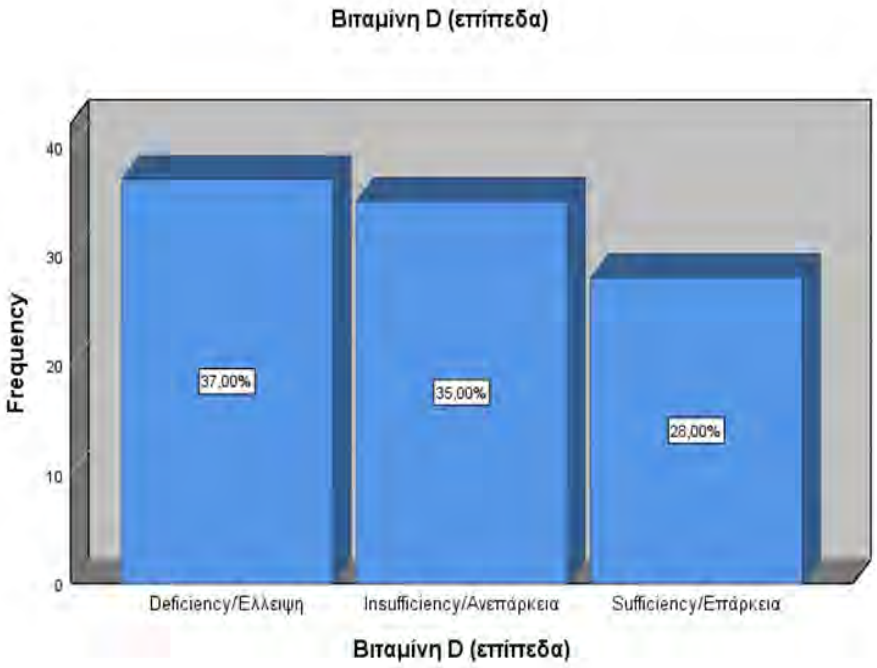
Ο μέσος όρος της βιταμίνης D είναι 24,43 (Τ.Α.=12,80) με την ελάχιστη τιμή να είναι 3 και την μέγιστη 56.



Γράφημα 14: Βιταμίνη D

Σχετικά με την αξιολόγηση των επιπέδων της βιταμίνης D, το 37% παρουσίασε έλλειψη, το 35% ανεπάρκεια και το 28% επάρκεια.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Γράφημα 15: Κατηγοριές των ασθενών με βάση τα επίπεδα βιταμίνης D

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

5.4.2. Επαγωγική στατιστική

Έλεγχοι κανονικότητας

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των ελέγχων κανονικότητας με χρήση του Shapiro Wilk test, όπου η κανονικότητα ικανοποιήθηκε για τους δείκτες Δείκτη γλουταθειόνη (p=0,682), Καταλάση (p=0,824), TBARS (p=0,191) και Carbonyls (p=0,633) ενώ δεν ικανοποιήθηκε για τους δείκτες TAC (p<0,001) και Βιταμίνη D (p=0,009).

Πίνακας 3: Έλεγχοι κανονικότητας με χρήση του Shapiro Wilk test

Μεταβλητή	**W (100)**	**p-value**
Δείκτη γλουταθειόνη	0,990	0,652
Καταλάση	0,992	0,824
TBARS	0,982	0,191
Carbonyls	0,990	0,633
TAC	0,776	**<0,001**
Βιταμίνη D	0,965	**0,009**

Συσχετίσεις εξαρτημένων μεταβλητών

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των Spearman και Pearson συσχετίσεων μεταξύ των εξαρτημένων μεταβλητών της έρευνας. Η Βιταμίνη D συσχετίστηκε θετικά με την γλουταθειόνη (rho (100) =0,277 με p<0,01), την Καταλάση (rho (100) =0,372 με p<0,01), τον δείκτη TAC (rho (100) =0,222 με p<0,01) και αρνητικά με τους δείκτες TBARS (rho (100) =-0,429 με p<0,01) και CARBS (rho (100) =-0,362 με p<0,01). Η γλουταθειόνη συσχετίστηκε αρνητικά με τον δείκτη TBARS (r(100)=-0,273 με

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

p<0,01) ενώ ο δείκτης CARBS συσχετίστηκε αρνητικά με την Καταλάση (r(100)=-0,224 με p<0,01)

Πίνακας 4: Συσχετίσεις Pearson και Spearman μεταξύ των εξαρτημένων μεταβλητών

Μεταβλητές	**Γλουταθειόνη**	**Καταλάση**	**TBARS**	**Carbonyls**	**TAC**	**Βιταμίνη D**
Γλουταθειόνη	1					
Καταλάση	0,140	1				
TBARS	-,273**	0,061	1			
Carbonyls	-0,131	-,224*	0,190	1		
TAC	0,155	-0,032	-0,171	-0,127	1	
Βιταμίνη D	,277**	,372**	-,429**	-,362**	0,222**	1

Συσχετιστικοί παράγοντες βιταμίνης D

Σύμφωνα με τον Πίνακα 5, η βιταμίνη D εμφάνισε στατιστικά σημαντικές εξαρτήσεις με την κατηγορία ασθενή (p=0,004), τις μορφές καρκίνου (p=0,006) και την διάγνωση (p<0,001).

Πίνακας 5: Συσχετιστικοί παράγοντες βιταμίνης D

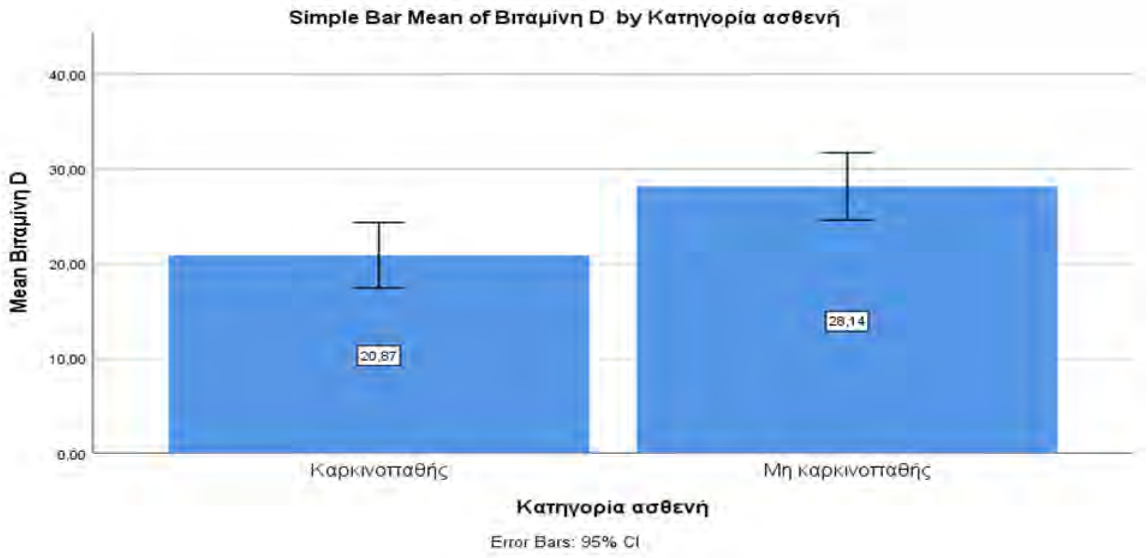
Μεταβλητή	**Κατηγορίες**	**N**	**Τιμή**	**Στατιστικό**	**p-value**
Κατηγορία ασθενή	Καρκινοπαθής Μη καρκινοπαθής	51 49	M.O.=20,87 M.O.=28,14	t (98) = -2,945	**0,004**

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Μορφές καρκίνου	SCC BCC Ακτινική υπερκεράτωση Έλεγχος	25 26 22 27	Διάμεσος=17,42 Διάμεσος=20,78 Διάμεσος=22,00 Διάμεσος=28,00	H(3)=12,555	**0,006**
Διάγνωση	Πρόσφατα διαγνωσθέντες καρκίνου δέρματος Χρόνιοι καρκίνοι δέρματος Πρόσφατα διαγνωσθείσα ηλιοπροκαλούμενη βλάβη Χρόνια ηλιοπροκαλούμενη βλάβη	22 29 23 26	Διάμεσος=28,1 Διάμεσος=14,0 Διάμεσος=39,70 Διάμεσος=20,50	H (3) = 42,257	**<0,001**
Θέση βλάβης	Πρόσωπο Μη πρόσωπο	41 32	M.O.=24,00 M.O.=19,94	t(71) =1,342	0,184

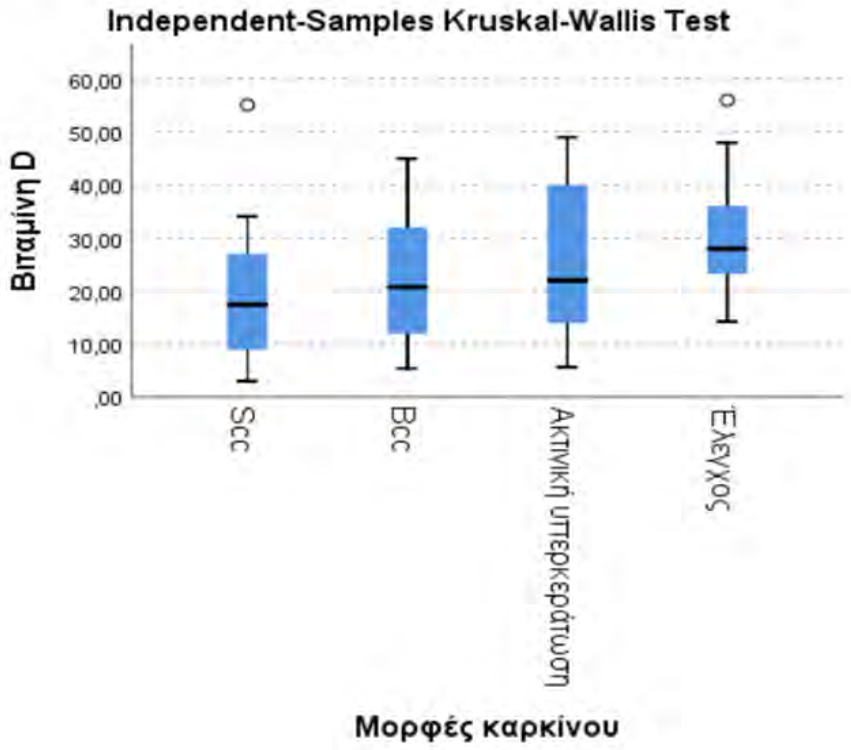
Σύμφωνα με τον Πίνακα 4 και το Γράφημα 16, ο μέσος όρος της βιταμίνης D των καρκινοπαθών (M.O.=20,87) είναι στατιστικά μικρότερος (t (98) = -2,945 με p=0,004) από τον αντίστοιχο των μη καρκινοπαθών (M.O.=28,14).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Γράφημα 16: Error bars, Βιταμίνη D * Κατηγορία ασθενή

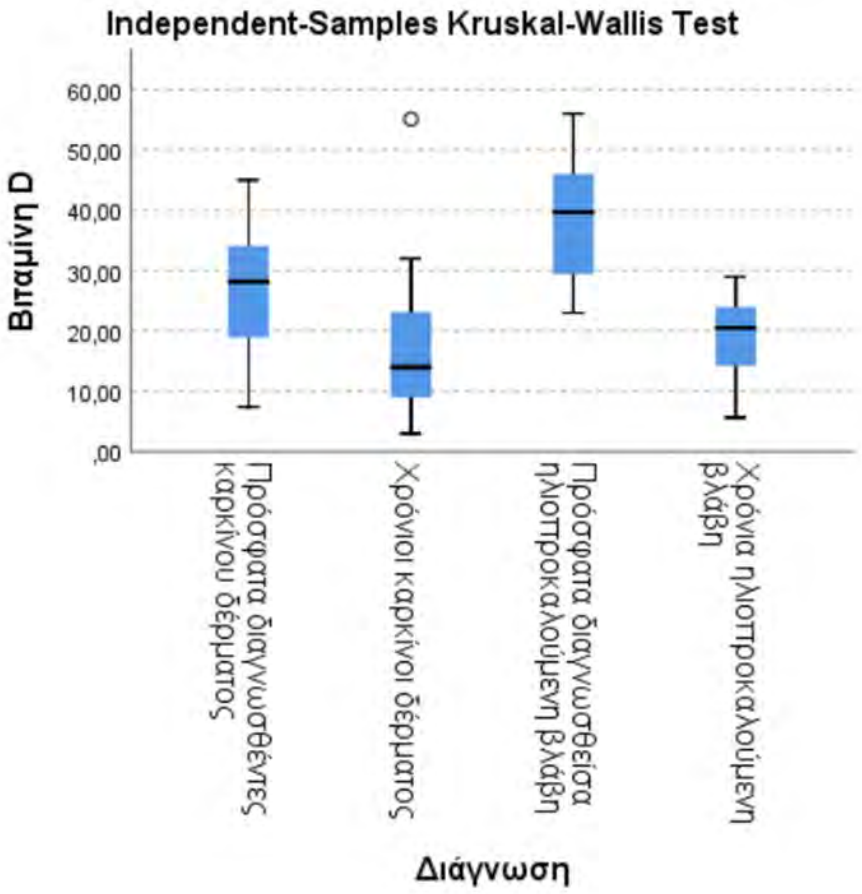
Από τον Πίνακα 4 (Γράφημα 17), προκύπτει ότι η διάμεση βιταμίνη D της ομάδας ελέγχου (28) είναι στατιστικά μεγαλύτερη από την αντίστοιχη των ατόμων με καρκίνου τύπου SCC(17,42 με p=0,001) και BCC (20,78 με p=0,023)



Γράφημα 17: Boxplots, Βιταμίνη D * Κατηγορία ασθενή

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Από τον Πίνακα 4 (Γράφημα 18), προκύπτει ότι η διάμεση βιταμίνη D των ατόμων με πρόσφατα διαγνωσθείσα ηλιοπροκαλούμενη βλάβη (39,70) είναι στατιστικά μεγαλύτερη από την αντίστοιχη των ατόμων με χρόνια ηλιοπροκαλούμενη βλάβη (20,50 με p<0,001), πρόσφατη (28,15 με p=0,005) και χρόνια διάγνωση καρκίνου δέρματος (14,00 με p<0,001). Επίσης, η διάμεση βιταμίνη D των ατόμων με πρόσφατη διάγνωση καρκίνου (28,15) είναι στατιστικά μεγαλύτερη από την αντίστοιχη των ατόμων με χρόνια ηλιοπροκαλούμενη βλάβη (20,50 με p=0,046) και χρόνιο καρκίνο δέρματος (14 με p=0,002).



Γράφημα 18: Boxplots, Βιταμίνη D * Διάγνωση

Συσχετιστικοί παράγοντες δείκτη γλουταθειόνης(GSH)

Σύμφωνα με τον Πίνακα 5, η δείκτη γλουταθειόνη εμφάνισε εξάρτηση μόνο με τις μορφές καρκίνου (F (3,96) =5,607με p=0,001). Από τον Πίνακα 6 (Γράφημα 19), προκύπτει ότι ο μέσος όρος της δείκτη γλουταθειόνης της ομάδας ελέγχου (M.O.=5,47) είναι στατιστικά

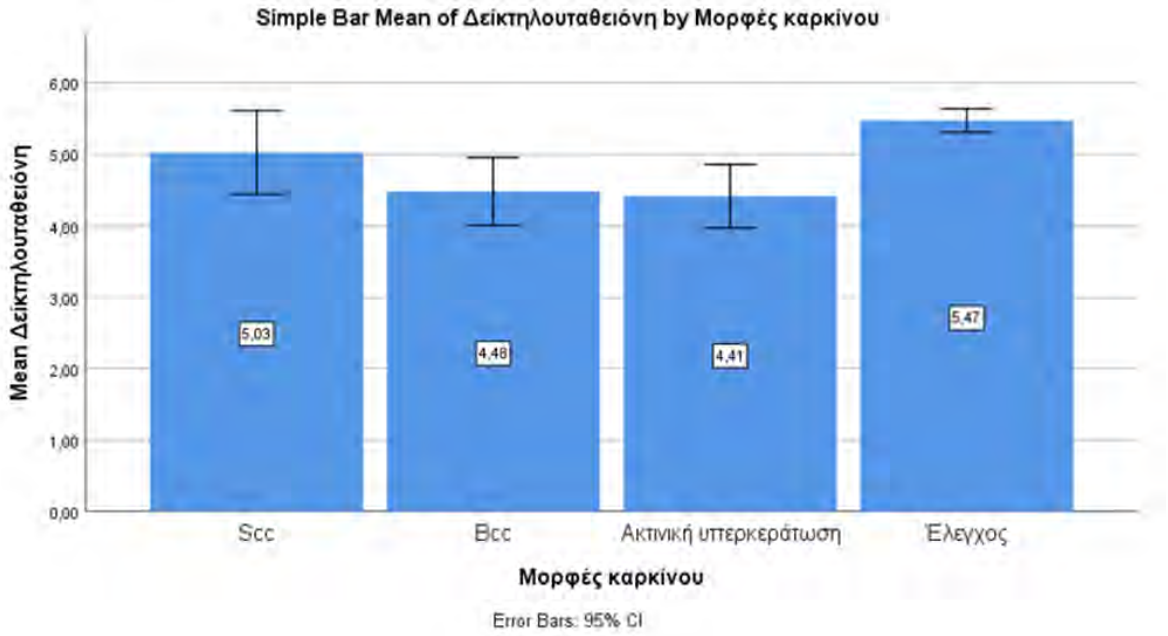
Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο της ομάδας Bcc (Μ.Ο.=4,48 με p=0,002) και της ακτινικής υπερκεράτωσης (Μ.Ο.=4,41, p<0,001).

Πίνακας 6: Συσχετιστικοί παράγοντες δείκτη γλουταθειόνης

Μεταβλητή	**Κατηγορίες**	**N**	**Μ.Ο.**	**Στατιστικό**	**p-value**
Μορφές καρκίνου	SCC BCC Ακτινική υπερκεράτωση Έλεγχος	25 26 22 27	5,03 4,48 4,41 5,47	F (3,96) =5,607	**0,001**
Διάγνωση	Πρόσφατα διαγνωσθέντες καρκίνου δέρματος Χρόνιοι καρκίνοι δέρματος Πρόσφατα διαγνωσθείσα ηλιοπροκαλούμενη βλάβη Χρόνια ηλιοπροκαλούμενη βλάβη	22 29 23 26	4,78 4,73 5,23 4,80	F(3,96) =1,002	0,396
Παλιές βλάβες	Όχι Ναι	53 19	4,60 4,81	t (50,58) = -0,755	0,454
Κατηγορία/Βιταμίνη D	Καρκινοπαθής/Έλλειψη Καρκινοπαθής/Ανεπάρκεια Καρκινοπαθής/Επάρκεια Μη καρκινοπαθής/Έλλειψη Μη καρκινοπαθής /Ανεπάρκεια Μη καρκινοπαθής/Επάρκεια	24 16 11 13 19 17	4,50 4,90 5,07 4,46 5,10 5,29	F (5,94) =1,580	0,173

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Γράφημα 19: Error bars, Δείκτηλουταθειόνης * Μορφές καρκίνου

Συσχετιστικοί παράγοντες δραστικότητα καταλάσης

Σύμφωνα με τον Πίνακα 7 η καταλάση εμφάνισε στατιστικά σημαντική εξάρτηση με τις μορφές καρκίνου (F (3,96) =6,989 με p<0,001), την διάγνωση (F (3,96)=9,506 με p<0,001) και την Κατηγορία/Βιταμίνη D (F (5,94) =6,217 με p<0,001).

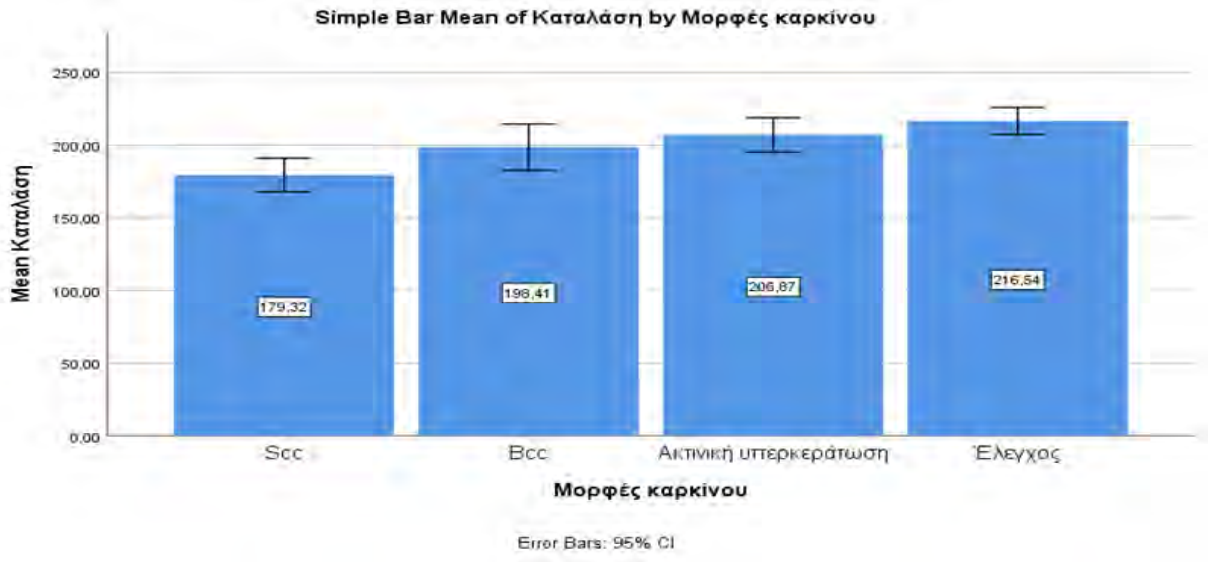
Πίνακας 7: Συσχετιστικοί παράγοντες καταλάσης

Μεταβλητή	**Κατηγορίες**	**N**	**Μ.Ο.**	**Στατιστικό**	**p-value**
Μορφές καρκίνου	Scc Bcc Ακτινική υπερκεράτωση Έλεγχος	25 26 22 27	179,32 198,41 206,87 216,54	F (3,96) =6,989	**<0,001**
Διάγνωση	Πρόσφατα διαγνωσθέντες καρκίνου δέρματος Χρόνιοι καρκίνοι δέρματος Πρόσφατα διαγνωσθείσα ηλιοπροκαλούμενη βλάβη	22 29 23	205,64 176,47 215,44	F (3,96) =9,506	**<0,001**

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

	Χρόνια ηλιοπροκαλούμενη βλάβη	26	209,34		
Παλιές βλάβες	Όχι Ναι	53 19	198,23 182,92	t (70) = 1,701	0,093
Κατηγορία /Βιταμίνη D	Καρκινοπαθής/Έλλειψη Καρκινοπαθής/Ανεπάρκεια Καρκινοπαθής/Επάρκεια Μη καρκινοπαθής/Έλλειψη Μη καρκινοπαθής/Ανεπάρκεια Μη καρκινοπαθής/Επάρκεια	24 16 11 13 19 17	173,85 196,29 211,69 210,28 207,68 218,72	F (5,94) =6,217	**<0,001**

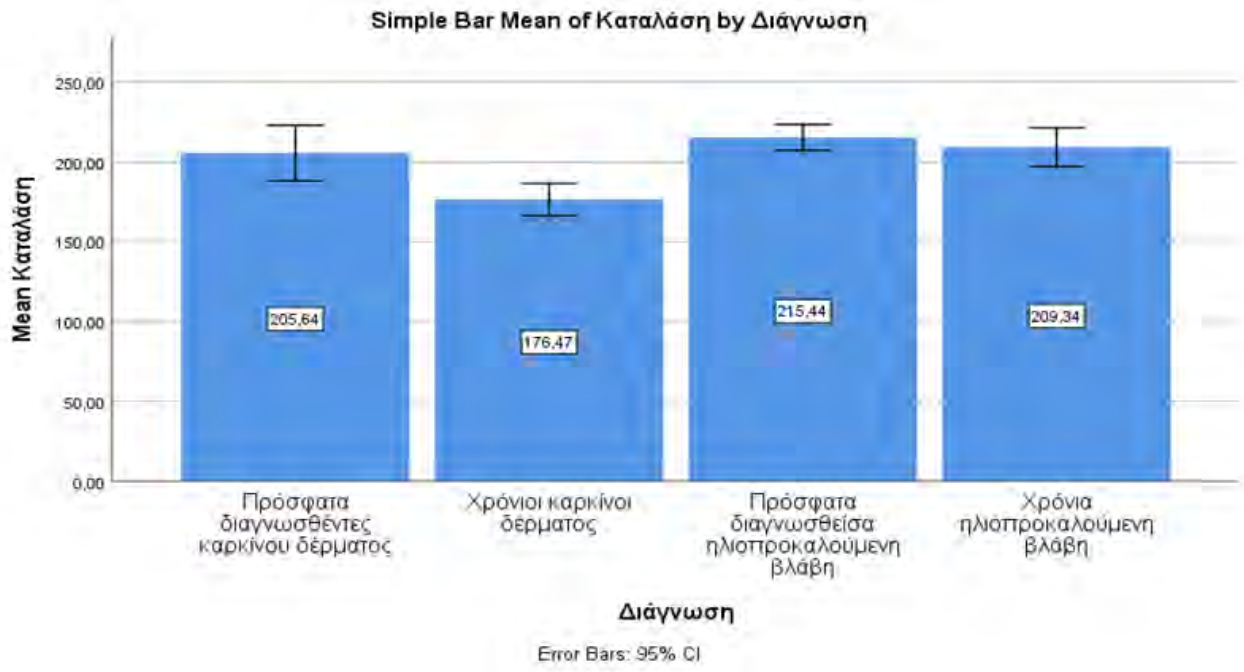
Από τον Πίνακα 7 (Γράφημα 20), προκύπτει ότι ο μέσος όρος της καταλάσης της ομάδας SCC (Μ.Ο.=179,32) είναι στατιστικά μικρότερος από τον αντίστοιχο της ομάδας της ακτινικής υπερκεράτωσης (Μ.Ο.=206,87 με p=0,007) και ελέγχου (Μ.Ο.=216,54 με p<0,001).



Γράφημα 20: Error bars, Καταλάση * Μορφές καρκίνου

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

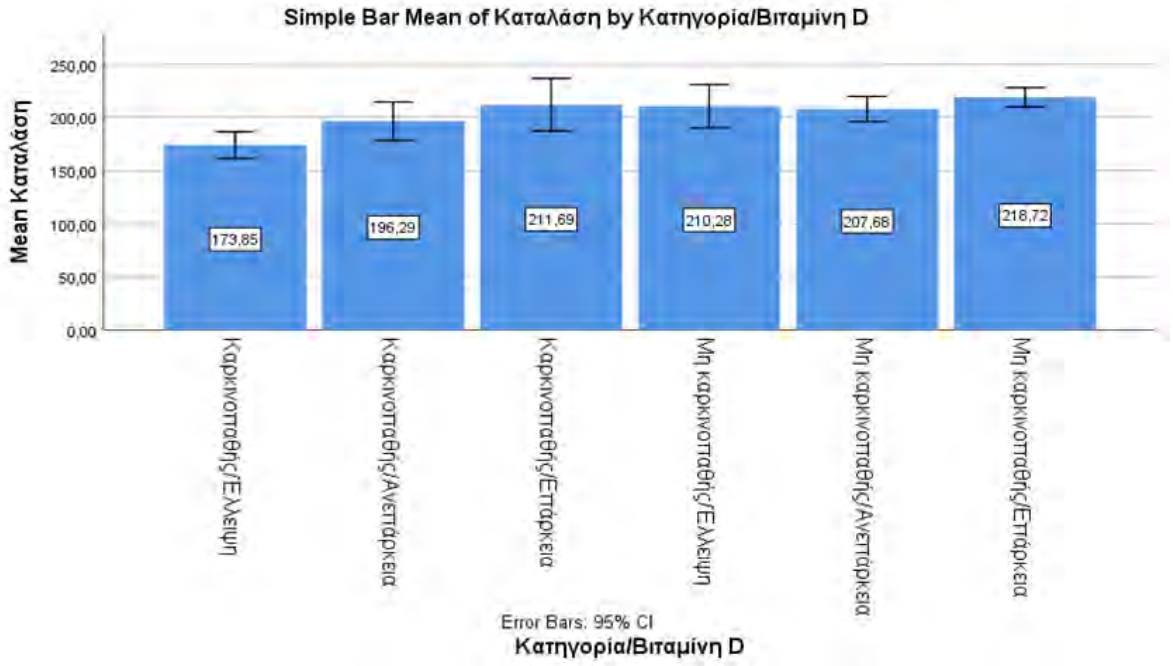
Επιπλέον, από τον Πίνακα 6 (Γράφημα 21), προκύπτει ότι ο μέσος όρος της καταλάσης των ατόμων με χρόνια διάγνωση καρκίνου (Μ.Ο.=176,47) είναι στατιστικά μικρότερος από τον αντίστοιχο των ατόμων με πρόσφατη διάγνωση καρκίνου (Μ.Ο.=206,64, με p=0,024) και με πρόσφατη (Μ.Ο.=215,44 με p<0,001) και χρόνια ηλιοπροκαλούμενη βλάβη (Μ.Ο.=209,34 με p<0,001).



Γράφημα 21: Error bars, Καταλάση * Χρόνος Διάγνωσης

Τέλος, από τον Πίνακα 6 (Γράφημα 22) προκύπτει ότι ο μέσος όρος της καταλάσης των καρκινοπαθών με έλλειψη βιταμίνης D (Μ.Ο.=173,85) είναι στατιστικά μικρότερος από τον αντίστοιχο των καρκινοπαθών με ανεπάρκεια (Μ.Ο.=196,29 με p=0,019) και επάρκεια βιταμίνης D (211,69 με p=0,001) αλλά και από τον αντίστοιχο των μη καρκινοπαθών με έλλειψη (Μ.Ο.=210,28 με p<0,001), ανεπάρκεια (Μ.Ο.=207,68, με p<0,001) και επάρκεια βιταμίνης D (218,72 με p<0,001). Επιπλέον ο μέσος όρος της καταλάσης των καρκινοπαθών με ανεπάρκεια βιταμίνης D (Μ.Ο.=196,29) είναι στατιστικά μικρότερος (p=0,030) από τον αντίστοιχο των μη καρκινοπαθών με επάρκεια βιταμίνης D (Μ.Ο.=218,72).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Γράφημα 22: Error bars, Καταλάση * Κατηγορία/Βιταμίνη D

Συσχετιστικοί παράγοντες TBARS

Σύμφωνα με τον Πίνακα 8 ο δείκτης TBARS εμφάνισε στατιστικά σημαντική εξάρτηση με τις μορφές καρκίνου (F (3,96) =3,623, p=0,016), την διάγνωση (F (3,96)=4,614, p=0,005) και την Κατηγορία/Βιταμίνη D (F (5,94) =4,532 p=0,001).

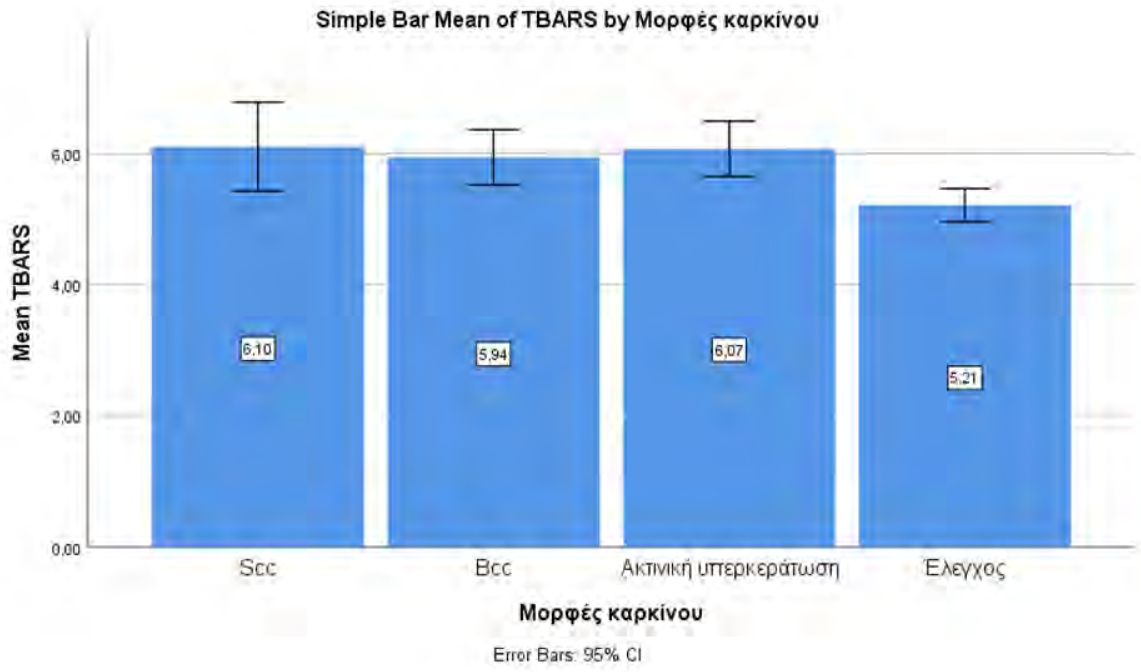
Πίνακας 8: Συσχετιστικοί παράγοντες TBARS

Μεταβλητή	**Κατηγορίες**	**N**	**M.O.**	**Στατιστικό**	**p-value**
Μορφές καρκίνου	SCC	25	6,10	F (3,96) =3,623	**0,016**
	BCC	26	5,94		
	Ακτινική υπερκεράτωση	22	6,07		
	Έλεγχος	27	5,21		
Διάγνωση	Πρόσφατα διαγνωσθέντες καρκίνου δέρματος	22	5,79	F (3,96) =4,614	**0,005**
	Χρόνιοι καρκίνοι δέρματος	29	6,20		
	Πρόσφατα διαγνωσθείσα ηλιοπροκαλούμενη βλάβη	23	5,11		
		26	6,04		

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

	Χρόνια ηλιοπροκαλούμενη βλάβη				
Παλιές βλάβες	Όχι Ναι	53 19	5,99 6,17	t (22,98) = -0,446	0,660
Κατηγορία/Βιταμίνη D	Καρκινοπαθής/Έλλειψη Καρκινοπαθής/Ανεπάρκεια Καρκινοπαθής/Επάρκεια Μη καρκινοπαθής/Έλλειψη Μη καρκινοπαθής/Ανεπάρκεια Μη καρκινοπαθής/Επάρκεια	24 16 11 13 19 17	6,42 6,00 5,20 6,35 5,45 5,19	F (5,94) =4,532	**0,001**

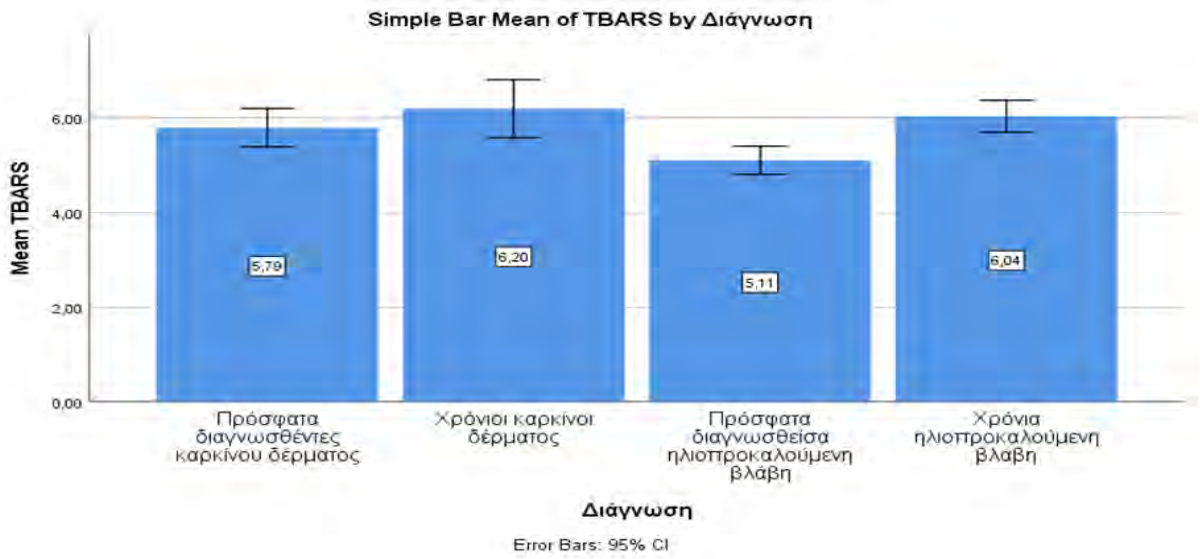
Από τον Πίνακα 8(Γράφημα 23) προκύπτει ότι ο μέσος όρος του δείκτη TBARS της ομάδας ελέγχου (Μ.Ο.=5,21) είναι στατιστικά μικρότερος από τον αντίστοιχο της ομάδας Bcc (Μ.Ο.=5,94 με p=0,019) και ακτινικής υπερκεράτωσης (Μ.Ο.=6,07 με p=0,005).



Γράφημα 23: Error bars, TBARS * Μορφές καρκίνου

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

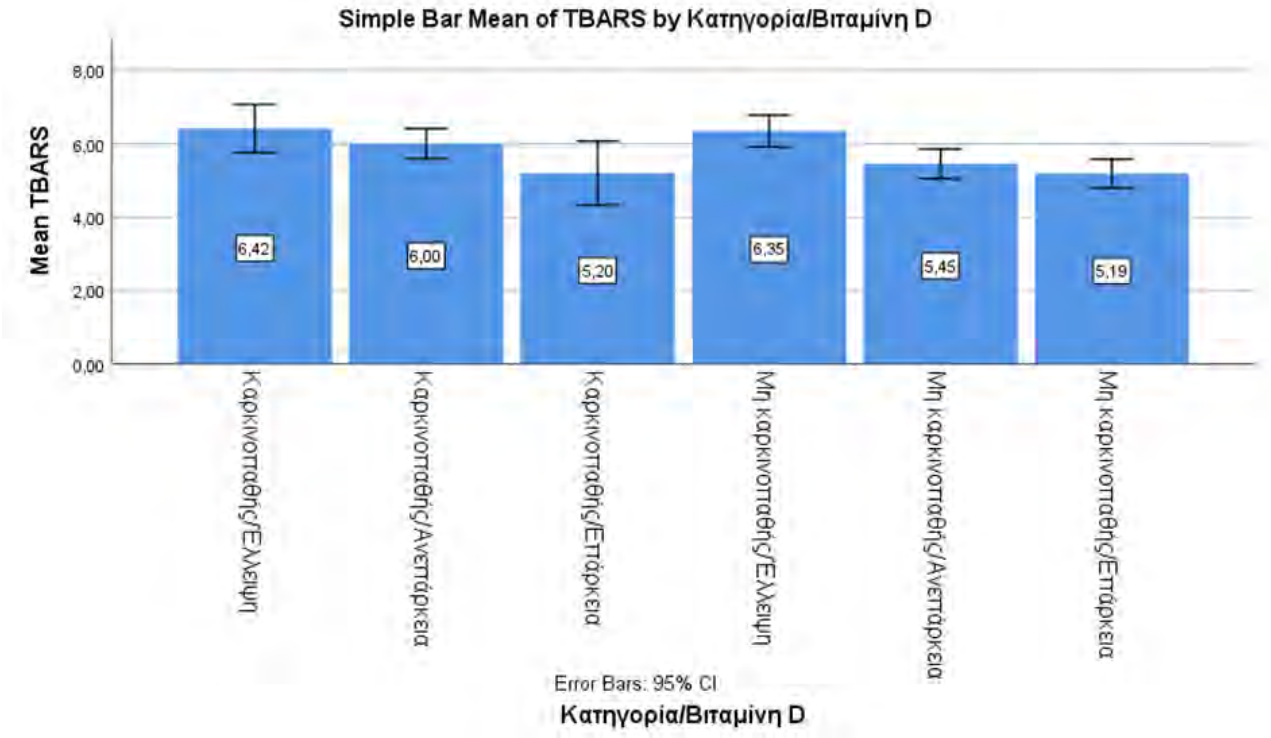
Σύμφωνα με τον Πίνακα 8 (Γράφημα 24), προκύπτει πως ο μέσος όρος του δείκτη TBARS των ατόμων με πρόσφατη διάγνωση ηλιοπροκαλούμενης βλάβης (Μ.Ο.=5,11) είναι στατιστικά μικρότερος από τον αντίστοιχο των ατόμων με χρόνια διάγνωση ηλιοπροκαλούμενης βλάβης (Μ.Ο.=6,04 με p=0,001) και με πρόσφατη (Μ.Ο.=5,79 με p=0,035) και χρόνια διάγνωση καρκίνου (Μ.Ο.=6,20 με p=0,011).



Γράφημα 24: Error bars, TBARS * Διάγνωση

Από τον Πίνακα 8 (Γράφημα 25) προκύπτει ότι ο μέσος όρος του δείκτη TBARS των μη καρκινοπαθών με επάρκεια βιταμίνης D (Μ.Ο.=5,19) είναι στατιστικά μικρότερος από τον αντίστοιχο των καρκινοπαθών με έλλειψη (Μ.Ο.=6,42 με p=0,021) και ανεπάρκεια βιταμίνης D (Μ.Ο.=6,00 με p=0,049) και των μη καρκινοπαθών με έλλειψη βιταμίνης D (Μ.Ο.=6,35 με p=0,002). Επιπλέον, ο μέσος όρος του δείκτη TBARS των μη καρκινοπαθών με ανεπάρκεια βιταμίνης D (Μ.Ο.=5,45) είναι στατιστικά μικρότερος από τον αντίστοιχο των μη καρκινοπαθών με έλλειψη βιταμίνης D (Μ.Ο.=6,35 με p=0,032).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Γράφημα 25: Error bars, TBARS * Κατηγορία/Βιταμίνη D

Συσχετιστικοί παράγοντες CARBS

Σύμφωνα με τον Πίνακα 9 ο δείκτης CARBS εμφάνισε στατιστικά σημαντική εξάρτηση με τις μορφές καρκίνου (F (3,96) =7,843 με p<0,001), την διάγνωση (F (3,96)=6,066 με p=0,001) και την Κατηγορία/Βιταμίνη D (F (5,94) =6,172 με p<0,001).

Πίνακας 9: Συσχετιστικοί παράγοντες CARBS

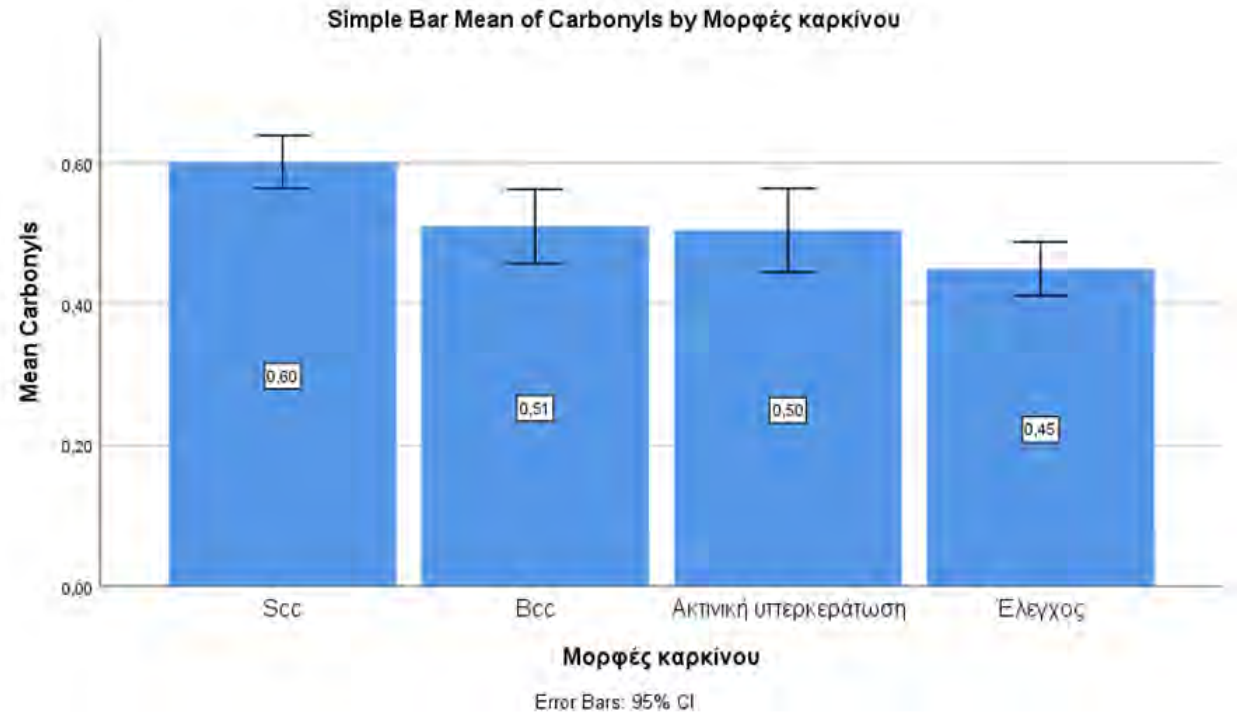
Μεταβλητή	**Κατηγορίες**	**N**	**Μ.Ο.**	**Στατιστικό**	**p-value**
Μορφές καρκίνου	SCC	25	0,60	F (3,96) =7,843	**<0,001**
	BCC	26	0,51		
	Ακτινική υπερκεράτωση	22	0,51		
	Έλεγχος	27	0,45		

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Διάγνωση	Πρόσφατα διαγνωσθέντες καρκίνου δέρματος Χρόνιοι καρκίνοι δέρματος Πρόσφατα διαγνωσθείσα ηλιοπροκαλούμενη βλάβη Χρόνια ηλιοπροκαλούμενη βλάβη	22 29 23 26	0,51 0,59 0,46 0,49	F (3,96) =6,066	**0,001**
Παλιές βλάβες	Όχι Ναι	53 19	0,53 0,57	t (70) = -1,228	0,224
Κατηγορία/Βιταμίνη D	Καρκινοπαθής/Έλλειψη Καρκινοπαθής/Ανεπάρκεια Καρκινοπαθής/Επάρκεια Μη καρκινοπαθής/Έλλειψη Μη καρκινοπαθής/Ανεπάρκεια Μη καρκινοπαθής/Επάρκεια	24 16 11 13 19 17	0,60 0,57 0,44 0,48 0,49 0,45	F (5,94) =6,172	**<0,001**

Από τον Πίνακα 9 (Γράφημα 26), προκύπτει ότι ο μέσος όρος του δείκτη carbonyls των ατόμων με καρκίνο Scc (Μ.Ο.=0,60) είναι στατιστικά μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο των ατόμων με καρκίνο Bcc (Μ.Ο.=0,51 με p=0,005), της ακτινικής υπερκεράτωσης (Μ.Ο.=0,51 με p=0,004) και του ελέγχου (Μ.Ο.=0,45 με p<0,001).

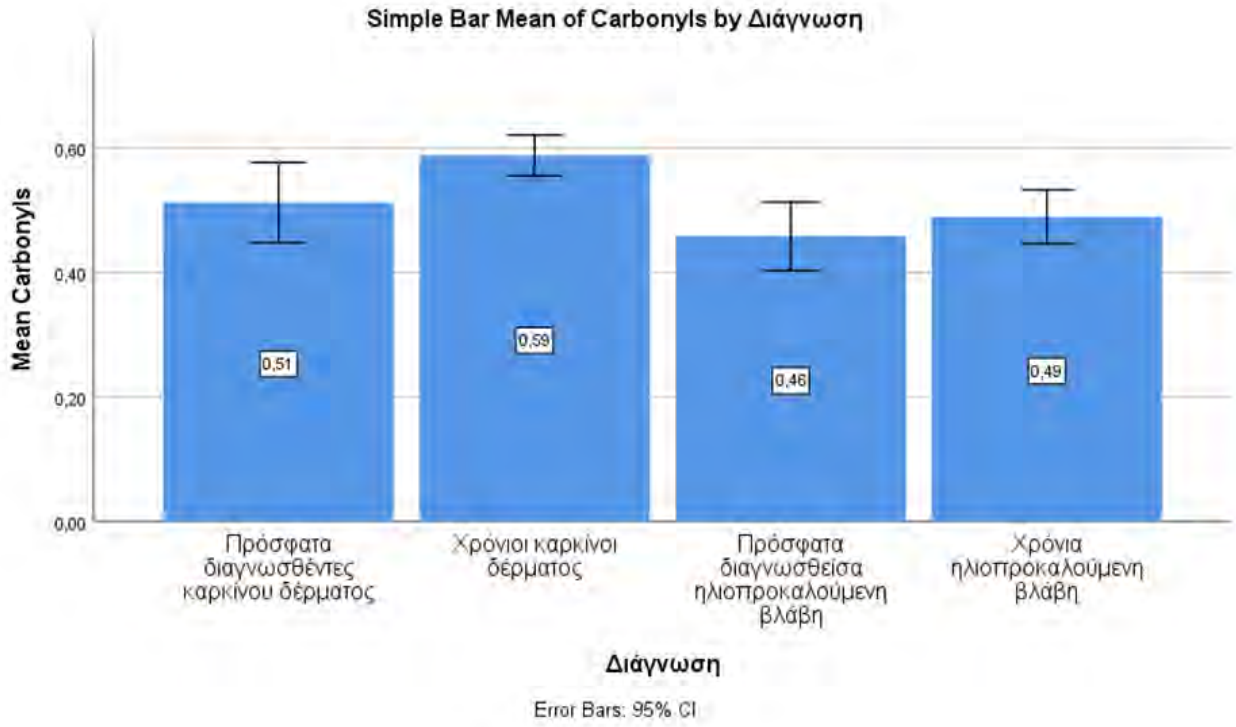
Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Γράφημα 26: Error bars, Carbonyls * Μορφές καρκίνου

Επίσης, από τον Πίνακα 9 (Γράφημα 27), προκύπτει ότι ο μέσος όρος του δείκτη CARBS των ατόμων με χρόνια διάγνωση καρκίνου (Μ.Ο.=0,59) είναι στατιστικά μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο των ατόμων με πρόσφατη (Μ.Ο.=0,46 με p=0,001) και χρόνια ηλιοπροκαλούμενη βλάβη (Μ.Ο.=0,49 με p=0,003).

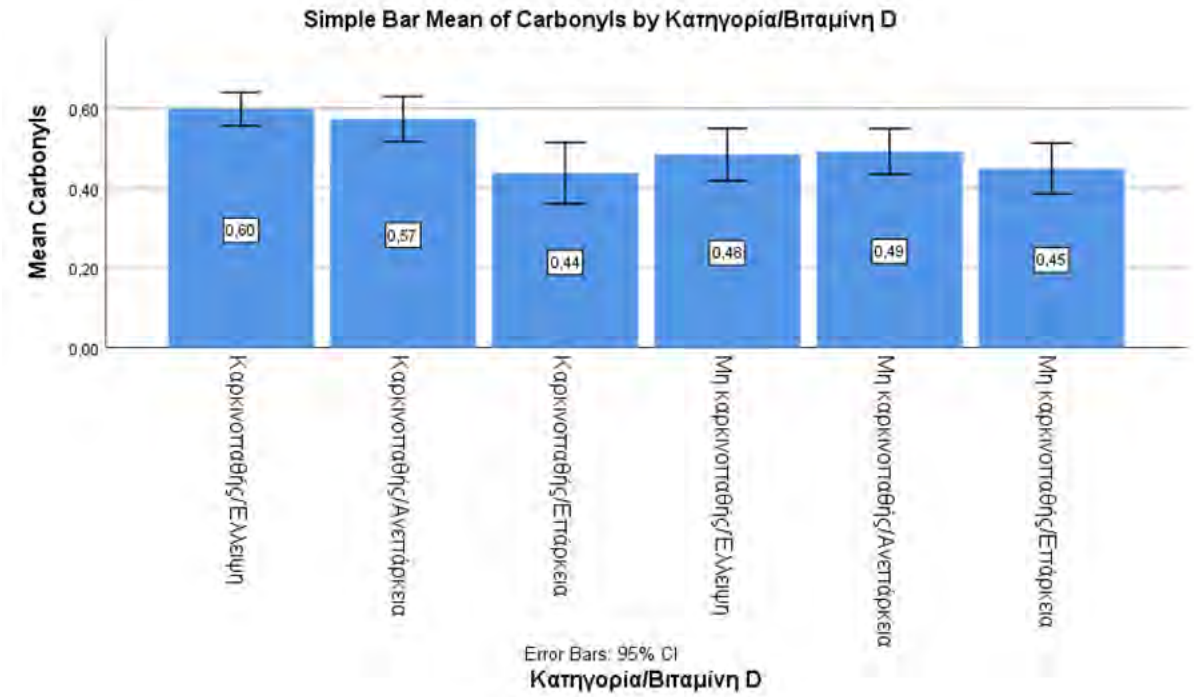
Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Γράφημα 27: Error bars, CARBS* Διάγνωση

Τέλος, από τον Πίνακα 9 (Γράφημα 28), προκύπτει ότι ο μέσος όρος του δείκτη CARBS των καρκινοπαθών με έλλειψη βιταμίνης D είναι στατιστικά μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο των καρκινοπαθών με επάρκεια βιταμίνης D (Μ.Ο.=0,44 με p=0,010) αλλά και των μη καρκινοπαθών με έλλειψη (Μ.Ο.=0,48 με p=0,046), ανεπάρκεια (Μ.Ο.=0,49 με p=0,038) και επάρκεια βιταμίνης D (Μ.Ο.=0,45 με p=0,003). Επιπλέον, ο μέσος όρους του δείκτη CARBS, των καρκινοπαθών με ανεπάρκεια βιταμίνης D (Μ.Ο.=0,57) είναι στατιστικά μεγαλύτερος (p=0,043) από τον αντίστοιχο των μη καρκινοπαθών με επάρκεια βιταμίνης D (Μ.Ο.=0,45).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Γράφημα 28: Error bars, Carbonyls * Κατηγορία/Βιταμίνη D

Συσχετιστικοί παράγοντες TAC

Σύμφωνα με τον Πίνακα 10 ο δείκτης TAC εμφάνισε στατιστικά σημαντική εξάρτηση με τις μορφές καρκίνου (H (3) =8,543 με p=0,036), την διάγνωση (H (3)=10,398 με p=0,015) και την Κατηγορία/Βιταμίνη D (H (5) =13,050 με p=0,023).

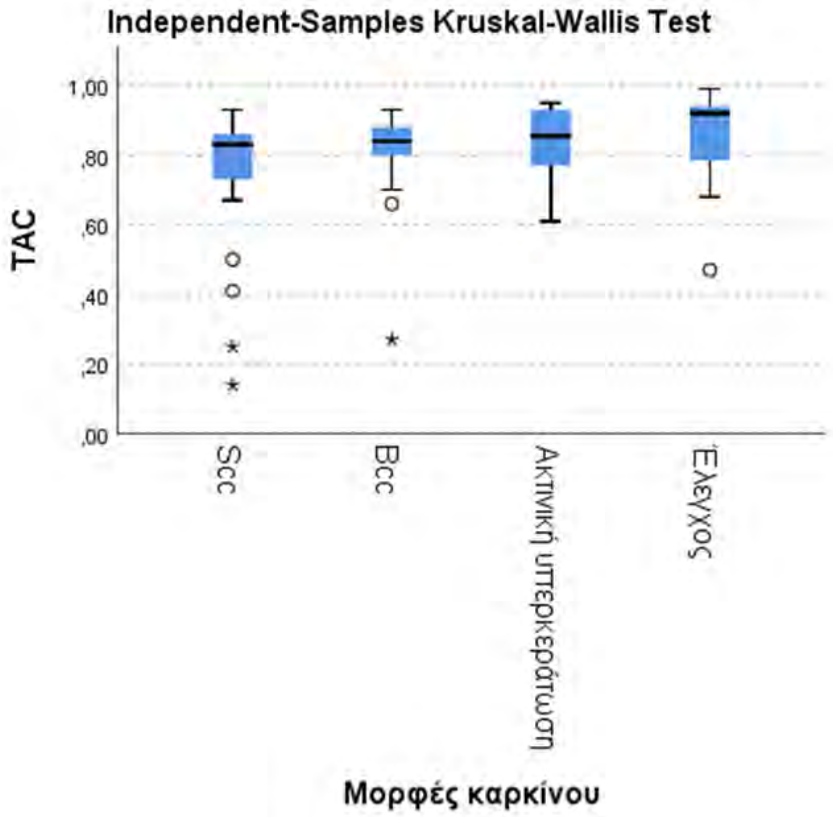
Πίνακας 10: Συσχετιστικοί παράγοντες TAC

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Μεταβλητή	Κατηγορίες	N	Διάμεσος	Στατιστικό	p-value
Μορφές καρκίνου	Scc	25	0,83	H (3) =8,543	**0,036**
	Bcc	26	0,84		
	Ακτινική υπερκεράτωση	22	0,86		
	Έλεγχος	27	0,92		
Διάγνωση	Πρόσφατα διαγνωσθέντες καρκίνου δέρματος	22	0,84	H (3) =10,398	**0,015**
	Χρόνιοι καρκίνοι δέρματος	29	0,84		
	Πρόσφατα διαγνωσθείσα ηλιοπροκαλούμενη βλάβη	23	0,92		
	Χρόνια ηλιοπροκαλούμενη βλάβη	26	0,83		
Παλιές βλάβες	Όχι	53	0,83	U=433	0,367
	Ναι	19	0,84		
Κατηγορία/ Βιταμίνη D	Καρκινοπαθής/Έλλειψη	24	0,84	H (5) =13,050	**0,023**
	Καρκινοπαθής/Ανεπάρκεια	16	0,84		
	Καρκινοπαθής/Επάρκεια	11	0,79		
	Μη καρκινοπαθής/Έλλειψη	13	0,77		
	Μη καρκινοπαθής/Ανεπάρκεια	19	0,91		
	Μη καρκινοπαθής/Επάρκεια	17	0,92		

Από τον Πίνακα 10 (Γράφημα 29) προκύπτει ότι η διάμεση τιμή του δείκτη TAC της ομάδας ελέγχου (0,92) είναι στατιστικά μεγαλύτερη από την αντίστοιχη της ομάδας Scc (0,83 με p=0,007) και Bcc (0,84 με p=0,037).

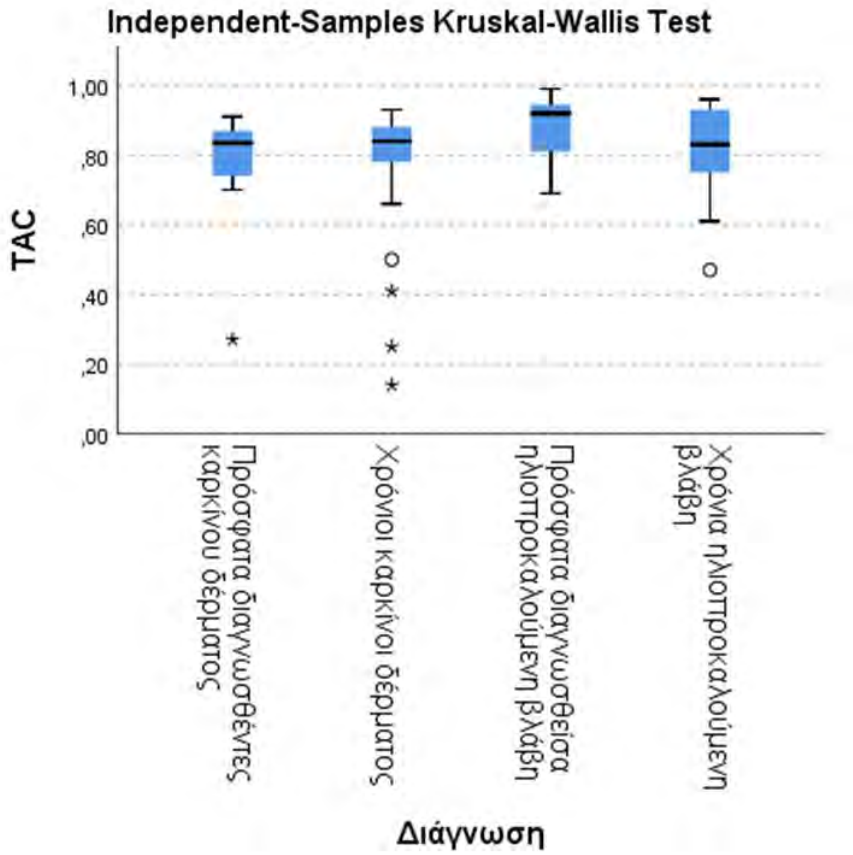
Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Γράφημα 29: Boxplots, TAC * Μορφές καρκίνου

Από τον Πίνακα 10 (Γράφημα 30), προκύπτει ότι η διάμεση τιμή του δείκτη TAC των ατόμων με πρόσφατη διάγνωση ηλιοπροκαλούμενης βλάβης (0,92) είναι στατιστικά μεγαλύτερη από την αντίστοιχη των ατόμων με πρόσφατη (0,84 με p=0,008) και χρόνια διάγνωση καρκίνου (0,84 με p=0,003).

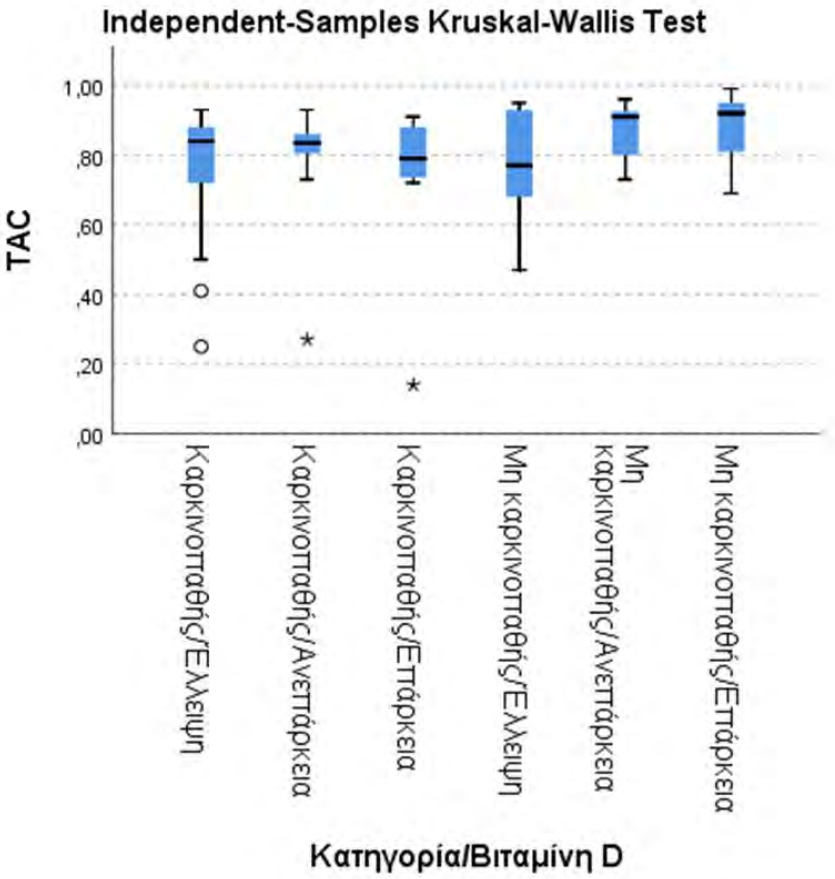
Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Γράφημα 30: Boxplots, TAC * Διάγνωση

Τέλος, από τον Πίνακα 10 (Γράφημα 31), προκύπτει ότι η διάμεση τιμή του δείκτη TAC των μη καρκινοπαθών με επάρκεια βιταμίνης D (0,92) είναι στατιστικά μεγαλύτερη από την αντίστοιχη των καρκινοπαθών με έλλειψη (0,84 με p=0,009), ανεπάρκεια (0,84 με p=0,034) και επάρκεια βιταμίνης D (0,79 με p=0,014) και από την αντίστοιχη των μη καρκινοπαθών με έλλειψη βιταμίνης D (0,77 με p=0,024). Επιπλέον, η διάμεση τιμή του δείκτη TAC των μη καρκινοπαθών με ανεπάρκεια βιταμίνης D (0,91) είναι στατιστικά μεγαλύτερη από την αντίστοιχη των καρκινοπαθών με έλλειψη (0,84 με p=0,034) και επάρκεια βιταμίνης D (0,79 με p=0,039).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Γράφημα 31: Boxplots, TAC * Κατηγορία/Βιταμίνη D

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

6. Συζήτηση πάνω στα αποτελέσματα της μελέτης και Συμπεράσματα

Στη μελέτη μας, αξιολογήσαμε αναδρομικά τα επίπεδα βιταμίνης D με τη μορφή 25-(OH) D3 σε ασθενείς με καρκίνο του δέρματος, σε ασθενείς με προκαρκινικές δερματικές βλάβες όπως η ακτινική υπερκεράτωση και σε υγιή άτομα, και επίσης στοχεύαμε στη διερεύνηση της αλληλεπίδρασης της βιταμίνης D και παραμέτρους οξειδωτικού στρες όπως η GSH και η δραστηριότητα CAT στα ερυθροκύτταρα, τα επίπεδα TBARS τα επίπεδα CARBS και τα επίπεδα TAC στο πλάσμα σε αυτούς τους ασθενείς. Στην έρευνα συμμετείχαν 100 συμμετέχοντες, η πλειοψηφία των οποίων ήταν άνδρες με φυσιολογικό ΔΜΣ. Το δείγμα κατανεμήθηκε σχεδόν εξίσου μεταξύ καρκινοπαθών και μη καρκινοπαθών. Το δείγμα ασθενούς χωρίς καρκίνο χωρίστηκε σε ακτινική κεράτωση και σε μια ομάδα ελέγχου που διαγνώστηκε με πρόσφατες ή χρόνιες δερματικές βλάβες που σχετίζονται με την έκθεση στον ήλιο, όπως φακίδες, ηλιακές φακές ή εφελίδες. Στις μισές περιπτώσεις το σημείο της βλάβης ήταν στο πρόσωπο, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις δεν παρατηρήθηκε προηγούμενη καρκινική βλάβη. Ο τύπος II ήταν ο πιο κοινός τύπος Fitzpatrick, που σημαίνει ότι οι ασθενείς μας σύμφωνα με την αντίστοιχη ταξινόμηση ήταν επιρρεπείς σε εύκολα εγκαύματα και μαύρισμα μόνο ήπια, λόγω της λιγότερης ποσότητας μελανίνης που προστατεύει το δέρμα από τις βλαβερές συνέπειες της UVR [58]. Επομένως, τα ευρήματά μας ακολουθούν τον γενικό κανόνα ότι ο κίνδυνος καρκίνου του δέρματος ή γενικά δερματικής βλάβης που σχετίζεται με τον ήλιο είναι υψηλότερος για άτομα με ανοιχτόχρωμο και ευαίσθητο στον ήλιο δέρμα όπως δέρμα τύπου I ή II [58], ενώ ο ελληνικός πληθυσμός, ως μεσογειακός πληθυσμός, αποτελείται κυρίως από τύπους δέρματος III και IV. Όσον αφορά την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, είναι καλά τεκμηριωμένο ότι το SCC σχετίζεται κυρίως με τη σωρευτική έκθεση στον ήλιο κατά τη διάρκεια της ζωής του, ενώ η διαλείπουσα και έντονη έκθεση στον ήλιο σχετίζεται περισσότερο με τον κίνδυνο για BCC [59-61]. Αυτός είναι ο λόγος που η πλειονότητα των ασθενών μας με SCC (20/25) έχουν ιστορικό υπαίθριας απασχόλησης όπως αγρότης ή οικοδόμος, και οικοδόμος και είναι χρόνιος καρκίνος του δέρματος με παραμελημένες καρκινικές βλάβες.

Το μέσο επίπεδο βιταμίνης D των ασθενών μας ήταν 24,43 ng/mL, με τους περισσότερους να έχουν ελλιπή ή ανεπαρκή επίπεδα (37% των ασθενών μας εμφάνισαν

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

έλλειψη, 35% ανεπάρκεια και 28% επάρκεια). Αυτά τα ευρήματα συνάδουν με τη μελέτη των Xyda et al.[62] οι οποίοι με βάση δημογραφικές πληροφορίες μεγάλου δείγματος του ελληνικού πληθυσμού κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο επιπολασμός της ανεπάρκειας βιταμίνης D (επίπεδα < 30 ng/mL) στο ελληνικό δείγμα ήταν 33 %, ενώ το 40% των Ελλήνων είχε έλλειψη βιταμίνης D (επίπεδα < 20 ng/mL). Σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση που επικεντρώθηκε στα επίπεδα βιταμίνης D σε άτομα – κάτοικους σε ηλιόλουστες χώρες αποκάλυψαν υψηλό επιπολασμό των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D στη Νότια Ευρώπη και τις περιοχές της Ανατολικής Μεσογείου, παρά την άφθονη ηλιοφάνεια [63]. Παρά τις προτεινόμενες στρατηγικές για την αντιμετώπιση της ανεπάρκειας με εμπλουτισμό βιταμινών των τροφίμων ή/και με συμπληρώματα βιταμίνης D, δεν υπάρχει ακόμη σαφής ερμηνεία αυτού του παραδόξου «χαμένης «χαμένης ηλιοφάνειας».

Η ομάδα ελέγχου των μη καρκινοπαθών είχε υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D σε σύγκριση με τους καρκινοπαθείς. Αξίζει να αναφερθεί το γεγονός ότι οι ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D και SCC ως χρόνιες βλάβες θα μπορούσαν να φτάσουν σε πολύ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης σε σύγκριση με τις άλλες κατηγορίες. Όσον αφορά τη σχέση μεταξύ του καρκίνου του δέρματος και της βιταμίνης D που παρουσιάζεται στη βιβλιογραφία, τα ευρήματα είναι συγκεχυμένα. Οι Mahamat-Saleh et al. [64] στη μετα-ανάλυσή τους, προτείνουν ότι τα υψηλά επίπεδα 25 (OH)D συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο μελανώματος και μη μελανοκυτταρικών καρκινωμάτων, επισημαίνοντας ότι η υπερβολική έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία είναι ένας σημαντικός συγχυτικός παράγοντας, καθώς οι εξωτερικές πηγές βιταμίνης D δεν αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο του δέρματος. Ως εκ τούτου, δεν έχει αποδειχθεί σαφής συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του δέρματος.

Τα αποτελέσματά μας συνάδουν με τις μελέτες που βρήκαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σε ασθενείς με μη μελανοκυτταρικό καρκίνο του δέρματος(NMSC). Στη μελέτη των Tange et al. υψηλότερα επίπεδα 25(OH)D στον ορό συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο NMSC σε ηλικιωμένους Καυκάσιους άνδρες [65]. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα άτομα με 25(OH)D >32 ng/ml φάνηκε να έχουν 40% χαμηλότερο κίνδυνο για NMSC και η αύξηση των επιπέδων 25(OH)D μπορεί να είναι προστατευτική έναντι

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

του NMSC. Μια άλλη μελέτη σε ασθενείς με BCC από την Πολωνία, αξιολόγησε τους πολυμορφισμούς VDR και έδειξε ότι τα επίπεδα βιταμίνης D ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση με τους μάρτυρες, ενώ οι ασθενείς με BCC είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D σε ποσοστό 35,4%, σε σύγκριση με 10,9% των μαρτύρων [66]. Τριάντα έξι τοις εκατό των ασθενών μας με BCC είχαν επίσης έλλειψη βιταμίνης D, δείχνοντας παρόμοιο ποσοστό με την προαναφερθείσα μελέτη. Μια μελέτη σε άτομα της Ρουμανίας με στόχο να χαρακτηρίσει τη συμπεριφορά που σχετίζεται με τον ήλιο και την κατάσταση της βιταμίνης D σε 52 ασθενείς με BCC και 59 μάρτυρες αποκάλυψε επίσης χαμηλότερα από τα αναμενόμενα επίπεδα βιταμίνης D [66]. Μια πιθανή εξήγηση για τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σε αυτή την κατηγορία ασθενών θα μπορούσε να είναι ότι τα άτομα με NMSC μπορεί να εμφανίζουν συμπεριφορές αποφυγής του ήλιου (εφαρμογή αντηλιακής κρέμας, ολική κάλυψη του σώματος με ρούχα, αποφυγή εξωτερικών δραστηριοτήτων και φόβο να εκτεθούν στον ήλιο για να αποφύγουν ανάπτυξη διάνοιξη άλλης καρκινικής βλάβης του δέρματος βλάβη [66]. Προχωρώντας, η μελέτη μας ανέφερε ότι τα άτομα με πρόσφατα διαγνωσθείσες δερματικές βλάβες εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D, ενώ οι ασθενείς με χρόνια διάγνωση είτε καρκίνου είτε μη καρκινικής δερματικής βλάβης εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα. Αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο με τη μελέτη των Soares et al. [67], η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο NMSC είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ορού 25(OH)D σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Ωστόσο, η πλειονότητα των ασθενών με NMSC που μελετήθηκαν είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D [70]. Αυτό το εύρημα θα μπορούσε ενδεχομένως να εξηγηθεί λόγω της συνεχούς έκθεσης στο ηλιακό φως μέχρι την ανακάλυψη της βλάβης και λόγω του ότι ο χρόνος ημιζωής της 25(OH)D είναι περίπου 2-3 εβδομάδες.

Όσον αφορά τη συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και των παραμέτρων του οξειδωτικού στρες, βρήκαμε ότι οι συμμετέχοντες με υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D, εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα GSH, δραστηριότητα CAT, TAC και χαμηλότερα επίπεδα TBARS και καρβονυλίων. Η θετική συσχέτιση της GSH και της βιταμίνης D εξετάστηκε επίσης από τους Jain et al., οι οποίοι έδειξαν ότι η GSH ρυθμίζει θετικά τη βιοδιαθεσιμότητα του 25(OH)D μέσω της διέγερσης των γονιδίων που ρυθμίζουν τη βιταμίνη D [68]. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα βιταμίνης D μετά από συμπλήρωση βιταμίνης D, φάνηκε επίσης ότι μειώνουν τα επίπεδα TBARS και CARBS και ρυθμίζουν

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

προς τα πάνω τη δραστηριότητα της καταλάσης επιδεικνύοντας ενισχυμένους αντιοξειδωτικούς αμυντικούς μηχανισμούς[69]. Οι κανονικές συγκεντρώσεις τόσο της 25(OH)D όσο και της δραστικής μορφής 1,25$(OH)_2$D στον ορό είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της φυσιολογικής κυτταρικής λειτουργίας, όπως οι ενζυμικές αντιδράσεις, οι μιτοχονδριακές δραστηριότητες και η σωστή λειτουργία του συστήματος δεύτερου αγγελιοφόρου. λειτουργία [69].

Στη μελέτη μας, τα μέσα επίπεδα GSH, δραστηρικότητας CAT, TBARS, CARBS και TAC ήταν 4,87 μmol/g Hb, 200,39 U/mg Hb, 5,82 μmol/L, 0,52 nmol/mg πρωτεΐνης και 0,81 mmol DPPH/L αντίστοιχα. Στην αξιολόγηση του οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και διαβήτη τύπου 2, οι Spanidis et al. [70] χρησιμοποίησαν τις ίδιες μεθόδους για τον υπολογισμό των επιπέδων των ενδογενών δεικτών οξειδωτικού στρες και βρήκαν παρόμοιο εύρος και μέσο όρο αυτών των δεικτών με τη μελέτη μας. Και στις δύο μελέτες, τα επίπεδα GSH διέφεραν μεταξύ ασθενών με διαφορετικό μεταβολικό υπόβαθρο [70] και σε ασθενείς με διαφορετικό προφίλ βιταμίνης D, όπως προτείνεται επίσης από τη μελέτη μας. Τα επίπεδα TAC στο πλάσμα ήταν χαμηλότερα σε ασθενείς με καρκίνο σε σχέση με τους αντίστοιχους των μαρτύρων, ωστόσο αυτή η ένδειξη χρησιμοποιείται κυρίως για την αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας ορισμένων τροφίμων [71]. Τα TBARS αντανακλούν την υπεροξείδωση των λιπιδίων ενώ οι CARBS είναι δείκτης οξείδωσης πρωτεϊνών. Ως αποτέλεσμα, η διαταραγμένη ομοιόσταση οξειδωτικού στρες μπορεί να προκαλέσει παραγωγή TBARS και CARBS εξηγώντας τα υψηλότερα επίπεδα αυτών των δύο δεικτών που ανιχνεύονται σε ασθενείς με καρκίνο.

Οι ασθενείς με NMSC με διάγνωση SCC παρουσίασαν χαμηλότερες τιμές δραστικότητας CAT σε σύγκριση με μη καρκινοπαθείς, με τις χαμηλότερες τιμές να εμφανίζονται σε ασθενείς με χρόνια διάγνωση καρκίνου και σε ασθενείς με καρκίνο και έλλειψη βιταμίνης D, υποδηλώνοντας υψηλότερη οξειδωτική βλάβη σε αυτή τη κατηγορία ασθενών. Με βάση τη σύγκριση μεταξύ GSH και CAT πλάσματος σε ασθενείς με BCC και μάρτυρες, οι Chaisiriwong et al.[72] βρήκαν μειωμένη οξειδωτική άμυνα με μειωμένες δραστικότητες στη καταλάση και στη υπεροξειδάση γλουταθειόνης στο πλάσμα καθώς και αύξηση σε έναν συστηματικό δείκτη οξειδοαναγωγής (7,8-διυδρο-8-οξο-2'-δεοξυγουανοσίνη στα ούρα (8-oxo-dGuo)) στην ομάδα με βασικοοκυτταρικό καρκίνο.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Ομοίως, η οξεία έκθεση του δέρματος ποντικών σε ακτινοβολία UVA και UVB αποδείχθηκε επίσης ότι επηρεάζει δείκτες οξειδωτικής βλάβης και αντιοξειδωτική άμυνα σε μη δερματικούς ιστούς, όπως τα ερυθροκύτταρα [73].

Όσον αφορά τους δείκτες οξειδωτικού στρες στο πλάσμα, εμφανίστηκαν χαμηλότερα επίπεδα TBARS στην ομάδα ελέγχου σε σύγκριση με την ομάδα της ακτινικής υπερκεράτωσης και επίσης σε σύγκριση με ασθενείς με καρκίνο που διαγνώστηκαν με BCC. Οι χαμηλότερες τιμές παρατηρήθηκαν σε μη καρκινοπαθείς (μάρτυρας ή ακτινική υπερκεράτωση) με πρόσφατα διαγνωσθείσα βλάβη από τον ήλιο και με επάρκεια βιταμίνης D. Όσον αφορά το δείκτη CARBS, υψηλότερα επίπεδα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με καρκίνο SCC. Οι ασθενείς με χρόνια διάγνωση καρκίνου εμφάνισαν υψηλότερες τιμές σε σύγκριση με ασθενείς με πρόσφατη ή χρόνια δερματική βλάβη από τον ήλιο (μάρτυρες ή ακτινική υπερκεράτωση). Οι ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D και καρκίνο εμφάνισαν υψηλότερες τιμές CARBS σε σύγκριση με ασθενείς με επαρκή βιταμίνη D και επίσης υψηλότερα επίπεδα TAC παρατηρήθηκαν στην ομάδα μαρτύρων και σε ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσθείσα βλάβη από τον ήλιο σε σύγκριση με τους ασθενείς με καρκίνο NMSC.

Οι ασθενείς με NMSC με έλλειψη βιταμίνης D παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα δραστηριότητας CAT σε ερυθροκύτταρα και είχαν τις υψηλότερες τιμές CARBS, ενώ οι ασθενείς ελέγχου με επάρκεια βιταμίνης D παρουσίασαν τις χαμηλότερες τιμές TBARS. Η συσχέτιση μεταξύ ορισμένων από τους μετρούμενους δείκτες οξειδοαναγωγής και την κατάσταση της βιταμίνης D έχει επίσης διερευνηθεί για άλλες καταστάσεις στη βιβλιογραφία. Για παράδειγμα, τα χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D συσχετίστηκαν με το οξειδωτικό στρες στους ασθενείς του Behcet, όπως ανιχνεύθηκε από την αύξηση του MDA και του NO καθώς και με μειωμένη δραστηριότητα GSH, CAT και TAC [74]. Μια παρόμοια συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και των συνθηκών οξειδωτικού στρες βρέθηκε στους ασθενείς μας με NMSC.

Εάν υπάρχει εξάρτηση μεταξύ της ανεπάρκειας βιταμίνης D και του οξειδωτικού στρες σε αυτούς τους ασθενείς, μπορεί να ερμηνευθεί με δύο τρόπους: α) εάν αρχικά υπάρχει ανεπάρκεια βιταμίνης D, τότε λόγω έλλειψης ενός αντιοξειδωτικού, εμφανίζεται οξειδωτικό στρες. αυτή η εξήγηση φαίνεται να μην είναι εύλογη, ωστόσο, καθώς τα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

ελλείμματα του οξειδωτικού στρες μπορούν να εξισορροπηθούν από τους πολλούς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς που ελέγχουν την ομοιόσταση και τη λειτουργία των κυττάρων, και β) εάν υπάρχουν πρώτα συνθήκες οξειδωτικού στρες, η βιταμίνη D παράγεται από το δέρμα κατά την έκθεση στο ηλιακό φως σε μια προσπάθεια να εξισορροπηθεί το οξειδωτικό στρες ως αντιοξειδωτικό, και στη συνέχεια καταναλώνεται, έτσι ώστε τα άτομα να παρουσιάζουν ανεπάρκεια βιταμίνης D. Τα προαναφερθέντα αποτελέσματα ενθαρρύνουν ιδιαίτερα την χρήση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D ή των αντιοξειδωτικών στρατηγικών ή του συνδυασμού τους σε ασθενείς με NMSC.

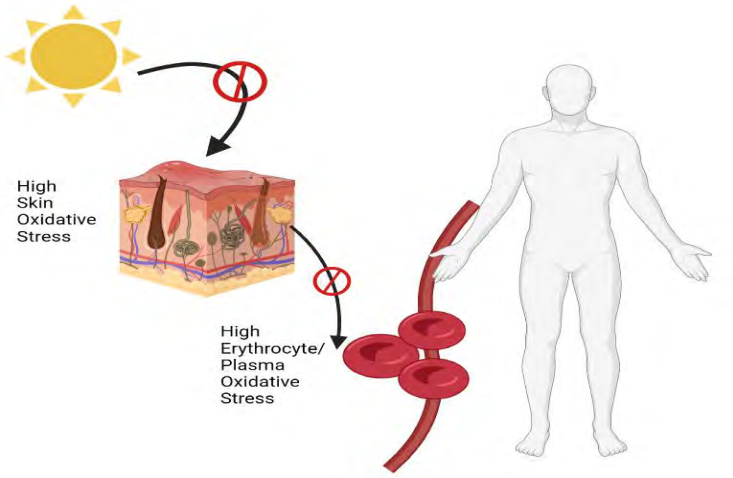
Η πολύπλοκη σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και του καρκίνου του δέρματος είναι ένα ευρέως αναγνωρισμένο ζήτημα με πολλά αναπάντητα ερωτήματα που απαιτεί μια καλύτερη προσέγγιση, πιθανώς εμπλέκοντας μια τρίτη παράμετρο όπως το οξειδωτικό στρες. Σε αυτό το σημείο, πρέπει να αναφέρουμε τους περιορισμούς της μελέτης μας. Πρώτον, περιγράφοντας τη σχέση μεταξύ της ανεπάρκειας βιταμίνης D και της αντιοξειδωτικής κατάστασης, δεν λάβαμε υπόψη τη συμπεριφορά του τρόπου ζωής, τις διατροφικές συνήθειες, τη σωματική δραστηριότητα και την επίδραση της ιατρικής θεραπείας, παράγοντες που επηρεάζουν την κατάσταση του οξειδωτικού στρες των ατόμων. Δεύτερον, όσον αφορά τους καρκινοπαθείς και μη καρκινοπαθείς, δεν αξιολογήσαμε τη δραστηριότητα της νόσου και τη σοβαρότητα των βλαβών. Τέλος, το μικρό μέγεθος δείγματος αντιπροσωπεύει έναν άλλο παράγοντα που μπορεί να μειώσει την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων μας.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

7 Κλινικές επεκτάσεις των αποτελεσμάτων της μελέτης

Προβληματισμοί

Με βάση τα αποτελέσματα μας, η ανάλυση των συσχετίσεων για τους βασικούς δείκτες της έρευνας ανέδειξε ότι συμμετέχοντες- μάρτυρες , εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα δείκτη ανηγμένης γλουταθειόνης (GSH), δραστικότητα καταλάσης, ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (TAC) και χαμηλότερα επίπεδα TBARS (δείκτης οξείδωσης λιπιδίων) και CARBS (δείκτης οξείδωσης πρωτεϊνών) σε σχέση με τους καρκινοπαθείς, άρα και λιγότερα επίπεδα συστηματικού οξειδωτικού στρες καθώς πρόκειται για δείκτες στα ερυθροκύτταρα και στο πλάσμα. Επίσης η βιταμίνη D εμφάνισε θετική συσχέτιση με τους δείκτες ανηγμένης γλουταθειόνης (GSH), δραστικότητα καταλάσης και ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (TAC) καθώς και αρνητική συσχέτηση με TBARS και CARBS για όλους τους συμμετέχοντες. Τέλος, οι καρκινοπαθείς με τα χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D εμφάνισαν τα υψηλότερα επίπεδα συστηματικού οξειδωτικού στρες.

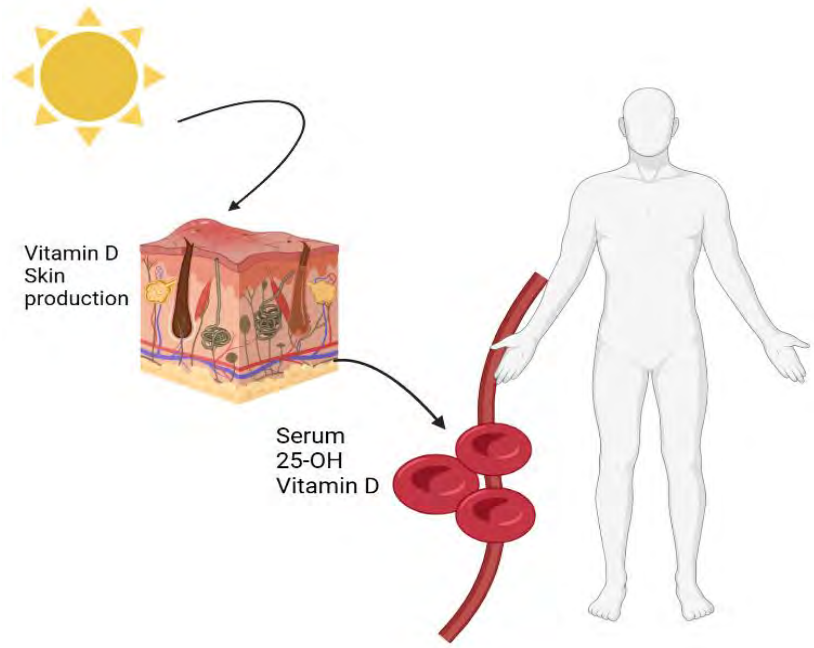


Εικόνα 12 που δείχνει τα δυο σημεία που αυξάνεται το οξειδωτικό στρες στη πορεία για καρκινογένεση δέρματος (δέρμα και ερυθροκύτταρα) και που πρέπει να στοχεύει η θεραπεία εναντίον του οξειδωτικού στρες σε καρκινοπαθείς με NMSC(από Biorender).

Στο δέρμα η υπέρμετρη ηλιακή ακτινοβολία μέσω του μηχανισμού αύξησης του οξειδωτικού στρες στο δερματικό ιστό οδηγεί στην ανάπτυξη του δερματικού καρκίνου ενώ τα κατεστραμμένα κύτταρα και τα τροποποιημένα μόρια μετακινούνται στη κυκλοφορία και επηρεάζουν και το οξειδωτικό στρες των ερυθροκυττάρων και γενικότερα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

συμβάλλουν στη κατά μέρους αύξηση του συστηματικού οξειδωτικού στρες. Αν ο οργανισμός δεν μπορεί να αμυνθεί αυτής της πρόκλησης που τείνει να αυξήσει τις συνθήκες του οξειδωτικού στρες πχ. λόγω διαταραχών σε ενζυματικούς ή μη ενζυματικούς μηχανισμούς που προκύπτουν από την ηλικία , τότε αυτή η αύξηση δεν αντιρροπείται και οδηγεί σε αύξηση του συστηματικού οξειδωτικού στρες.



Εικόνα 13 που δείχνει την άλλη και ευεργετική όψη της ηλιοέκθεσης που οδηγεί σε παραγωγή ανενεργούς βιταμίνης D και μετά από ορισμένες ενζυμικές διεργασίες τη παραγωγή της βιταμίνης D στη μορφή της 25(OH) D (κυρίαρχα κυκλοφορούσα μορφή της βιταμίνης D) η οποία θα ενεργοποιηθεί περαιτέρω σε 1,25 $(OH)_2$ D3 για να επιτελέσει ανοσορυθμιστικές, αντιοξειδωτικές και αντικαρκινικές δράσεις. Επομένως σε αυτό το μονοπάτι, σε αντίθεση με το προηγούμενο που αναλύθηκε δεν πρέπει να εμποδιστεί αλλά να ενισχυθεί(από Biorender).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Προτεινόμενες αντιοξειδωτικές στρατηγικές στους ασθενείς με μη μελανοκυτταρικό καρκίνο δέρματος (NMSC) - στόχος το οξειδωτικό στρες στο δέρμα

Σε αναζήτηση στο Pubmed συνδυασμού των όρων (topical antioxidant) AND (non melanoma skin cancer) προκύπτουν 19 αποτελέσματα, με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα 11 και με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα 21 αποτελέσματα ενώ η αντίστοιχη αναζήτηση με την ακτινική υπερκεράτωση απέδωσε 16 αποτελέσματα. Από αυτές τις αναζητήσεις προέκυψαν τα αντίστοιχα:

Τοπικά αντιοξειδωτικά

Τα καροτενοειδή είναι μια κατηγορία περισσότερων από 750 φυσικών χρωστικών που συντίθενται από φυτά, φύκια και φωτοσυνθετικά βακτήρια και έχουν δείξει αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις ή αντικαρκινογόνες ιδιότητες σε διαφορετικά μοντέλα φλεγμονής του δέρματος. Τα καροτενοειδή, ως φυσικά αντιοξειδωτικά που προστατεύουν τα κυτταρικά λιπίδια, τις πρωτεΐνες και το DNA από την επίθεση από ελεύθερες ρίζες, διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη διατήρηση της ανθρώπινης υγείας, συμπεριλαμβανομένης της υγείας του δέρματος. Η αντιοξειδωτική δύναμη των καροτενοειδών συνδέεται με τον μεγάλο αριθμό συζευγμένων διπλών δεσμών στη δομή τους και τη λιποφιλικότητά τους. Τα καροτενοειδή όπως το λυκοπένιο, το α-, β- και γ-καροτένιο, η β-κρυπτοξανθίνη, η λουτεΐνη και η ζεαξανθίνη βρίσκονται στην επιδερμίδα, το χόριο και το υποδόριο λίπος[75].

Η φουκοξανθίνη είναι ένα πορτοκαλί καροτενοειδές που υπάρχει στα καφέ φύκια και τα μικροφύκια. Η φουκοξανθίνη οδηγεί μέσω του μονοπατιού του πυρηνικού παράγοντα 2 (Nrf2) σε αύξηση της γλουταθειόνη (GSH) στα κερατινοκύτταρα . Επιπλέον, αυτό το καροτενοειδές μειώνει το σχηματισμό ρυτίδων και την επιδερμική υπερτροφία στα ποντίκια και καταστέλλει τη μελανογένεση και τη σύνθεση προσταγλανδινών . Επιπλέον, η φουκοξανθίνη έχει προταθεί ως φωτοπροστατευτική ένωση διεγείροντας την αποκατάσταση του δερματικού φραγμού σε ηλιακά εγκαύματα που προκαλούνται από την UVA. Μελέτη αξιολόγησε τις επιδράσεις μιας κρέμας που περιέχει φουκοξανθίνη στην επιδερμική υπερπλασία σε ποντίκια και ανέδειξε πως προκαλεί βελτίωση της βλάβης [76].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Η σιλυμαρίνη, είναι ένα φλαβονοειδές με σημαντικές ιδιότητες για τον οργανισμό όπως αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδης και ιντιικη δράση και υπάρχει σε αφθονία στο γαιδουράγκαθο. Η φλαβονοειδής ουσία σιλυμαρίνη, αποτελείται από 3 στοιχεία, τη σιλιβινίνη, τη σιλικριστίνη και τη σιλιδιανίνη. Η σιλυμαρίνη είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό που εξάγεται από το φυτό γαϊδουράγκαθο. Μια μεμονωμένη τοπική εφαρμογή σιλυμαρίνης σε δέρμα ποντικού οδήγησε σε προστασία, έναντι της προκαλούμενης από καρκινογόνο εξάντλησης της δράσης της επιδερμικής υπεροξειδικής δισμουτάσης, καταλάσης και υπεροξειδάσης γλουταθειόνης[77]. Η τοπική εφαρμογή της σιλιβινίνης αμέσως μετά την έκθεση σε UVB προκαλεί ισχυρή προστασία έναντι των κυττάρων της επιδερμίδα μετά από έκθεση UVB, πιθανώς μέσω μιας σημαντικά επιταχυνόμενης επιδιόρθωσης των CPD (διμερή κυκλοβουτάνης πυριμιδίνης), που προκαλούνται από την UVB και παραγωγής IL-12, η οποία επίσης οδηγεί σε απομάκρυνση και ταχεία επιδιόρθωση των CPD [78]. Μελέτη επίσης ανέδειξε ότι η σιλιβινίνη ασκεί την αποτελεσματικότητά της έναντι της επαγόμενης από την UVB καρκινογένεσης του δέρματος με τρόπο που εξαρτάται από το p53[79].

Η λιναλόλη (συχνά με τη μορφή λεβάντας ή στελέχους με φύλλα) έχει χρησιμοποιηθεί στις παραδοσιακές ιατρικές πρακτικές για τις ηρεμιστικές και αντιεπιληπτικές ιδιότητές της. Μελέτη ανέδειξε τις ευεργετικές ιδιοτητές της και στη πρόληψη της φωτοκαρκινογέννεσης. Η τοπική θεραπεία με λιναλοόλη απέτρεψε την οξεία επαγόμενη από την UVB υπερπλασία, το σχηματισμό οιδήματος και την υπεροξείδωση λιπιδίων και τη μείωση των αντιοξειδωτικών στο δέρμα του ποντικού[80]. Τα εκχυλίσματα φύλλων αλόης περιέχουν πολλά ενεργά συστατικά όπως πρωτεΐνες, μέταλλα, υδατάνθρακες και βιταμίνες. Η αλόη βέρα επιδεικνύει αρκετές ευεργετικές ιδιότητες, όπως αντιοξειδωτικές, αντιβακτηριδιακές, αντιφλεγμονώδεις και ρυθμιστικές του ανοσοποιητικού. Η συν χορήγηση αλόης βέρα και κουρκουμίνη για τοπική χορήγηση, οδήγησε σε ενισχυμένη αντιοξειδωτική προστασία [81].

Η ορμόνη της επίφυσης η μελατονίνη αναγνωρίζεται ως το πιο ισχυρό ενδογενές αντιοξειδωτικό. Η μελατονίνη ασκεί τις αντιοξειδωτικές της επιδράσεις ενεργώντας άμεσα ως καθαριστής ριζών και έμμεσα μέσω της ρύθμισης των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Η μελατονίνη όμως έχει μελετηθεί και για τοπική χρήση. Μελέτη επίσης διερεύνησε την

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

αντηλιακή επίδραση της τοπικής θεραπείας μελατονίνης με τρεις διαφορετικές δόσεις(0,5%, 2,5%, 12,5%) έναντι του ερυθήματος που προκαλείται από το φυσικό ηλιακό φως και ανέδειξε πως η εφαρμογή κρέμας μελατονίνης 12,5% προστατεύει από το φυσικό ερύθημα που προκαλείται από την ηλιακή ακτινοβολία[82].

Επίσης έχουν μελετηθεί και αρκετά εκχυλίσματα φυτών για τη πρόληψη καρκινογένεσης δέρματος μέσω καταπολέμησης του οξειδωτικού στρες του δέρματος.

Το αιθανολικό εκχύλισμα των ανθέων του Prunus persica (Ku-35) (50-200 microg/ml) βρέθηκε ότι αναστέλλει την UVB-προκαλούμενη βλάβη του δέρματος. Ο πιθανός μηχανισμός δράσης του Ku-35 μπορεί να είναι μέσω της αντιοξειδωτικής του δράσης χωρίς προ-οξειδωτική δράση. Το Ku-35 μπορεί επίσης να δείξει καθυστέρηση στην ανάπτυξη του όγκου έναντι της επαγόμενης από την UVB καρκινογένεσης του δέρματος. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι το εκχύλισμα Ku-35 μπορεί να είναι χρήσιμο για την προστασία της βλάβης του DNA και της καρκινογένεσης που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία όταν εφαρμόζεται τοπικά[83].

Το “φλεβόδιον το χρυσούν” ή “πολυπόδιον” (Polypodium leucotomos), ένα είδος φτέρης που απαντάται ιδιαίτερα στις τροπικές περιοχές της Κεντρικής Αμερικής. Η φτέρη αυτή περιέχει αντιοξειδωτικά και οι ιθαγενείς των περιοχών τη θεωρούν “πανάκεια” για πολλές παθήσεις. Μελετητές ανέδειξαν πως το συγκεκριμένο φυτό μπορεί να μειώσει τις μεταλλοπρωτεάσες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της καρκινικής βλάβης [84].Άλλα εκχυλίσματα ανθέων όπως φερουλικό οξύ (Angelica sinensis - μορφή τζινσεγκ)[85], ισοφλαβόνες (βρώσιμα φυτά, όπως η γενιστεΐνη από τη σόγια)[86],πολυφαινόλες από πράσινο τσάι [87] μείωσαν το οξειδωτικό στρες στο δέρμα και δύναται να χρησιμοποιηθούν για τοπική εφαρμογή.

Άλλη μελέτη διερεύνησε την προστατευτική δράση των εκχυλισμάτων Calluna vulgaris (Cv) και σπόρων κόκκινου σταφυλιού (Vitis vinifera L, ποικιλία Burgund Mare) (BM) in vivo στις καρκινογεννετικές επιδράσεις που προκαλούνται από την UVB στο δέρμα ποντικών SKH-1. Είκοσι ώρες μετά την ακτινοβόληση το εκχύλισμα BM ανέστειλε τα κύτταρα ηλιακού εγκαύματος που προκαλούνται από την UVB και τον σχηματισμό CPDs . Η προεπεξεργασία με εκχυλίσματα Cv και BM είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μειωμένα επίπεδα IL-6 και TNF-α σε σύγκριση με μόνο UVB[88].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Σε άλλη μελέτη που περιλάμβανε εκχυλισμα από φρούτα, το bartogenic acid (BA), ένα συστατικό των φρούτων Barringtonia (φρούτο στην Ινδία),αξιολόγησε την ιδιότητα της κυτταροτοξικότητας χρησιμοποιώντας την κυτταρική σειρά ανθρώπινου καρκινώματος δέρματος (SCC-13) και τα ανθρώπινα μονοπύρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος (PBMC). Το οξύ του φρούτου αύξησε τις δραστηριότητες του καταλάση και υπεροξειδική δισμουτάση και προκάλεσε αύξηση της περιεκτικότητας σε γλουταθειόνη και ανέστειλε την υπεροξείδωση των λιπιδίων στο δέρμα[89].

Συνεργικότητα με άλλα φάρμακα

Η Ρεσβερατρόλη είναι φυσική ουσία που βρίσκεται κυρίως σε υψηλές συγκεντρώσεις στον φλοιό των σταφυλιών και ιδιαίτερα των κόκκινων σταφυλιών, στα φύλλα ευκαλύπτου και ελάτου, στους ξηρούς καρπούς, στα φρούτα του δάσους (μούρα και βακκίνια (blueberries, cranberries, bilberries (μύρτιλλα)). Ο συνδυασμός της 5-FU(5-φθορουουρακίλης) και της ρεσβερατρόλης (γνωστό αντιοξειδωτικό) σε λιποσώματα με τεχνικές νανοτεχνολογίας ευνόησε τη συνεργική αντικαρκινική δράση και των δυο ουσιών στα καρκινικά κύτταρα του δέρματος, με δείκτες που αφορούν την απόπτωση, το κύκλο ζωής και της βιωσιμότητας των καρκινικών κυττάρων. Η μελετητές πρότειναν την εφαρμογή του στη θεραπεία καρκινωμάτων εκ πλακώδών κυττάρων, όπως η ακτινική κεράτωση, η νόσος του Bowen και το κερατοακανθωμα[90].

Ο συνδυασμός ιόντων αργύρου - νιμεσουλίδης[91] καθώς και imiquimod και α-τοκοφερόλης [92] έχει επίσης αποδειχτεί πως μειώνει περαιτέρω την εμφάνιση μιας βλάβης.

Μελέτες με αποκατάσταση ενζύμων αντιοξειδωτικού μηχανισμού- Τοπική εφαρμογή

Ένα σύνθετο τοπικό προϊόν (TPF50) που αποτελείται από τρία ενεργά συστατικά, 1) φυσικά αντηλιακά (SPF 50), 2) ένα σύμπλεγμα ενζύμων επιδιόρθωσης DNA σε λιπόσωμα (φωτολυάση, ενδονουκλεάση και γλυκοζυλάση 8-οξογουανίνης [OGG1]), και 3) ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό σύμπλεγμα (καρνοσίνη, αραζίνη, εργοθειονίνη) συγκρίθηκε με απλά αντηλιακά SPF 50 όσο αφορά τη παραγωγή προίοντων οεξιδωτικού στρες όπως CPD (διμερή κυκλοβουτάνης πυριμιδίνης), 8OHdG (8-οξο-7,8-διϋδρο-2-δεοξυγουανοσίνης) και CARBS (πρωτεϊνικών καρβονυλίων) σε βιοψίες ανθρώπινου

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

δέρματος μετά από πειραματικές ακτινοβολίες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το προϊόν TPF50 είχε επίδραση στη μείωση της CPD και του PC, αλλά όχι 8OHdG.

Εκτός από τη μελέτη που περιλάμβανε το σύμπλεγμα ενζύμων επιδιόρθωσης DNA σε λιπόσωμα (φωτολυάση, ενδονουκλεάση και γλυκοζυλάση 8-οξογουανίνης [OGG1]) και αναφέρθηκε προηγουμένως, άλλη μελέτη ασχολήθηκε με την τοπική θεραπεία με το συνθετικό μιμητικό μόριο SOD/καταλάση (EUK-134) 1 ώρα πριν από την έκθεση στην UVA μείωσε το επίπεδο των υπεροξειδίων των λιπιδίων στην επιφάνεια του δέρματος που εκτίθεται σε UVA, αλλά και τα αρχικά επίπεδα υπεροξειδίου στο μη ακτινοβολημένο δέρμα μειώθηκαν με δόσο εξαρτημένο τρόπο[93].Τέλος, άλλη μελέτη ανέδειξε πως δεν υπάρχει διαφορά στη θεραπεία της προχωρημένης φωτοφθοράς του δέρματος όταν συγκρίνεται η χρήση αντηλιακού με φωτολυάση και κανονικό αντηλιακό, και τα τοπικά αντιοξειδωτικά ήταν πιο αποτελεσματικά στη μείωση του αριθμού ακτινικών υπερκερατώσεων από ένα εικονικό φάρμακο(placebo)[94].

Τοπική αγωγή με βιταμίνες

Σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες που επικεντρωνόντουσαν στην πρόληψη της αύκησης του οξειδωτικού στρες στο ιστό του δέρματος, η χρήση ορισμένων ουσιών κυρίως οξέων φρούτων μπορεί να αυξήσει το οξειδωτικό στρες όχι με στόχο το δέρμα αλλά το δερματικό καρκίνο και να τον εξουδετερώσει.

Σε μελέτη συνολικά 7 BCC (1 οζώδη και 6 επιφανειακά) υποβλήθηκαν σε θεραπεία μία φορά την ημέρα με τοπικό κορεσμένο διάλυμα ασκορβικού οξέος (33 g/100 mL νερό). Οι βλάβες καλύφθηκαν με 0,1-0,2 mL του διαλύματος και καλύφθηκαν με επίδεσμο επι 12 ώρες. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν 22 εβδομάδες.με αποτέλεσμα 6 από τις 7 βλάβες να ιαθούν [95]. Η χρήση του L-ασκορβικού οξέος (AA) για τη θεραπεία του καρκίνου δεν είναι μια νέα έννοια. Ένας μηχανισμός για την αντικαρκινική δράση του ασκορβικού οξέος έχει προταθεί, σύμφωνα με τον οποίο το μόριο συμπεριφέρεται ως προφάρμακο για την επιλεκτική μεταφορά του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H2O2) στον εξωαγγειακό χώρο κοντά στα καρκινικά κύτταρα .Η παρουσία του ασκορβικού οξέως σε ισορροπία με την ανιονική του μορφή (AscH−), μπορεί να καθορίσει τη μείωση του ενδογενούς σιδήρου που περιέχεται στις μεταλλικές πρωτεΐνες, όπου το Fe^{3}+ ανάγεται σε Fe^{2}+ με το σχηματισμό του Asc •. Στη συνέχεια, το Fe^{2}+ δωρίζει ένα ηλεκτρόνιο στο

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

μοριακό οξυγόνο, με το σχηματισμό ενεργού οξυγόνου συμπεριλαμβανομένου του υπεροξειδίου ($O^{2\bullet-}$) με επακόλουθο σχηματισμό H_2O_2.Το σχηματισμένο H_2O_2 μπορεί και αντιμετωπίζεται επιτυχώς με τις υπεροξειδάσες των ιστών (κύτταρα δέρματος και ερυθροκύτταρα) με αποτέλεσμα να επιδρά επιλεκτικά εναντίον των καρκινικών κυττάρων. Αντίστοιχο αποτέλεσμα ανέφερε και οι Pernice C et al που εφάρμοσε για 4 με 12 κάθε μέρα, για 30 μέρες σε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα ωτός [96].

Μελέτη σύγκρινε τη απόδοση μεταξύ ιμικουιμόδη(imiquimod) και διαλύματος ασκορβικού οξέος. Το τοπικό ασκορβικό οξύ (2 φορές ημερησίως για 8 εβδομάδες) ήταν πιο αποτελεσματικό στις 8 εβδομάδες από το τοπικό imiquimod στη θεραπεία οζωδών και επιφανειακών βασικοκυτταρικών χαμηλού κινδύνου. Επιπλέον, το ασκορβικό οξύ συσχετίστηκε με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το imiquimod. Το 70% των ασθενών στην ομάδα imiquinod εμφάνισε υπολειμματική υπομελάγχρωση σε 30 μήνες παρακολούθησης έναντι 0% στην ομάδα με θεραπεία ασκορβικού [97].

Η τοπική τοκοφερόλη (βιταμίνη Ε) δεν ομαλοποιεί εγκατεστημένες βλάβες που προκαλούνται από τον ήλιο, αλλά οι μειώσεις που προκαλούνται από την DL-άλφα-τοκοφερόλη στον μεταβολισμό των πολυαμινών είναι σύμφωνες με την αναστολή της καρκινογένεσης των πλακωδών κυττάρων του δέρματος, όπως φαίνεται σε δοκιμές σε ανθρώπους και σε ζωικά μοντέλα[98-99].

Υπάρχει χρυσή τομή μεταξύ ηλιοέκθεσης για καρκίνο δέρματος(μέσω οξειδωτικού στρες) και ηλιοέκθεσης για επάρκή βιταμίνη D? Τι πρέπει να λέμε στους ασθενείς μας?

Ο χρόνος που ένα άτομο μπορεί να εκτεθεί στον ήλιο χωρίς να αυξάνει το οξειδωτικό στρες στο δέρμα, αλλά εξακολουθεί να επιτυγχάνει επαρκή σύνθεση βιταμίνης D εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η ώρα της ημέρας, η εποχή, το γεωγραφικό πλάτος, ο τύπος δέρματος και η ποσότητα του δέρματος που εκτίθεται. .

Γενικά, η Αμερικανική Ακαδημία Δερματολογίας συνιστά τον περιορισμό της έκθεσης στον ήλιο και τη χρήση προστατευτικών ενδυμάτων και αντηλιακών για τη μείωση του κινδύνου δερματικής βλάβης και καρκίνου του δέρματος. Ωστόσο, αναγνωρίζουν επίσης ότι η περιορισμένη έκθεση στον ήλιο μπορεί να βοηθήσει το σώμα να παράγει βιταμίνη D, η οποία είναι σημαντική για την υγεία των οστών και άλλες σωματικές λειτουργίες[100].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Σύμφωνα με τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας, οι περισσότεροι άνθρωποι μπορούν να έχουν επαρκή βιταμίνη D περνώντας 5-30 λεπτά στον ήλιο, χωρίς αντηλιακό, 2-3 φορές την εβδομάδα, εκθέτοντας τα χέρια, τα πόδια, την κοιλιακή χώρα και την πλάτη, κατά τις ώρες αιχμής (μεταξύ 10 π.μ. και 4 μ.μ.) όταν ο ήλιος είναι αρκετά δυνατός ώστε να επιτρέπει τη σύνθεση βιταμίνης D. Ωστόσο, αυτή η σύσταση μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τον τύπο δέρματος και τη γεωγραφική θέση[101].

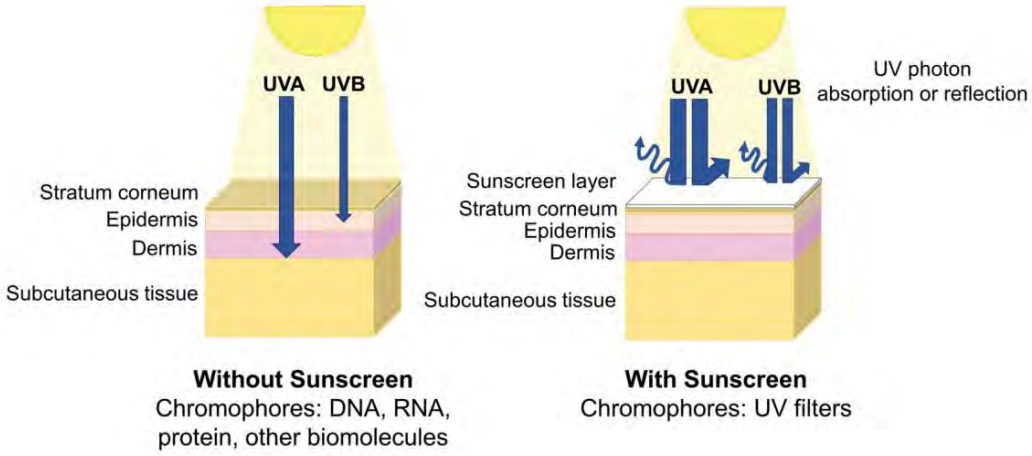
Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η υπερβολική έκθεση στο ηλιακό φως, ακόμη και για σύντομες περιόδους, μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο δέρμα και να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου του δέρματος. Επομένως, είναι απαραίτητο να εξισορροπηστεί η έκθεση στον ήλιο με προστατευτικά μέτρα όπως η χρήση αντηλιακού, προστατευτικού ρουχισμού και αναζήτησης σκιάς κατά τις ώρες αιχμής.

Αντιηλιακή προστασία

Αυτή τη στιγμή χρησιμοποιούνται δύο κατηγορίες φίλτρων UV στα αντηλιακά για την ελαχιστοποίηση των επιπτώσεων που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία του δέρματος: τα οργανικά φίλτρα, π.χ. μεθοξυκινναμικό οκτυλεστέρα (OMC), βενζοφαινόνη (BP) και τα παράγωγά της ή οκτοκρυλένιο (OC) και ανόργανα, π.χ. οξείδιο ψευδαργύρου (ZnO) και διοξείδιο του τιτανίου (TiO_2)[102].

Κάθε φίλτρο UV έχει τα χαρακτηριστικά του φάσματος απορρόφησης, επομένως είναι σύνηθες να έχουμε περισσότερα από ένα φίλτρο ανά σκεύασμα για να διευρύνει το φάσμα προστασίας κατά συνεργική ή αθροιστική δράση. Γενικά για την προστασία του δέρματος ενάντια σε βλάβες που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία, οργανικά και ανόργανα φίλτρα UV θα πρέπει να ενεργούν ως χρωμοφόρα στη θέση των ενδογενών χρωμοφόρων του δέρματος απορροφώντας ή αντανακλώντας φωτόνια UV. Επομένως λόγω αυτών των χαρακτηριστικών των αντιηλιακών, μειώνεται το ποσοστο της UV που φτάνει στα στρώματα της επιδερμίδος και επομένως το ποσοστό της αύξησης του οξειδωτικού στρες που θα προκαλούσε η ακτινοβολία αν δεν είχε εφαρμοστεί κάποιο αντηλιακό[103].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Εικόνα 14 από Paiva, J.P 2011 που δείχνει σχηματική αναπαράσταση μη προστατευμένου και αντηλιακού δέρματος. Τα οργανικά και ανόργανα φίλτρα υπεριώδους ακτινοβολίας πρέπει να λειτουργούν ως χρωμοφόρα στη θέση των ενδογενών χρωμοφόρων του δέρματος απορροφώντας ή αντανακλώντας φωτόνια υπεριώδους ακτινοβολίας[103]

Σε αγρότες που χρησιμοποίησαν αντηλιακό και σε αγρότες που δεν χρησιμοποιήθηκε αντιηλιακή προστασία μετρήθηκε η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC) στα ούρα, καθώς και τα επίπεδα 8-υδροξυ-2-δεοξυγουανοσίνης (8-OHdG) στα ούρα. Και οι δυο αποτελούν δείκτες οξειδωτικού στρες. Το TAC στα ούρα των χρηστών αντηλιακών ήταν σημαντικά υψηλότερο από αυτό των μη χρηστών, αλλά τα επίπεδα 8-OHdG στα ούρα δεν ήταν σημαντικά διαφορετικά. Ακόμη και μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, βρέθηκε ότι το TAC στα ούρα αυξήθηκε σημαντικά με τη χρήση αντηλιακών, κάτι το οποίο δηλώνει πως η αντηλιακή αγωγή μειώνει σημαντικά το συστηματικό οξειδωτικό στρες[102].

Οι βιομηχανίες καλλυντικών έχουν υιοθετήσει μια στρατηγική για την ενσωμάτωση αντιοξειδωτικών σε αντηλιακές συνθέσεις για την πρόληψη ή την ελαχιστοποίηση της οξειδωτικής βλάβης που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία, την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας της φωτοπροστασίας και τον μετριασμό της φωτογήρανσης του δέρματος[104].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Προτεινόμενες αντιοξειδωτικές στρατηγικές στους ασθενείς με μη μελανοκυτταρικό καρκίνο- στόχος το οξειδωτικό στρες του καρκίνου δέρματος και η παράμετρος της χρονιότητας.

Μια άλλη παράμετρος που αποδείξαμε πως παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη συνθηκών συστηματικού οξειδωτικού στρες είναι η χρονιότητα της νόσου- καθώς οι ασθενείς που φέρουν χρόνια ένα αθεράπευτο δερματικό καρκίνωμα φέρουν περισσότερους δείκτες οξειδωτικού στρες σε ερυθροκύτταρα και πλάσμα από ότι εκείνους με πρόσφατη διάγνωση της βλάβης. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε παράγοντες όπως η συνεχή ηλιοέκθεση και η απουσία προτροπής από ιατρό για λήψη μέτρων ηλιοπροφύλαξης αλλά και στο στρες που επιβαρύνουν τα καρκινικά κύτταρα τον περιβάλλον ιστό δέρματος και τον οργανισμό.Επομένως η άμεση θεραπεία της νόσου είναι μεγάλης σημασίας.

Μελέτη σύγκρινε 24 μάρτυρες και 24 ασθενείς με BCC, αξιολογώντας την 7,8-διυδρο-8-οξο-2'-δεοξυγουανοσίνη ούρων (8 -oxo-dGuo) και τις αντιοξειδωτικές άμυνες του πλάσματος, συμπεριλαμβανομένης της καταλάσης (CAT), της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GPx), του NQO1 και της ολικής δισμουτάσης υπεροξειδίου (SOD) και των επιπέδων γλουταθειόνης (GSH) πριν από την επέμβαση και 1 μήνα μετά την επέμβαση. Η μειωμένη αντιοξειδωτική δράση του πλάσματος σε ασθενείς με BCC αποκαταστάθηκε 1 μήνα μετά την επέμβαση σε σύγκριση με τα προεγχειρητικά επίπεδα[72].

Το Ιμικουιμόδη (IMQ) είναι ένας αγωνιστής υποδοχέα τύπου toll (TLR) 7 και 8 που χρησιμοποιείται τοπικά για τη θεραπεία εξωτερικών γεννητικών και περιπρωκτικών κονδυλωμάτων που προκαλούνται από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων, την ακτινική κεράτωση και τα επιφανειακά βασικοκυτταρικά καρκινώματα και μπορεί να θεραπεύσει πολλές άλλες δερματικές διαταραχές. Με βασή το μηχανισμό δράσης του φαρμάκου, μπορεί και αυξάνει τοπικά τα επίπεδα οξειδωτικού στρες ώστε να είναι τοξικά για τα κύτταρα του καρκίνου[105].

Μια πρόταση μελέτης θα μπορούσε να είναι να μετρηθούν τα επίπεδα οξειδωτικού στρες σε δυο ομάδες ασθενών με BCC , σε μια στην οποία οι ασθενείς θα έχουν πραγματοποιήσει χειρουργική εξαίρεση της βλάβης και σε μια άλλη όπου θα έχει πραγματοποιηθεί θεραπεία με imiquimod. Οι μεταβολές του συστηματικού οξειδωτικού

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

στρες μετα από 1 μήνα θα μας έδινε πληροφορίες για το πια μέθοδος θα μείωνε περισσότερο το οξειδωτικό στρες.

Προτεινόμενες αντιοξειδωτικές στρατηγικές στους ασθενείς με μη μελανοκυτταρικό καρκίνο- στόχος το οξειδωτικό στρες στο αίμα

Οι ουσίες με αντιοξειδωτικές δράσεις, όπως προαναφέρθηκε μπορούν τοπικά να συμβάλλουν στην πρόληψη της φωτοκαρκινογέννεσης. Αντίστοιχα η συστηματική χορήγηση τους μπορεί να έχει αντίστοιχες ευεργετικές ικανότητες.

Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει τις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των πολυφαινολών. Οι πολυφαινολικές ενώσεις έχουν μελετηθεί εκτενώς και βρίσκονται σε πολλά φυτά, όπως φύλλα τσαγιού, σπόροι σταφυλιού (Vitis vinifera), βατόμουρα (Vaccinium myrtillus), σπόροι αμυγδάλου (Prunus amygdalus;) και εκχύλισμα ροδιού (Punica granatum;). Οι ευεργετικές ιδιότητες των πολυφαινολών έχουν υποστηριχθεί από διάφορες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε κύτταρα δέρματος, ανακατασκευές δέρματος και ανθρώπινο δέρμα. για το λόγο αυτό οι ενώσεις αυτές ενσωματώνονται όλο και περισσότερο σε καλλυντικά και φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε μοριακό επίπεδο, η από του στόματος χορήγηση πράσινου τσαγιού σε ποντίκια SKH-1 ενίσχυσε τον αριθμό των κυττάρων θετικών για τα ογκοκατασταλτικά γονίδια p53 και p21 που μπορούν και μεταλλάσσονται από την υπεριώδη ακτινοβολία καθώς και των αποπτωτικών κυττάρων ηλιακού εγκαύματος[106]. Ένας άλλος μηχανισμός με τον οποίο οι πολυφαινόλες του τσαγιού ασκούν φωτοπροστασία είναι η εξουδετέρωση της τοπικής και συστηματικής ανοσοκαταστολής που προκαλείται από την UVB, εκτός από τη μείωση των ROS στο δέρμα . Επίσης μπορούν να εξουδετερώνουν τις επαγόμενες από την υπεριώδη ακτινοβολία αλλοιώσεις στις κυτοκίνες IL-10/IL-12. Αυτό πιθανώς προκαλείται μέσω κυττάρων που παρουσιάζουν αντιγόνο στο δέρμα ή παρεμποδίζοντας τη διείσδυση των μακροφάγων που εκκρίνουν IL-10 στην ακτινοβολημένη θέση. Οι πολυφαινόλες αναστέλλουν επίσης τη μετανάστευση και τη μείωση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APCs) και μειώνουν σημαντικά την παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου και νιτρικού οξειδίου του δέρματος και της επιδερμίδας[107].

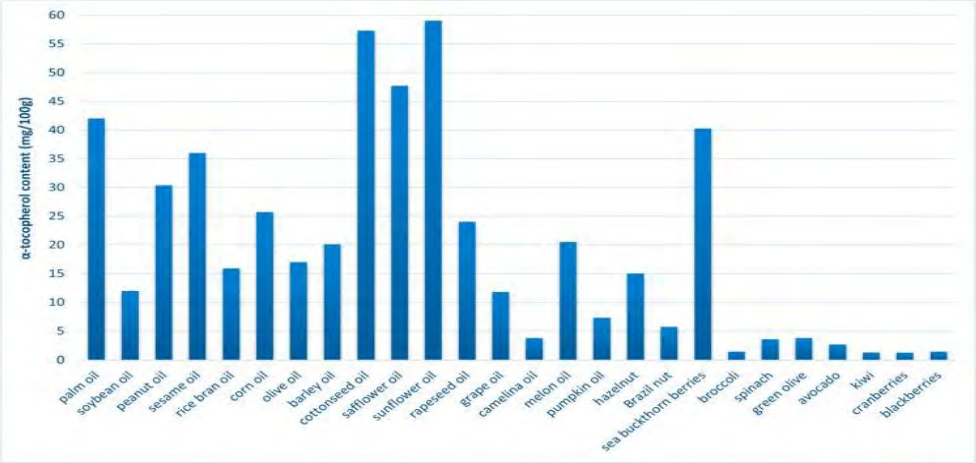
Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

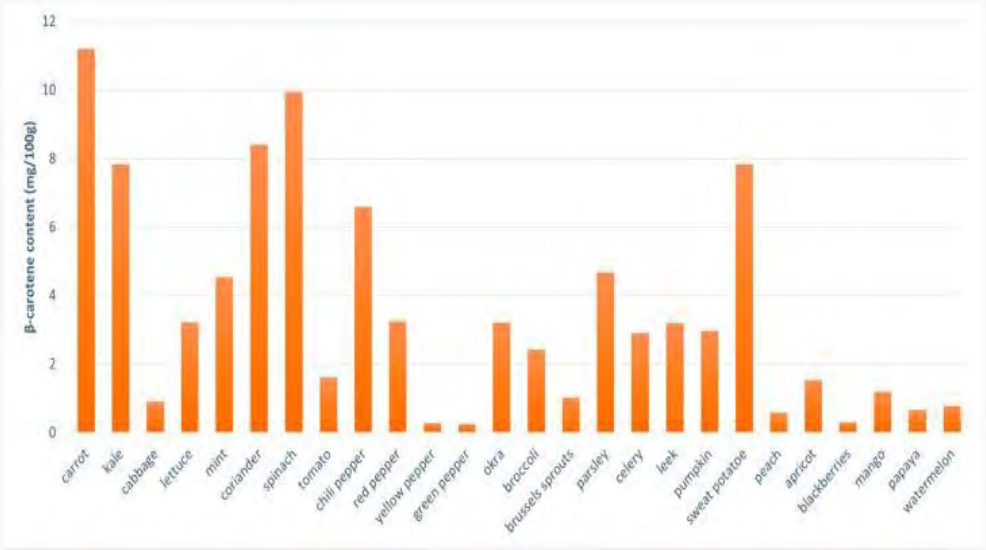
Εκτός από τις πολυφαινόλες του τσαγιού, πολλές βοτανικές ενώσεις που ανήκουν σε πολλαπλές χημικές κατηγορίες συμπεριλαμβανομένων μονοτερπενίων, φλαβονοειδών, οργανοσουλφιδίων και ινδόλων έχει αποδειχθεί ότι έχουν αντι-μεταλλαξιογόνες και αντικαρκινογόνες ιδιότητες, χωρίς να προκαλούν σημαντική τοξικότητα όταν χορηγούνται τοπικά ή από του στόματος σε μοντέλα ποντικών. Ο τρόπος δράσης αυτών των ενώσεων περιλαμβάνει διέγερση αντιφλεγμονωδών και ανοσολογικών αποκρίσεων, αποτοξίνωση, ρύθμιση των αντιοξειδωτικών και μεταβολή της γονιδιακής έκφρασης [108].

Αντιοξειδωτική διατροφή

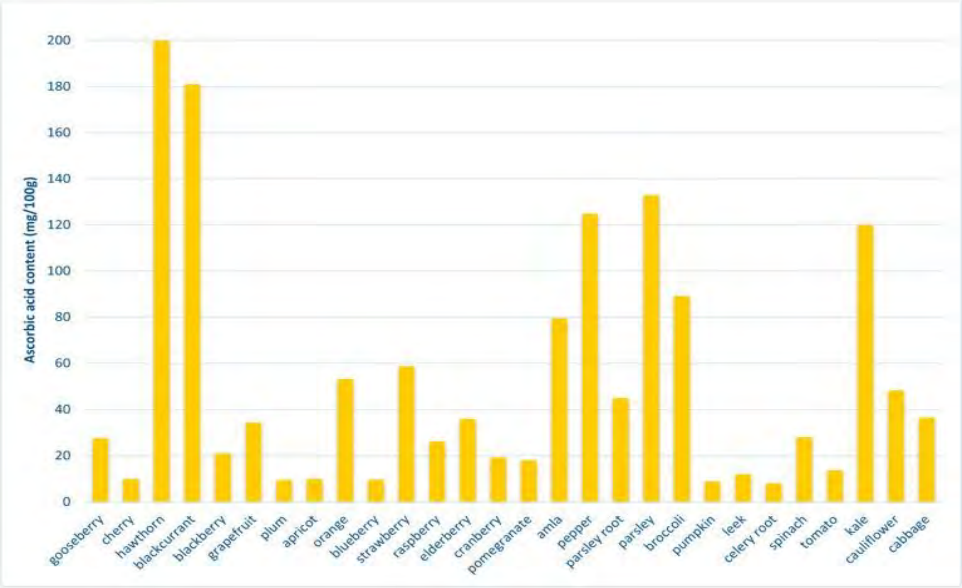
Τα άτομα που τρώνε φρούτα και λαχανικά, τα οποία τυχαίνει να είναι καλές πηγές αντιοξειδωτικών και άλλων φυτοχημικών, έχουν χαμηλότερο κίνδυνο καρδιακών παθήσεων και ορισμένων νευρολογικών παθήσεωνκαι υπάρχουν ενδείξεις ότι ορισμένα είδη λαχανικών και φρούτων γενικά προστατεύουν από ένας αριθμός καρκίνων όπως αποκάλυψαν επιδημιολογικές μελέτες, χωρίς να δοθεί η απάντηση εάν κάποια συγκεκριμένα βιοενεργά μόρια στα φρούτα και τα λαχανικά έχουν ιδιαίτερη συμβολή στη χαμηλότερη επίπτωση [109].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14





Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14



Εικόνες 15,16 και 17 από Poljsak, B 2011 που δείχνουν τις περιεκτικότητες διάφορων βιταμινών - αντιοξειδωτικών ουσιών(β- καροτένιο, α-τοκιφερόλη και ασκορβικό οξύ) σε διάφορα τρόφιμα.

Πολλοί άνθρωποι καταναλώνουν συνθετικά αντιοξειδωτικά για να μειώσουν το οξειδωτικό στρες, να ρυθμίσουν τη διαδικασία γήρανσης και να επεκτείνουν το διάστημα της υγείας. Στις ΗΠΑ, τα συμπληρώματα αντιπροσωπεύουν μια αγορά άνω των 7 δισεκατομμυρίων δολαρίων/έτος και ξεπερνούν τα 30 δισεκατομμύρια δολάρια παγκοσμίως. Κρίνεται επιβεβλημένη η ανάγκη για ορισμένες εναλλακτικές λύσεις που μπορεί να είναι αποτελεσματικές στη μείωση του οξειδωτικού στρες καθώς και φθηνότερες στην καθημερινή ζωή. Ο στόχος πρέπει να είναι η καταστολή της οξειδωτικής βλάβης χωρίς διακοπή του καλά ενοποιημένου δικτύου αντιοξειδωτικής άμυνας[110].

Έχει αποδειχθεί πως ο θερμιδικός περιορισμός χωρίς υποσιτισμό και επαρκή πρόσληψη μετάλλων, λειτουργεί επίσης μειώνοντας το οξειδωτικό στρες. Παρόλα αυτά ,δεν μπορούν να υπάρχουν ακριβείς υποθέσεις για δίαιτες που μειώνουν το βλαπτικό οξειδωτικό στρες και έχουν ωφέλιμες επιδράσεις στους ασθενείς με μη μελανοκυτταρικό καρκίνωμα προστατεύοντας τους από τη δημιουργία ακόμη μιας βλάβης, καθώς δεν υπάρχει καμία μελέτη στη βιβλιογραφία που να το διερευνά και αποτελεί πρόταση για επιστημονική αναζήτηση.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Προτεινόμενες στρατηγικές για επιδιόρθωση της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε ασθενείς με μη μελανοκυτταρικό καρκίνο

Τόσο η D2 (εργοκαλσιφερόλη) όσο και η D3 (χοληκαλσιφερόλη) διατίθενται ως συμπληρώματα διατροφής. Όσον αφορά τη σχετική αποτελεσματικότητα του D2 έναντι του D3 στους ανθρώπους αν και οι δύο μορφές φαίνεται να είναι αποτελεσματικές για την πρόληψη ή τη θεραπεία της ανεπάρκειας βιταμίνης D που εμφανίζουν οι καρκινοπαθείς δέρματος, υπό την προϋπόθεση ότι λαμβάνεται ένα επαρκές συνολικό επίπεδο 25(OH)D στο αίμα. Η μεταβλητή αποτελεσματικότητα του D2 έναντι του D3 μπορεί να σχετίζεται κυρίως με διαφορές στον χρόνο ημιζωής στον ορό και είναι κλινικά σημαντική για τη δοσολογία και τη συχνότητα παρακολούθησης. Μια εφάπαξ δόση 50.000 IU D2 ή D3 προκαλεί παρόμοια αύξηση στη συνολική συγκέντρωση 25(OH)D, αλλά ο φαινομενικά μεγαλύτερος χρόνος ημιζωής της D3 υποδηλώνει ότι μπορεί να απαιτείται λιγότερο συχνή δόση[111].

Για τη διόρθωση σοβαρής ανεπάρκειας βιταμίνης D (<10 ng/mL), αν και δεν έχει επικυρωθεί από κλινικές δοκιμές, μια κοινώς εφαρμοζόμενη στρατηγική είναι η συνταγογράφηση μιας «δόσης φόρτωσης» (π.χ. 50.000 IU βιταμίνης D από το στόμα μία φορά την εβδομάδα για 2-3 μήνες ή 3 φορές την εβδομάδα για 1 μήνα),

Όταν υπάρχει επάρκεια βιταμίνης D, περίπου το 30% της πρόσληψης ασβεστίου απορροφάται κανονικά ανεξάρτητα από τη διατροφική πηγή ή το συμπλήρωμα. ημερήσια υγεία των οστών, τα υπόλοιπα 250 mg θα απεκκρίνονται από τους νεφρούς (η φυσιολογική 24ωρη απέκκριση ασβεστίου στα ούρα είναι περίπου 100-250 mg/ημέρα). Με ανεπάρκεια βιταμίνης D, μπορεί να απορροφηθεί μόλις το 10% του προσλαμβανόμενου ασβεστίου, με μια αντίστοιχα χαμηλή απόκριση στα ούρα (μόνο 50 mg για δόση 1000 mg). Η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D μπορεί να αυξήσει την απορρόφηση του ασβεστίου στον οργανισμό, κάτι που μπορεί να είναι ευεργετικό για τη διατήρηση υγιών οστών. Ωστόσο, είναι σημαντικό να υπάρχει έλεγχος της πρόσληψης ασβεστίου όταν λαμβάνετε συμπληρώματα βιταμίνης D[111].

Η υπερβολική κατανάλωση ασβεστίου μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαιμία, η οποία μπορεί να προκαλέσει διάφορα προβλήματα υγείας, όπως πέτρες στα νεφρά, δυσκοιλιότητα και εξασθενημένα οστά. Επομένως, είναι σημαντικό να υπάρχει

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

παρακολούθηση της πρόσληψης ασβεστίου όταν λαμβάνετε συμπληρώματα βιταμίνης D. Η συνιστάμενη ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου για ενήλικες είναι μεταξύ 1000-1200 mg την ημέρα, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο[111].

Σκέψεις για συνδυαστικές μέθοδοι σε ασθενείς με μη μελανοκυτταρικό καρκίνο δέρματος

Επομένως από τα παραπάνω, η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D, φαίνεται και να αποτελεί λύση για την αποκατάσταση των χαμηλών επιπέδων D που εμφανίζουν οι καρκινοπαθείς δέρματος αλλά και στη μείωση του συστηματικού οξειδωτικού στρες γιατί αποτελεί χορηγήση από του στόματος ενός συμπληρώματος με αντιοξειδωτική ουσία.

Αυτή η δήλωση πρέπει να μελετηθεί ξεχωριστά σε τυχαιοποιημένη μελέτη που να περιλαμβάνει αυτούς τους ασθενείς. Σε μελέτη με ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη απέδειξε την ικανότητα των συμπληρωμάτων D να βελτιώνει τα επίπεδα του οξειδωτικού δείκτη GSH στην κυκλοφορία και να μειώνει τους φλεγμονώδεις παράγοντες. Αυτά τα ευρήματα θα μπορούσαν να παρέχουν ενδείξεις για τα ευεργετικά αποτελέσματα των συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ασθενείς με τη συγκεκριμένη νόσο και κάτι αντίστοιχο θα ήταν ενδιαφέρον να μελετηθεί και σε ασθενείς με μη μελανοκυτταρικό καρκίνο δέρματος.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

8.Τελικά συμπεράσματα

Σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν να διερευνήσει τους συσχετιστικούς παράγοντες της βιταμίνης D και παραμέτρων του συστηματικού οξειδωτικού στρες όπως του δείκτη της γλουταθειόνης (GSH), της δραστικότητας τηε καταλάσης και των δεικτών TBARS, CARBS και TAC στους ασθενείς με μη μελανοκυτταρικό καρκίνο δέρματος και κυρίως του βασικοκυτταρικού καρκινώματος.

Η έρευνα περιλάμβανε 100 συμμετέχοντες, στην πλειοψηφία τους άντρες με φυσιολογικό ΔΜΣ. Το δείγμα ήταν σχεδόν ισόποσα κατανεμημένο σε καρκινοπαθείς και μη καρκινοπαθείς. Στο δείγμα των καρκινοπαθών η διάγνωση ήταν επιθηλίωμα, πρόσφατη ή χρόνια με τις μορφές καρκίνου να είναι η SCC και BCC. Το δείγμα των μη καρκινοπαθών ήταν χωρισμένο στις ομάδες της ακτινικής υπερκεράτωσης και του ελέγχου οι οποίες διαγνώστηκαν με πρόσφατη ή χρόνια ηλιοπροκαλούμενη βλάβη. Στις μισές περίπου περιπτώσεις η θέση βλάβης ήταν στο πρόσωπο, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις δεν παρατηρήθηκαν παλιές βλάβες. Ο τύπος 2 ήταν ο συνηθέστερος τύπος Fitzpatrick. Η GSH ήταν κατά μέσο όρο 4,87 η καταλάση 200,39 ο δείκτης TBARS 5,82 ο carbonyls 0,52 και η TAC 0,81. Ο μέσος όρος της βιταμίνης D ήταν 24,43 με την πλειοψηφία του δείγματος να παρουσιάζει έλλειψη ή ανεπάρκεια βιταμίνης D.

Η πλειοψηφία των ασθενών που μελετήθηκαν, καρκινοπαθείς και μάρτυρες, εμφανίστηκαν με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D (37% παρουσίαζε έλειψη και 35% ανεπάρκεια). Αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο με μεγάλες δημογραφικές μελέτες που αξιολόγησαν τα επίπεδα βιταμίνης D σε κατοίκους ηλιόλουστων χωρών όπως η Ελλάδα, ορίζοντας ένα παράδοξο μεταξύ της ανεπάρκειας βιταμίνης D και της άφθονης ηλιακής ακτινοβολίας.

Η ανάλυση των συσχετίσεων για τους βασικούς δείκτες της έρευνας ανέδειξε ότι συμμετέχοντες με υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D, εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα GSH, καταλάσης, TAC και χαμηλότερα επίπεδα TBARS και CARBS. Επιπλέον, υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D, εμφάνισαν οι μη καρκινοπαθής και συγκεκριμένα η ομάδα ελέγχου η οποία υπερείχε σημαντικά έναντι των καρκινοπαθών. Υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D εμφάνισαν οι συμμετέχοντες με πρόσφατα διαγνωσθείσα ηλιοπροκαλούμενη βλάβη, ενώ

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

χαμηλότερα οι ασθενείς με χρόνια διάγνωση είτε καρκίνου είτε ηλιοπροκαλούμενης βλάβης.

Μοναδικός συσχετιστικός παράγοντας της GSH αναδείχτηκαν οι μορφές καρκίνου, με υψηλότερα επίπεδα να εμφανίζει η ομάδα ελέγχου σε σύγκριση με τους καρκινοπαθείς της ομάδας BCC και με τους μη καρκινοπαθείς με ακτινική υπερκεράτωση.

Συσχετιστικοί παράγοντες της καταλάσης αναδείχτηκαν οι μορφές καρκίνου, ο χρόνος διάγνωσης και η κατηγορία της βιταμίνης D. Οι καρκινοπαθείς με διάγνωση SCC παρουσίασαν χαμηλότερες τιμές σε σύγκριση με τους μη καρκινοπαθείς με τις χαμηλότερες τιμές να εμφανίζονται σε ασθενείς με χρόνια διάγνωση καρκίνου και σε καρκινοπαθείς με έλλειψη βιταμίνης D.

Συσχετιστικοί παράγοντες του δείκτη TBARS αναδείχτηκαν οι μορφές καρκίνου, ο χρόνος διάγνωσης και η κατηγορία της βιταμίνης D. Χαμηλότερα επίπεδα εμφανίστηκαν στην ομάδα ελέγχου σε σύγκριση με την ομάδα ακτινικής υπερκεράτωσης αλλά και σε σύγκριση με τους καρκινοπαθείς με διάγνωση BCC. Οι χαμηλότερες τιμές εμφανίστηκαν σε ασθενείς με πρόσφατη διαγνωσθείσα ηλιοπροκαλούμενη βλάβη και σε μη καρκινοπαθείς με επάρκεια βιταμίνης D.

Συσχετιστικοί παράγοντες του δείκτη CARBS αναδείχτηκαν οι μορφές καρκίνου, ο χρόνος διάγνωσης και η κατηγορία της βιταμίνης D. Υψηλότερα επίπεδα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με καρκίνο SCC. Ασθενείς με χρόνια διάγνωση καρκίνου εμφάνισαν μεγαλύτερες τιμές σε σύγκριση με τους ασθενείς με πρόσφατη ή χρόνια ηλιοπροκαλούμενη βλάβη. Καρκινοπαθείς με έλλειψη βιταμίνης D εμφάνισαν υψηλότερες τιμές σε σύγκριση με καρκινοπαθείς με επάρκεια βιταμίνης D αλλά και σε σύγκριση με μη καρκινοπαθείς.

Συσχετιστικοί παράγοντες του δείκτη TAC αναδείχτηκαν οι μορφές καρκίνου, ο χρόνος διάγνωσης και η κατηγορία της βιταμίνης D. Υψηλότερα επίπεδα παρατηρήθηκαν στην ομάδα ελέγχου και σε ασθενείς με πρόσφατη διαγνωσθείσα ηλιοπροκαλούμενη βλάβη σε σύγκριση με τους καρκινοπαθείς. Επιπλέον, οι μη καρκινοπαθείς με επάρκεια βιταμίνης D εμφάνισαν μεγαλύτερες τιμές σε σύγκριση με τους μη καρκινοπαθείς με έλλειψη βιταμίνης D αλλά και σε σύγκριση με τους καρκινοπαθείς.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης είναι σύμφωνα με αντίστοιχα άλλων μελετών που επικεντρώθηκαν στις συνθήκες οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με μη μελανοκυτταρικό καρκίνο δέρματος και δείχνει το δρόμο για επόμενες μελέτες και κλινικές πρακτικές σε αυτή τη κατηγορία των ασθενών λόγω των κλινικών προεκτάσεων που είχαν τα αποτελέσματα.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

9. Βιβλιογραφία

Αναφορές Θεωρητικού μέρους

1. Boer, M.; Duchnik, E.; Maleszka, R.; Marchlewicz, M. Structural and Biophysical Characteristics of Human Skin in Maintaining Proper Epidermal Barrier Function. *Postepy Dermatol Alergol* **2016**, *33*, 1–5, doi:10.5114/pdia.2015.48037.
2. Michalak, M.; Pierzak, M.; Kręcisz, B.; Suliga, E. Bioactive Compounds for Skin Health: A Review. *Nutrients* **2021**, *13*, doi:10.3390/nu13010203.
3. Del Rosso, J.Q.; Levin, J. The Clinical Relevance of Maintaining the Functional Integrity of the Stratum Corneum in Both Healthy and Disease-Affected Skin. *J Clin Aesthet Dermatol* **2011**, *4*, 22–42.
4. Yousef H, Alhajj M, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. [Updated 2022 Nov 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: Https://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Books/NBK470464/.
5. Piipponen, M.; Li, D.; Landén, N.X. The Immune Functions of Keratinocytes in Skin Wound Healing. *Int J Mol Sci* **2020**, *21*, doi:10.3390/ijms21228790.
6. Cichorek, M.; Wachulska, M.; Stasiewicz, A.; Tymińska, A. Skin Melanocytes: Biology and Development. *Postepy Dermatol Alergol* **2013**, *30*, 30–41, doi:10.5114/pdia.2013.33376.
7. Abraham, J.; Mathew, S. Merkel Cells: A Collective Review of Current Concepts. *Int J Appl Basic Med Res* **2019**, *9*, 9–13, doi:10.4103/ijabmr.IJABMR_34_18.
8. Clayton, K.; Vallejo, A.F.; Davies, J.; Sirvent, S.; Polak, M.E. Langerhans Cells-Programmed by the Epidermis. *Front Immunol* **2017**, *8*, 1676, doi:10.3389/fimmu.2017.01676.
9. Mehrabani, D.; Manafi, N. Role of Cultured Skin Fibroblasts in Aesthetic and Plastic Surgery. *World J Plast Surg* **2013**, *2*, 2–5.
10. Black, H.S.; deGruijl, F.R.; Forbes, P.D.; Cleaver, J.E.; Ananthaswamy, H.N.; deFabo, E.C.; Ullrich, S.E.; Tyrrell, R.M. Photocarcinogenesis: An Overview. *J Photochem Photobiol B* **1997**, *40*, 29–47, doi:10.1016/S1011-1344(97)00021-3.
11. Elmets, C.A.; Athar, M. Milestones in Photocarcinogenesis. *J Invest Dermatol* **2013**, *133*, E13-7, doi:10.1038/skinbio.2013.179.
12. Ansary, T.M.; Hossain, M.R.; Kamiya, K.; Komine, M.; Ohtsuki, M. Inflammatory Molecules Associated with Ultraviolet Radiation-Mediated Skin Aging. *Int J Mol Sci* **2021**, *22*, doi:10.3390/ijms22083974.
13. Kajitani, G.S.; Quayle, C.; Garcia, C.C.M.; Fotoran, W.L.; dos Santos, J.F.R.; van der Horst, G.T.J.; Hoeijmakers, J.H.J.; Menck, C.F.M. Photorepair of Either CPD or 6-4PP

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

DNA Lesions in Basal Keratinocytes Attenuates Ultraviolet-Induced Skin Effects in Nucleotide Excision Repair Deficient Mice. *Front Immunol* **2022**, *13*, doi:10.3389/fimmu.2022.800606.

14. Breitzig, M.; Bhimineni, C.; Lockey, R.; Kolliputi, N. 4-Hydroxy-2-Nonenal: A Critical Target in Oxidative Stress? *Am J Physiol Cell Physiol* **2016**, *311*, C537–C543, doi:10.1152/ajpcell.00101.2016.

15. Bandookwala, M.; Sengupta, P. 3-Nitrotyrosine: A Versatile Oxidative Stress Biomarker for Major Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Neuroscience* **2020**, *130*, 1047–1062, doi:10.1080/00207454.2020.1713776.

16. Seebode, C.; Lehmann, J.; Emmert, S. Photocarcinogenesis and Skin Cancer Prevention Strategies. *Anticancer Res* **2016**, *36*, 1371–1378.

17. Wondrak, G.T.; Jacobson, M.K.; Jacobson, E.L. Endogenous UVA-Photosensitizers: Mediators of Skin Photodamage and Novel Targets for Skin Photoprotection. *Photochemical & Photobiological Sciences* **2006**, *5*, 215–237, doi:10.1039/b504573h.

18. Katiyar, S.K. UV-Induced Immune Suppression and Photocarcinogenesis: Chemoprevention by Dietary Botanical Agents. *Cancer Lett* **2007**, *255*, 1–11, doi:10.1016/j.canlet.2007.02.010.

19. Tran, T.T.-N.; Schulman, J.; Fisher, D.E. UV and Pigmentation: Molecular Mechanisms and Social Controversies. *Pigment Cell Melanoma Res* **2008**, *21*, 509–516, doi:10.1111/j.1755-148X.2008.00498.x.

20. Apalla, Z.; Nashan, D.; Weller, R.B.; Castellsagué, X. Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *Dermatol Ther (Heidelb)* **2017**, *7*, 5–19, doi:10.1007/s13555-016-0165-y.

21. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2022. Https://Www.Cancer.Org/Content/Dam/Cancer-Org/Research/Cancer-Facts-and-Statistics/Annual-Cancer-Facts-and-Figures/2022/Estimated-Number-of-New-Cancer-Cases-and-Deaths-by-Sex.Pdf. Accessed 2 Dec 2022. .

22. Eide, M.J.; Krajenta, R.; Johnson, D.; Long, J.J.; Jacobsen, G.; Asgari, M.M.; Lim, H.W.; Johnson, C.C. Identification of Patients with Nonmelanoma Skin Cancer Using Health Maintenance Organization Claims Data. *Am J Epidemiol* **2010**, *171*, 123–128, doi:10.1093/aje/kwp352.

23. Flohil, S.C.; Seubring, I.; van Rossum, M.M.; Coebergh, J.-W.W.; de Vries, E.; Nijsten, T. Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence Rates: A 37-Year Dutch Observational Study. *Journal of Investigative Dermatology* **2013**, *133*, 913–918, doi:10.1038/jid.2012.431.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

24. Wehner, M.R.; Shive, M.L.; Chren, M.-M.; Han, J.; Qureshi, A.A.; Linos, E. Indoor Tanning and Non-Melanoma Skin Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ* **2012**, *345*, e5909–e5909, doi:10.1136/bmj.e5909.

25. Christenson, L.J. Incidence of Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas in a Population Younger Than 40 Years. *JAMA* **2005**, *294*, 681, doi:10.1001/jama.294.6.681.

26. Marks, R.; Staples, M.; Giles, G.G. Trends in Non-Melanocytic Skin Cancer Treated in Australia: The Second National Survey. *Int J Cancer* **1993**, *53*, 585–590, doi:10.1002/ijc.2910530410.

27. Vitasa, B.C.; Taylor, H.R.; Strickland, P.T.; Rosenthal, F.S.; West, S.; Abbey, H.; Ng, S.K.; Munoz, B.; Emmett, E.A. Association of Nonmelanoma Skin Cancer and Actinic Keratosis with Cumulative Solar Ultraviolet Exposure in Maryland Watermen. *Cancer* **1990**, *65*, 2811–2817, doi:10.1002/1097-0142(19900615)65:12<2811::aid-cncr2820651234>3.0.co;2-u.

28. Zanetti, R.; Rosso, S.; Martinez, C.; Nieto, A.; Miranda, A.; Mercier, M.; Loria, D.I.; Østerlind, A.; Greinert, R.; Navarro, C.; et al. Comparison of Risk Patterns in Carcinoma and Melanoma of the Skin in Men: A Multi-Centre Case–Case–Control Study. *Br J Cancer* **2006**, *94*, 743–751, doi:10.1038/sj.bjc.6602982.

29. Gallagher, R.P.; Hill, G.B.; Bajdik, C.D.; Fincham, S.; Coldman, A.J.; McLean, D.I.; Threlfall, W.J. Sunlight Exposure, Pigmentary Factors, and Risk of Nonmelanocytic Skin Cancer. I. Basal Cell Carcinoma. *Arch Dermatol* **1995**, *131*, 157–163.

30. Kricker, A.; Armstrong, B.K.; English, D.R.; Heenan, P.J. Does Intermittent Sun Exposure Cause Basal Cell Carcinoma? A Case-Control Study in Western Australia. *Int J Cancer* **1995**, *60*, 489–494, doi:10.1002/ijc.2910600411.

31. van Dam, R.M.; Huang, Z.; Rimm, E.B.; Weinstock, M.A.; Spiegelman, D.; Colditz, G.A.; Willett, W.C.; Giovannucci, E. Risk Factors for Basal Cell Carcinoma of the Skin in Men: Results from the Health Professionals Follow-up Study. *Am J Epidemiol* **1999**, *150*, 459–468, doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a010034.

32. Stern, R.S.; Liebman, E.J.; Väkevä, L. Oral Psoralen and Ultraviolet-A Light (PUVA) Treatment of Psoriasis and Persistent Risk of Nonmelanoma Skin Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* **1998**, *90*, 1278–1284, doi:10.1093/jnci/90.17.1278.

33. Patel, R. V.; Clark, L.N.; Lebwohl, M.; Weinberg, J.M. Treatments for Psoriasis and the Risk of Malignancy. *J Am Acad Dermatol* **2009**, *60*, 1001–1017, doi:10.1016/j.jaad.2008.12.031.

34. Robinson, S.N.; Zens, M.S.; Perry, A.E.; Spencer, S.K.; Duell, E.J.; Karagas, M.R. Photosensitizing Agents and the Risk of Non-Melanoma Skin Cancer: A Population-

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Based Case–Control Study. *Journal of Investigative Dermatology* **2013**, *133*, 1950–1955, doi:10.1038/jid.2013.33.

35. Situm, M.; Buljan, M.; Bulat, V.; Lugović Mihić, L.; Bolanca, Z.; Simić, D. The Role of UV Radiation in the Development of Basal Cell Carcinoma. *Coll Antropol* **2008**, *32 Suppl 2*, 167–170.

36. Lee, N.G.; Kim, L.A.; Freitag, S.K. The Role of Genetics in the Pathogenesis of Periocular Cutaneous Neoplasms: Implications for Targeted Therapy. *Semin Ophthalmol* **2013**, *28*, 267–274, doi:10.3109/08820538.2013.825278.

37. Castori, M.; Morrone, A.; Kanitakis, J.; Grammatico, P. Genetic Skin Diseases Predisposing to Basal Cell Carcinoma. *Eur J Dermatol* **2012**, *22*, 299–309, doi:10.1684/ejd.2011.1633.

38. Karagas, M.R.; Stukel, T.A.; Greenberg, E.R.; Baron, J.A.; Mott, L.A.; Stern, R.S. Risk of Subsequent Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Skin among Patients with Prior Skin Cancer. Skin Cancer Prevention Study Group. *JAMA* **1992**, *267*, 3305–3310.

39. Cameron, M.C.; Lee, E.; Hibler, B.P.; Barker, C.A.; Mori, S.; Cordova, M.; Nehal, K.S.; Rossi, A.M. Basal Cell Carcinoma. *J Am Acad Dermatol* **2019**, *80*, 303–317, doi:10.1016/j.jaad.2018.03.060.

40. Ciążyńska, M.; Sławińska, M.; Kamińska-Winciorek, G.; Lange, D.; Lewandowski, B.; Reich, A.; Pabianek, M.; Szczepaniak, K.; Hankiewicz, A.; Ułańska, M.; et al. Clinical and Epidemiological Analysis of Basosquamous Carcinoma: Results of the Multicenter Study. *Sci Rep* **2020**, *10*, 18475, doi:10.1038/s41598-020-72732-x.

41. Peris, K.; Fargnoli, M.C.; Garbe, C.; Kaufmann, R.; Bastholt, L.; Seguin, N.B.; Bataille, V.; Marmol, V. Del; Dummer, R.; Harwood, C.A.; et al. Diagnosis and Treatment of Basal Cell Carcinoma: European Consensus-Based Interdisciplinary Guidelines. *Eur J Cancer* **2019**, *118*, 10–34, doi:10.1016/j.ejca.2019.06.003.

42. Reinehr, C.P.H.; Bakos, R.M. Actinic Keratoses: Review of Clinical, Dermoscopic, and Therapeutic Aspects. *An Bras Dermatol* **2019**, *94*, 637–657, doi:10.1016/j.abd.2019.10.004.

43. Nelson, M.A.; Einspahr, J.G.; Alberts, D.S.; Balfour, C.A.; Wymer, J.A.; Welch, K.L.; Salasche, S.J.; Bangert, J.L.; Grogan, T.M.; Bozzo, P.O. Analysis of the P53 Gene in Human Precancerous Actinic Keratosis Lesions and Squamous Cell Cancers. *Cancer Lett* **1994**, *85*, 23–29, doi:10.1016/0304-3835(94)90234-8.

44. Engel, A.; Johnson, M.L.; Haynes, S.G. Health Effects of Sunlight Exposure in the United States. Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey, 1971-1974. *Arch Dermatol* **1988**, *124*, 72–79.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

45. Hensen, P.; Müller, M.L.; Haschemi, R.; Ständer, H.; Luger, T.A.; Sunderkötter, C.; Schiller, M. Predisposing Factors of Actinic Keratosis in a North-West German Population. *European Journal of Dermatology* **2009**, *19*, 345–354, doi:10.1684/ejd.2009.0706.

46. Duncan KO, Geisse JK, Leffell DJ. Epithelial Precancerous Lesions. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th Ed, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al. (Eds), McGraw-Hill, New York 2008. Vol 1, p.1007. In.

47. Jadotte, Y.T.; Schwartz, R.A. Solar Cheilosis: An Ominous Precursor. *J Am Acad Dermatol* **2012**, *66*, 173–184, doi:10.1016/j.jaad.2011.09.040.

48. Carag, H.R.; Prieto, V.G.; Yballe, L.S.; Shea, C.R. Utility of Step Sections. *Arch Dermatol* **2000**, *136*, doi:10.1001/archderm.136.4.471.

49. Marks, R.; Rennie, G.; Selwood, ThomasS. MALIGNANT TRANSFORMATION OF SOLAR KERATOSES TO SQUAMOUS CELL CARCINOMA. *The Lancet* **1988**, *331*, 795–797, doi:10.1016/S0140-6736(88)91658-3.

50. Kallini, J.R.; Hamed, N.; Khachemoune, A. Squamous Cell Carcinoma of the Skin: Epidemiology, Classification, Management, and Novel Trends. *Int J Dermatol* **2015**, *54*, 130–140, doi:10.1111/ijd.12553.

51. Fania, L.; Didona, D.; Di Pietro, F.R.; Verkhovskaia, S.; Morese, R.; Paolino, G.; Donati, M.; Ricci, F.; Coco, V.; Ricci, F.; et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines* **2021**, *9*, doi:10.3390/biomedicines9020171.

52. Fernandez Figueras, M.T. From Actinic Keratosis to Squamous Cell Carcinoma: Pathophysiology Revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **2017**, *31 Suppl 2*, 5–7, doi:10.1111/jdv.14151.

53. Stern, R.S. The Risk of Squamous Cell and Basal Cell Cancer Associated with Psoralen and Ultraviolet A Therapy: A 30-Year Prospective Study. *J Am Acad Dermatol* **2012**, *66*, 553–562, doi:10.1016/j.jaad.2011.04.004.

54. Zargaran, M.; Baghaei, F. A Clinical, Histopathological and Immunohistochemical Approach to the Bewildering Diagnosis of Keratoacanthoma. *J Dent (Shiraz)* **2014**, *15*, 91–97.

55. Chalya, P.L.; Mabula, J.B.; Rambau, P.; Mchembe, M.D.; Kahima, K.J.; Chandika, A.B.; Giiti, G.; Masalu, N.; Ssentongo, R.; Gilyoma, J.M. Marjolin's Ulcers at a University Teaching Hospital in Northwestern Tanzania: A Retrospective Review of 56 Cases. *World J Surg Oncol* **2012**, *10*, 38, doi:10.1186/1477-7819-10-38.

56. Work Group; Invited Reviewers; Kim, J.Y.S.; Kozlow, J.H.; Mittal, B.; Moyer, J.; Olenecki, T.; Rodgers, P. Guidelines of Care for the Management of Cutaneous

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Squamous Cell Carcinoma. *J Am Acad Dermatol* **2018**, *78*, 560–578, doi:10.1016/j.jaad.2017.10.007.

57. Combalia, A.; Carrera, C. Squamous Cell Carcinoma: An Update on Diagnosis and Treatment. *Dermatol Pract Concept* **2020**, *10*, e2020066, doi:10.5826/dpc.1003a66.

58. Zmijewski, M.A. Vitamin D and Human Health. *Int J Mol Sci* **2019**, *20*, doi:10.3390/ijms20010145.

59. Nair, R.; Maseeh, A. Vitamin D: The “Sunshine” Vitamin. *J Pharmacol Pharmacother* **2012**, *3*, 118–126, doi:10.4103/0976-500X.95506.

60. *Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, D.C.: National Academies Press, 2010. Https://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Books/NBK56070/* ;

61. Portale, A.A.; Halloran, B.P.; Morris, R.C. Physiologic Regulation of the Serum Concentration of 1,25-Dihydroxyvitamin D by Phosphorus in Normal Men. *J Clin Invest* **1989**, *83*, 1494–1499, doi:10.1172/JCI114043.

62. Slominski, A.T.; Kim, T.-K.; Li, W.; Yi, A.-K.; Postlethwaite, A.; Tuckey, R.C. The Role of CYP11A1 in the Production of Vitamin D Metabolites and Their Role in the Regulation of Epidermal Functions. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2014**, *144 Pt A*, 28–39, doi:10.1016/j.jsbmb.2013.10.012.

63. Taylor, C.L.; Patterson, K.Y.; Roseland, J.M.; Wise, S.A.; Merkel, J.M.; Pehrsson, P.R.; Yetley, E.A. Including Food 25-Hydroxyvitamin D in Intake Estimates May Reduce the Discrepancy between Dietary and Serum Measures of Vitamin D Status. *J Nutr* **2014**, *144*, 654–659, doi:10.3945/jn.113.189811.

64. National Public Health Institute, 2004. Nutrition Unit: Fineli Food Composition Data Base Release 5, 23rd May 2004 (Www.Fineli.Fi) .

65. Jungert, A.; Spinneker, A.; Nagel, A.; Neuhäuser-Berthold, M. Dietary Intake and Main Food Sources of Vitamin D as a Function of Age, Sex, Vitamin D Status, Body Composition, and Income in an Elderly German Cohort. *Food Nutr Res* **2014**, *58*, 23632, doi:10.3402/fnr.v58.23632.

66. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, D.C.: National Academies Press, 2010. Https://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Books/NBK56070/ .

67. Yetley, E.A. Assessing the Vitamin D Status of the US Population. *Am J Clin Nutr* **2008**, *88*, 558S-564S, doi:10.1093/ajcn/88.2.558S.

68. Vieth, R.; Chan, P.C.; MacFarlane, G.D. Efficacy and Safety of Vitamin D3 Intake Exceeding the Lowest Observed Adverse Effect Level. *Am J Clin Nutr* **2001**, *73*, 288–294, doi:10.1093/ajcn/73.2.288.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

69. Heaney, R.P.; Davies, K.M.; Chen, T.C.; Holick, M.F.; Barger-Lux, M.J. Human Serum 25-Hydroxycholecalciferol Response to Extended Oral Dosing with Cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* **2003**, *77*, 204–210, doi:10.1093/ajcn/77.1.204.

70. Viljakainen, H.T.; Palssa, A.; Kärkkäinen, M.; Jakobsen, J.; Lamberg-Allardt, C. How Much Vitamin D $_3$ Do the Elderly Need? *J Am Coll Nutr* **2006**, *25*, 429–435, doi:10.1080/07315724.2006.10719556.

71. Viljakainen, H.T.; Natri, A.-M.; Kärkkäinen, M.; Huttunen, M.M.; Palssa, A.; Jakobsen, J.; Cashman, K.D.; Mølgaard, C.; Lamberg-Allardt, C. A Positive Dose-Response Effect of Vitamin D Supplementation on Site-Specific Bone Mineral Augmentation in Adolescent Girls: A Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled 1-Year Intervention. *J Bone Miner Res* **2006**, *21*, 836–844, doi:10.1359/jbmr.060302.

72. Holick M.F. Biological Effects of Light. Walter de Gruyter & Co; Berlin, Germany: 1993. Sunlight, Vitamin D and Human Health.

73. McKenzie, R.L.; Johnston, P. V.; Smale, D.; Bodhaine, B.A.; Madronich, S. Altitude Effects on UV Spectral Irradiance Deduced from Measurements at Lauder, New Zealand, and at Mauna Loa Observatory, Hawaii. *Journal of Geophysical Research: Atmospheres* **2001**, *106*, 22845–22860, doi:10.1029/2001JD900135.

74. Engelsen, O. The Relationship between Ultraviolet Radiation Exposure and Vitamin D Status. *Nutrients* **2010**, *2*, 482–495, doi:10.3390/nu2050482.

75. Webb, A.R.; Kline, L.; Holick, M.F. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D3: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D3 Synthesis in Human Skin. *J Clin Endocrinol Metab* **1988**, *67*, 373–378, doi:10.1210/jcem-67-2-373.

76. Matsuoka, L.Y.; Wortsman, J.; Hanifan, N.; Holick, M.F. Chronic Sunscreen Use Decreases Circulating Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D. A Preliminary Study. *Arch Dermatol* **1988**, *124*, 1802–1804.

77. Fitzpatrick, T.B. The Validity and Practicality of Sun-Reactive Skin Types I through VI. *Arch Dermatol* **1988**, *124*, 869–871, doi:10.1001/archderm.124.6.869.

78. MacLaughlin, J.; Holick, M.F. Aging Decreases the Capacity of Human Skin to Produce Vitamin D3. *J Clin Invest* **1985**, *76*, 1536–1538, doi:10.1172/JCI112134.

79. Stamp, T.C.; Haddad, J.G.; Twigg, C.A. Comparison of Oral 25-Hydroxycholecalciferol, Vitamin D, and Ultraviolet Light as Determinants of Circulating 25-Hydroxyvitamin D. *Lancet* **1977**, *1*, 1341–1343, doi:10.1016/s0140-6736(77)92553-3.

80. Davie, M.W.; Lawson, D.E.; Emberson, C.; Barnes, J.L.; Roberts, G.E.; Barnes, N.D. Vitamin D from Skin: Contribution to Vitamin D Status Compared with Oral Vitamin D in Normal and Anticonvulsant-Treated Subjects. *Clin Sci (Lond)* **1982**, *63*, 461–472, doi:10.1042/cs0630461.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

81. Engelsen, O. The Relationship between Ultraviolet Radiation Exposure and Vitamin D Status. *Nutrients* **2010**, *2*, 482–495, doi:10.3390/nu2050482.

82. Sallander, E.; Wester, U.; Bengtsson, E.; Wiegleb Edström, D. Vitamin D Levels after UVB Radiation: Effects by UVA Additions in a Randomized Controlled Trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* **2013**, *29*, 323–329, doi:10.1111/phpp.12076.

83. Jager, N.; Schöpe, J.; Wagenpfeil, S.; Bocionek, P.; Saternus, R.; Vogt, T.; Reichrath, J. The Impact of UV-Dose, Body Surface Area Exposed and Other Factors on Cutaneous Vitamin D Synthesis Measured as Serum 25(OH)D Concentration: Systematic Review and Meta-Analysis. *Anticancer Res* **2018**, *38*, 1165–1171, doi:10.21873/anticanres.12336.

84. Taylor, C.L.; Patterson, K.Y.; Roseland, J.M.; Wise, S.A.; Merkel, J.M.; Pehrsson, P.R.; Yetley, E.A. Including Food 25-Hydroxyvitamin D in Intake Estimates May Reduce the Discrepancy between Dietary and Serum Measures of Vitamin D Status. *J Nutr* **2014**, *144*, 654–659, doi:10.3945/jn.113.189811.

85. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010 .

86. *Percent Reporting and Mean Amounts of Selected Vitamins and Minerals Food and Beverages and Dietary Supplements by Gender and Age, in the United States, 2015-2016.*;

87. Dominguez, L.J.; Farruggia, M.; Veronese, N.; Barbagallo, M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites* **2021**, *11*, doi:10.3390/metabo11040255.

88. Saliba, W.; Barnett, O.; Rennert, H.S.; Lavi, I.; Rennert, G. The Relationship between Serum 25(OH)D and Parathyroid Hormone Levels. *Am J Med* **2011**, *124*, 1165–1170, doi:10.1016/j.amjmed.2011.07.009.

89. Sanders, K.M.; Stuart, A.L.; Williamson, E.J.; Simpson, J.A.; Kotowicz, M.A.; Young, D.; Nicholson, G.C. Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* **2010**, *303*, 1815–1822, doi:10.1001/jama.2010.594.

90. Need, A.G.; O'Loughlin, P.D.; Morris, H.A.; Coates, P.S.; Horowitz, M.; Nordin, B.C. Vitamin D Metabolites and Calcium Absorption in Severe Vitamin D Deficiency. *Journal of Bone and Mineral Research* **2008**, *23*, 1859–1863, doi:10.1359/jbmr.080607.

91. Gani, L.; How, C. Vitamin D Deficiency. *Singapore Med J* **2015**, *56*, 433–437, doi:10.11622/smedj.2015119.

92. Bess Dawson-Hughes(2019) Vitamin D Deficiency in Adults: Definition, Clinical Manifestations, and Treatment. Avaiable on UpToDate.Com (Last Accessed on 31/12/2022) .

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

93. Dudenkov, D. V; Yawn, B.P.; Oberhelman, S.S.; Fischer, P.R.; Singh, R.J.; Cha, S.S.; Maxson, J.A.; Quigg, S.M.; Thacher, T.D. Changing Incidence of Serum 25-Hydroxyvitamin D Values Above 50 Ng/ML: A 10-Year Population-Based Study. *Mayo Clin Proc* **2015**, *90*, 577–586, doi:10.1016/j.mayocp.2015.02.012.

94. Holick, M.F. Vitamin D Is Not as Toxic as Was Once Thought: A Historical and an Up-to-Date Perspective. *Mayo Clin Proc* **2015**, *90*, 561–564, doi:10.1016/j.mayocp.2015.03.015.

95. Pludowski, P.; Holick, M.F.; Grant, W.B.; Konstantynowicz, J.; Mascarenhas, M.R.; Haq, A.; Povoroznyuk, V.; Balatska, N.; Barbosa, A.P.; Karonova, T.; et al. Vitamin D Supplementation Guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2018**, *175*, 125–135, doi:10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.

96. Khazai, N.; Judd, S.E.; Tangpricha, V. Calcium and Vitamin D: Skeletal and Extraskeletal Health. *Curr Rheumatol Rep* **2008**, *10*, 110–117, doi:10.1007/s11926-008-0020-y.

97. Khundmiri, S.J.; Murray, R.D.; Lederer, E. PTH and Vitamin D. *Compr Physiol* **2016**, *6*, 561–601, doi:10.1002/cphy.c140071.

98. Moslehi, N.; Shab-Bidar, S.; Mirmiran, P.; Hosseinpanah, F.; Azizi, F. Determinants of Parathyroid Hormone Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *British Journal of Nutrition* **2015**, *114*, 1360–1374, doi:10.1017/S0007114515003189.

99. Lotito, A.; Teramoto, M.; Cheung, M.; Becker, K.; Sukumar, D. Serum Parathyroid Hormone Responses to Vitamin D Supplementation in Overweight/Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients* **2017**, *9*, doi:10.3390/nu9030241.

100. Aranow, C. Vitamin D and the Immune System. *J Investig Med* **2011**, *59*, 881–886, doi:10.2310/JIM.0b013e31821b8755.

101. Umar, M.; Sastry, K.S.; Chouchane, A.I. Role of Vitamin D Beyond the Skeletal Function: A Review of the Molecular and Clinical Studies. *Int J Mol Sci* **2018**, *19*, doi:10.3390/ijms19061618.

102. Wang, Q.; He, Y.; Shen, Y.; Zhang, Q.; Chen, D.; Zuo, C.; Qin, J.; Wang, H.; Wang, J.; Yu, Y. Vitamin D Inhibits COX-2 Expression and Inflammatory Response by Targeting Thioesterase Superfamily Member 4. *J Biol Chem* **2014**, *289*, 11681–11694, doi:10.1074/jbc.M113.517581.

103. Bessler, H.; Djaldetti, M. 1α,25-Dihydroxyvitamin D3 Modulates the Interaction between Immune and Colon Cancer Cells. *Biomed Pharmacother* **2012**, *66*, 428–432, doi:10.1016/j.biopha.2012.06.005.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

104. Krishnan, A. V; Feldman, D. Molecular Pathways Mediating the Anti-Inflammatory Effects of Calcitriol: Implications for Prostate Cancer Chemoprevention and Treatment. *Endocr Relat Cancer* **2010**, *17*, R19-38, doi:10.1677/ERC-09-0139.

105. Cordes, T.; Hoellen, F.; Dittmer, C.; Salehin, D.; Kümmel, S.; Friedrich, M.; Köster, F.; Becker, S.; Diedrich, K.; Thill, M. Correlation of Prostaglandin Metabolizing Enzymes and Serum PGE2 Levels with Vitamin D Receptor and Serum 25(OH)2D3 Levels in Breast and Ovarian Cancer. *Anticancer Res* **2012**, *32*, 351–357.

106. Sergeev, I.N. Vitamin D-Mediated Apoptosis in Cancer and Obesity. *Horm Mol Biol Clin Investig* **2014**, *20*, 43–49, doi:10.1515/hmbci-2014-0035.

107. Patel, J.B.; Patel, K.D.; Patel, S.R.; Shah, F.D.; Shukla, S.N.; Patel, P.S. Recent Candidate Molecular Markers: Vitamin D Signaling and Apoptosis Specific Regulator of P53 (ASPP) in Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* **2012**, *13*, 1727–1735, doi:10.7314/apjcp.2012.13.5.1727.

108. Bhutia, S.K. Vitamin D in Autophagy Signaling for Health and Diseases: Insights on Potential Mechanisms and Future Perspectives. *J Nutr Biochem* **2022**, *99*, 108841, doi:10.1016/j.jnutbio.2021.108841.

109. Slominski, A.T.; Brożyna, A.A.; Zmijewski, M.A.; Janjetovic, Z.; Kim, T.-K.; Slominski, R.M.; Tuckey, R.C.; Mason, R.S.; Jetten, A.M.; Guroji, P.; et al. The Role of Classical and Novel Forms of Vitamin D in the Pathogenesis and Progression of Nonmelanoma Skin Cancers. *Adv Exp Med Biol* **2020**, *1268*, 257–283, doi:10.1007/978-3-030-46227-7_13.

110. Mahamat-Saleh, Y.; Aune, D.; Schlesinger, S. 25-Hydroxyvitamin D Status, Vitamin D Intake, and Skin Cancer Risk: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Sci Rep* **2020**, *10*, 13151, doi:10.1038/s41598-020-70078-y.

111. Lesiak, A.; Norval, M.; Wodz-Naskiewicz, K.; Pawliczak, R.; Rogowski-Tylman, M.; Sysa-Jedrzejowska, A.; Sobjanek, M.; Wlodarkiewicz, A.; Narbutt, J. An Enhanced Risk of Basal Cell Carcinoma Is Associated with Particular Polymorphisms in the VDR and MTHFR Genes. *Exp Dermatol* **2011**, *20*, 800–804, doi:10.1111/j.1600-0625.2011.01328.x.

112. Vornicescu, C.; Ungureanu, L.; Șenilă, S.; Vesa, Ștefan; Cosgarea, R.; Baican, C.; Mihu, M. Assessment of Sun-related Behavior and Serum Vitamin D in Basal Cell Carcinoma: Preliminary Results. *Exp Ther Med* **2020**, *20*, 1–1, doi:10.3892/etm.2020.9317.

113. Tang, J.Y.; Parimi, N.; Wu, A.; Boscardin, W.J.; Shikany, J.M.; Chren, M.-M.; Cummings, S.R.; Epstein, E.H.; Bauer, D.C.; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group Inverse Association between Serum 25(OH) Vitamin D Levels and Non-Melanoma Skin Cancer in Elderly Men. *Cancer Causes Control* **2010**, *21*, 387–391, doi:10.1007/s10552-009-9470-4.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

114. Zinser, G.M.; Sundberg, J.P.; Welsh, J. Vitamin D(3) Receptor Ablation Sensitizes Skin to Chemically Induced Tumorigenesis. *Carcinogenesis* **2002**, *23*, 2103–2109, doi:10.1093/carcin/23.12.2103.

115. van Deventer, L.; Kannenberg, S.M.H.; du Toit, J. Vitamin D Status in Adult Patients with Nonmelanoma Skin Cancer in Cape Town, South Africa: A Cross-Sectional Study. *Int J Dermatol* **2018**, *57*, 922–927, doi:10.1111/ijd.14068.

116. Ince, B.; Yildirim, M.E.C.; Dadaci, M. Assessing the Effect of Vitamin D Replacement on Basal Cell Carcinoma Occurrence and Recurrence Rates in Patients with Vitamin D Deficiency. *Horm Cancer* **2019**, *10*, 145–149, doi:10.1007/s12672-019-00365-2.

117. Sies, H.; Cadenas, E. Oxidative Stress: Damage to Intact Cells and Organs. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **1985**, *311*, 617–631, doi:10.1098/rstb.1985.0168.

118. Sies, H. On the History of Oxidative Stress: Concept and Some Aspects of Current Development. *Curr Opin Toxicol* **2018**, *7*, 122–126, doi:10.1016/j.cotox.2018.01.002.

119. Lushchak, V.I. Free Radicals, Reactive Oxygen Species, Oxidative Stress and Its Classification. *Chem Biol Interact* **2014**, *224*, 164–175, doi:10.1016/j.cbi.2014.10.016.

120. Sies, H. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. *Antioxidants (Basel)* **2020**, *9*, doi:10.3390/antiox9090852.

121. Burton, G.J.; Jauniaux, E. Oxidative Stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **2011**, *25*, 287–299, doi:10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016.

122. Schieber, M.; Chandel, N.S. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Current Biology* **2014**, *24*, R453–R462, doi:10.1016/j.cub.2014.03.034.

123. Burton, G.J.; Jauniaux, E. Oxidative Stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **2011**, *25*, 287–299, doi:10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016.

124. Taito, S.; Hamada, H.; Sekikawa, K.; Kamikawa, N.; Takahashi, M. Oxidative Stress in Cigarette Smokers and Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Oxid Antioxid Med Sci* **2017**, *6*, 19, doi:10.5455/oams.050417.rv.026.

125. Fridovich, I. Superoxide Anion Radical (O2-.), Superoxide Dismutases, and Related Matters. *J Biol Chem* **1997**, *272*, 18515–18517, doi:10.1074/jbc.272.30.18515.

126. Di Marzo, N.; Chisci, E.; Giovannoni, R. The Role of Hydrogen Peroxide in Redox-Dependent Signaling: Homeostatic and Pathological Responses in Mammalian Cells. *Cells* **2018**, *7*, 156, doi:10.3390/cells7100156.

127. Pizzino, G.; Irrera, N.; Cucinotta, M.; Pallio, G.; Mannino, F.; Arcoraci, V.; Squadrito, F.; Altavilla, D.; Bitto, A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev* **2017**, *2017*, 8416763, doi:10.1155/2017/8416763.

128. Sharifi-Rad, M.; Anil Kumar, N. V; Zucca, P.; Varoni, E.M.; Dini, L.; Panzarini, E.; Rajkovic, J.; Tsouh Fokou, P.V.; Azzini, E.; Peluso, I.; et al. Lifestyle, Oxidative Stress,

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Front Physiol* **2020**, *11*, 694, doi:10.3389/fphys.2020.00694.

129. Halliwell, B. Biochemistry of Oxidative Stress. *Biochem Soc Trans* **2007**, *35*, 1147–1150, doi:10.1042/BST0351147.

130. Cai, Z.; Yan, L.-J. Protein Oxidative Modifications: Beneficial Roles in Disease and Health. *J Biochem Pharmacol Res* **2013**, *1*, 15–26.

131. Valavanidis, A.; Vlachogianni, T.; Fiotakis, C. 8-Hydroxy-2' -Deoxyguanosine (8-OHdG): A Critical Biomarker of Oxidative Stress and Carcinogenesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* **2009**, *27*, 120–139, doi:10.1080/10590500902885684.

132. Patlolla, A.K.; Barnes, C.; Yedjou, C.; Velma, V.R.; Tchounwou, P.B. Oxidative Stress, DNA Damage, and Antioxidant Enzyme Activity Induced by Hexavalent Chromium in Sprague-Dawley Rats. *Environ Toxicol* **2009**, *24*, 66–73, doi:10.1002/tox.20395.

133. Labarrere, C.A.; Kassab, G.S. Glutathione: A Samsonian Life-Sustaining Small Molecule That Protects against Oxidative Stress, Ageing and Damaging Inflammation. *Front Nutr* **2022**, *9*, 1007816, doi:10.3389/fnut.2022.1007816.

134. Lu, S.C. Glutathione Synthesis. *Biochim Biophys Acta* **2013**, *1830*, 3143–3153, doi:10.1016/j.bbagen.2012.09.008.

135. Meister, A.; Anderson, M.E. Glutathione. *Annu Rev Biochem* **1983**, *52*, 711–760, doi:10.1146/annurev.bi.52.070183.003431.

136. Younus, H. Therapeutic Potentials of Superoxide Dismutase. *Int J Health Sci (Qassim)* **2018**, *12*, 88–93.

137. Nandi, A.; Yan, L.-J.; Jana, C.K.; Das, N. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev* **2019**, *2019*, 9613090, doi:10.1155/2019/9613090.

138. Mirończuk-Chodakowska, I.; Witkowska, A.M.; Zujko, M.E. Endogenous Non-Enzymatic Antioxidants in the Human Body. *Adv Med Sci* **2018**, *63*, 68–78, doi:10.1016/j.advms.2017.05.005.

139. Theil, E.C. Ferritin Iron Minerals Are Chelator Targets, Antioxidants, and Coated, Dietary Iron. *Ann N Y Acad Sci* **2010**, *1202*, 197–204, doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05575.x.

140. Mannino, M.H.; Patel, R.S.; Eccardt, A.M.; Janowiak, B.E.; Wood, D.C.; He, F.; Fisher, J.S. Reversible Oxidative Modifications in Myoglobin and Functional Implications. *Antioxidants* **2020**, *9*, 549, doi:10.3390/antiox9060549.

141. Wurster, W.L.; Pyne-Geithman, G.J.; Peat, I.R.; Clark, J.F. Bilirubin Oxidation Products (BOXes): Synthesis, Stability and Chemical Characteristics. *Acta Neurochir Suppl* **2008**, *104*, 43–50, doi:10.1007/978-3-211-75718-5_8.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

142. Sautin, Y.Y.; Johnson, R.J. Uric Acid: The Oxidant-Antioxidant Paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2008**, *27*, 608–619, doi:10.1080/15257770802138558.

143. Salehi, B.; Rescigno, A.; Dettori, T.; Calina, D.; Docea, A.O.; Singh, L.; Cebeci, F.; Özçelik, B.; Bhia, M.; Dowlati Beirami, A.; et al. Avocado-Soybean Unsaponifiables: A Panoply of Potentialities to Be Exploited. *Biomolecules* **2020**, *10*, doi:10.3390/biom10010130.

144. Salehi, B.; Capanoglu, E.; Adrar, N.; Catalkaya, G.; Shaheen, S.; Jaffer, M.; Giri, L.; Suyal, R.; Jugran, A.K.; Calina, D.; et al. Cucurbits Plants: A Key Emphasis to Its Pharmacological Potential. *Molecules* **2019**, *24*, doi:10.3390/molecules24101854.

145. Ray, P.D.; Huang, B.-W.; Tsuji, Y. Reactive Oxygen Species (ROS) Homeostasis and Redox Regulation in Cellular Signaling. *Cell Signal* **2012**, *24*, 981–990, doi:10.1016/j.cellsig.2012.01.008.

146. Seo, M.Y.; Lee, S.M. Protective Effect of Low Dose of Ascorbic Acid on Hepatobiliary Function in Hepatic Ischemia/Reperfusion in Rats. *J Hepatol* **2002**, *36*, 72–77, doi:10.1016/s0168-8278(01)00236-7.

147. Chen, X.-F.; Wang, L.; Wu, Y.-Z.; Song, S.-Y.; Min, H.-Y.; Yang, Y.; He, X.; Liang, Q.; Yi, L.; Wang, Y.; et al. Effect of Puerarin in Promoting Fatty Acid Oxidation by Increasing Mitochondrial Oxidative Capacity and Biogenesis in Skeletal Muscle in Diabetic Rats. *Nutr Diabetes* **2018**, *8*, 1, doi:10.1038/s41387-017-0009-6.

148. Kurutas, E.B. The Importance of Antioxidants Which Play the Role in Cellular Response against Oxidative/Nitrosative Stress: Current State. *Nutr J* **2016**, *15*, 71, doi:10.1186/s12937-016-0186-5.

149. Forman, H.J.; Torres, M. Reactive Oxygen Species and Cell Signaling: Respiratory Burst in Macrophage Signaling. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**, *166*, S4-8, doi:10.1164/rccm.2206007.

150. de Oliveira, S.; Saldanha, C. An Overview about Erythrocyte Membrane. *Clin Hemorheol Microcirc* **2010**, *44*, 63–74, doi:10.3233/CH-2010-1253.

151. Maurya, P.K.; Kumar, P.; Chandra, P. Biomarkers of Oxidative Stress in Erythrocytes as a Function of Human Age. *World J Methodol* **2015**, *5*, 216–222, doi:10.5662/wjm.v5.i4.216.

152. Kocot, J.; Kiełczykowska, M.; Dąbrowski, W.; Piłat, J.; Rudzki, S.; Musik, I. Total Antioxidant Status Value and Superoxide Dismutase Activity in Human Colorectal Cancer Tissue Depending on the Stage of the Disease: A Pilot Study. *Adv Clin Exp Med* **2013**, *22*, 431–437.

153. Ma, Q. Role of Nrf2 in Oxidative Stress and Toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2013**, *53*, 401–426, doi:10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

154. Chen, J.; Liu, Y.; Zhao, Z.; Qiu, J. Oxidative Stress in the Skin: Impact and Related Protection. *Int J Cosmet Sci* **2021**, *43*, 495–509, doi:10.1111/ics.12728.

155. Mullenders, L.H.F. Solar UV Damage to Cellular DNA: From Mechanisms to Biological Effects. *Photochem Photobiol Sci* **2018**, *17*, 1842–1852, doi:10.1039/c8pp00182k.

156. Brand, R.M.; Wipf, P.; Durham, A.; Epperly, M.W.; Greenberger, J.S.; Falo, L.D. Targeting Mitochondrial Oxidative Stress to Mitigate UV-Induced Skin Damage. *Front Pharmacol* **2018**, *9*, 920, doi:10.3389/fphar.2018.00920.

157. Godic, A.; Poljšak, B.; Adamic, M.; Dahmane, R. The Role of Antioxidants in Skin Cancer Prevention and Treatment. *Oxid Med Cell Longev* **2014**, *2014*, 860479, doi:10.1155/2014/860479.

158. Schallreuter, K.U.; Kothari, S.; Chavan, B.; Spencer, J.D. Regulation of Melanogenesis--Controversies and New Concepts. *Exp Dermatol* **2008**, *17*, 395–404, doi:10.1111/j.1600-0625.2007.00675.x.

159. Ng, F.; Berk, M.; Dean, O.; Bush, A.I. Oxidative Stress in Psychiatric Disorders: Evidence Base and Therapeutic Implications. *Int J Neuropsychopharmacol* **2008**, *11*, 851–876, doi:10.1017/S1461145707008401.

160. Svobodová, A.R.; Galandáková, A.; Sianská, J.; Doležal, D.; Ulrichová, J.; Vostálová, J. Acute Exposure to Solar Simulated Ultraviolet Radiation Affects Oxidative Stress-Related Biomarkers in Skin, Liver and Blood of Hairless Mice. *Biol Pharm Bull* **2011**, *34*, 471–479, doi:10.1248/bpb.34.471.

161. Carrara, I.M.; Melo, G.P.; Bernardes, S.S.; Neto, F.S.; Ramalho, L.N.Z.; Marinello, P.C.; Luiz, R.C.; Cecchini, R.; Cecchini, A.L. Looking beyond the Skin: Cutaneous and Systemic Oxidative Stress in UVB-Induced Squamous Cell Carcinoma in Hairless Mice. *J Photochem Photobiol B* **2019**, *195*, 17–26, doi:10.1016/j.jphotobiol.2019.04.007.

162. Azzi, A. Oxidative Stress: What Is It? Can It Be Measured? Where Is It Located? Can It Be Good or Bad? Can It Be Prevented? Can It Be Cured? *Antioxidants (Basel)* **2022**, *11*, doi:10.3390/antiox11081431.

163. Sies, H. Total Antioxidant Capacity: Appraisal of a Concept. *J Nutr* **2007**, *137*, 1493–1495, doi:10.1093/jn/137.6.1493.

164. Ghezzi, P. Environmental Risk Factors and Their Footprints in Vivo - A Proposal for the Classification of Oxidative Stress Biomarkers. *Redox Biol* **2020**, *34*, 101442, doi:10.1016/j.redox.2020.101442.

165. Dean, R.T.; Fu, S.; Stocker, R.; Davies, M.J. Biochemistry and Pathology of Radical-Mediated Protein Oxidation. *Biochem J* **1997**, *324 (Pt 1)*, 1–18, doi:10.1042/bj3240001.

166. Moore, K.; Roberts, L.J. Measurement of Lipid Peroxidation. *Free Radic Res* **1998**, *28*, 659–671, doi:10.3109/10715769809065821.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

167. Marushchak, M.; Maksiv, K.; Krynytska, I.; Dutchak, O.; Behosh, N. The Severity of Oxidative Stress in Comorbid Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Hypertension: Does It Depend On ACE and AGT Gene Polymorphisms? *J Med Life* **2019**, *12*, 426–434, doi:10.25122/jml-2019-0108.

168. Slominski, A.T.; Zmijewski, M.A.; Plonka, P.M.; Szaflarski, J.P.; Paus, R. How UV Light Touches the Brain and Endocrine System Through Skin, and Why. *Endocrinology* **2018**, *159*, 1992–2007, doi:10.1210/en.2017-03230.

169. Shih, B.B.; Farrar, M.D.; Vail, A.; Allan, D.; Chao, M.-R.; Hu, C.-W.; Jones, G.D.D.; Cooke, M.S.; Rhodes, L.E. Influence of Skin Melanisation and Ultraviolet Radiation on Biomarkers of Systemic Oxidative Stress. *Free Radic Biol Med* **2020**, *160*, 40–46, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.034.

170. Halliday, G.M.; Damian, D.L.; Rana, S.; Byrne, S.N. The Suppressive Effects of Ultraviolet Radiation on Immunity in the Skin and Internal Organs: Implications for Autoimmunity. *J Dermatol Sci* **2012**, *66*, 176–182, doi:10.1016/j.jdermsci.2011.12.009.

171. Kahraman, A.; Inal, M.E. Protective Effects of Quercetin on Ultraviolet A Light-Induced Oxidative Stress in the Blood of Rat. *J Appl Toxicol* **2002**, *22*, 303–309, doi:10.1002/jat.863.

172. Piksin, I.N.; Biakin, S.P.; Kiselëva, R.A.; Kozlov, I.I.; Romanov, M.D.; Trofimov, V.A. [The Catalase Activity and Lipid Peroxidation of Donor Blood under Ultraviolet Irradiation]. *Vestn Khir Im I I Grek* **1994**, *152*, 119–121.

173. Mulero, M.; Romeu, M.; Giralt, M.; Folch, J.; Nogués, M.R.; Fortuño, A.; Sureda, F.X.; Linares, V.; Cabré, M.; Paternáin, J.L.; et al. Oxidative Stress-Related Markers and Langerhans Cells in a Hairless Rat Model Exposed to UV Radiation. *J Toxicol Environ Health A* **2006**, *69*, 1371–1385, doi:10.1080/15287390500471187.

174. Biernacki, M.; Brzóska, M.M.; Markowska, A.; Gałażyn-Sidorczuk, M.; Cylwik, B.; Gęgotek, A.; Skrzydlewska, E. Oxidative Stress and Its Consequences in the Blood of Rats Irradiated with UV: Protective Effect of Cannabidiol. *Antioxidants* **2021**, *10*, 821, doi:10.3390/antiox10060821.

175. Liguori, I.; Russo, G.; Curcio, F.; Bulli, G.; Aran, L.; Della-Morte, D.; Gargiulo, G.; Testa, G.; Cacciatore, F.; Bonaduce, D.; et al. Oxidative Stress, Aging, and Diseases. *Clin Interv Aging* **2018**, *Volume 13*, 757–772, doi:10.2147/CIA.S158513.

176. Tan, B.L.; Norhaizan, M.E.; Liew, W.-P.-P.; Sulaiman Rahman, H. Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual Interplay in Age-Related Diseases. *Front Pharmacol* **2018**, *9*, 1162, doi:10.3389/fphar.2018.01162.

177. Oguntibeju, O.O. Type 2 Diabetes Mellitus, Oxidative Stress and Inflammation: Examining the Links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* **2019**, *11*, 45–63.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

178. Butkowski, E.G.; Jelinek, H.F. Hyperglycaemia, Oxidative Stress and Inflammatory Markers. *Redox Rep* **2017**, *22*, 257–264, doi:10.1080/13510002.2016.1215643.

179. Yaribeygi, H.; Sathyapalan, T.; Atkin, S.L.; Sahebkar, A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev* **2020**, *2020*, 1–13, doi:10.1155/2020/8609213.

180. Senoner, T.; Dichtl, W. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? *Nutrients* **2019**, *11*, 2090, doi:10.3390/nu11092090.

181. Brito, R.; Castillo, G.; González, J.; Valls, N.; Rodrigo, R. Oxidative Stress in Hypertension: Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* **2015**, *123*, 325–335, doi:10.1055/s-0035-1548765.

182. Bajpai, J.; Prakash, V.; Kant, S.; Verma, A.K.; Srivastava, A.; Bajaj, D.K.; Ahmad, M.K.; Agarwal, A. Study of Oxidative Stress Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Their Correlation with Disease Severity in North Indian Population Cohort. *Lung India* **2017**, *34*, 324–329, doi:10.4103/lungindia.lungindia_205_16.

183. Fernández-Sánchez, A.; Madrigal-Santillán, E.; Bautista, M.; Esquivel-Soto, J.; Morales-González, Á.; Esquivel-Chirino, C.; Durante-Montiel, I.; Sánchez-Rivera, G.; Valadez-Vega, C.; Morales-González, J.A. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *Int J Mol Sci* **2011**, *12*, 3117–3132, doi:10.3390/ijms12053117.

184. Zahra, K.F.; Lefter, R.; Ali, A.; Abdellah, E.-C.; Trus, C.; Ciobica, A.; Timofte, D. The Involvement of the Oxidative Stress Status in Cancer Pathology: A Double View on the Role of the Antioxidants. *Oxid Med Cell Longev* **2021**, *2021*, 9965916, doi:10.1155/2021/9965916.

185. Hayes, J.D.; Dinkova-Kostova, A.T.; Tew, K.D. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell* **2020**, *38*, 167–197, doi:10.1016/j.ccell.2020.06.001.

186. Abo Elsoud, M.R.; Hewala, T.I. The Clinical Significance of Serum Oxidative Stress Biomarkers in Breast Cancer Females. *Medical Research Journal* **2019**, *4*, 1–7, doi:10.5603/MRJ.a2018.0039.

187. Nakamura, K.; Murakami, M.; Miura, D.; Yunoki, K.; Enko, K.; Tanaka, M.; Saito, Y.; Nishii, N.; Miyoshi, T.; Yoshida, M.; et al. Beta-Blockers and Oxidative Stress in Patients with Heart Failure. *Pharmaceuticals* **2011**, *4*, 1088–1100, doi:10.3390/ph4081088.

188. Https://Promocell.Com/Blog/Studying-Oxidative-Stress-and-Skin-Aging-Using-in-Vitro-Human-Cell-Culture-Models/.

189. Wiseman, H. Vitamin D Is a Membrane Antioxidant. Ability to Inhibit Iron-Dependent Lipid Peroxidation in Liposomes Compared to Cholesterol, Ergosterol and Tamoxifen and Relevance to Anticancer Action. *FEBS Lett* **1993**, *326*, 285–288, doi:10.1016/0014-5793(93)81809-e.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

190. Baradaran, A.; Nasri, H.; Rafieian-Kopaei, M. Oxidative Stress and Hypertension: Possibility of Hypertension Therapy with Antioxidants. *J Res Med Sci* **2014**, *19*, 358–367.

191. Berridge, M.J. Vitamin D, Reactive Oxygen Species and Calcium Signalling in Ageing and Disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* **2016**, *371*, 20150434, doi:10.1098/rstb.2015.0434.

192. Xu, Y.; Sun, Z. Molecular Basis of Klotho: From Gene to Function in Aging. *Endocr Rev* **2015**, *36*, 174–193, doi:10.1210/er.2013-1079.

193. Hayes, J.D.; Dinkova-Kostova, A.T. The Nrf2 Regulatory Network Provides an Interface between Redox and Intermediary Metabolism. *Trends Biochem Sci* **2014**, *39*, 199–218, doi:10.1016/j.tibs.2014.02.002.

194. Høyer-Hansen, M.; Nordbrandt, S.P.S.; Jäättelä, M. Autophagy as a Basis for the Health-Promoting Effects of Vitamin D. *Trends Mol Med* **2010**, *16*, 295–302, doi:10.1016/j.molmed.2010.04.005.

195. Lugrin, J.; Rosenblatt-Velin, N.; Parapanov, R.; Liaudet, L. The Role of Oxidative Stress during Inflammatory Processes. *Biol Chem* **2014**, *395*, 203–230, doi:10.1515/hsz-2013-0241.

196. Jain, S.K.; Parsanathan, R.; Achari, A.E.; Kanikarla-Marie, P.; Bocchini, J.A. Glutathione Stimulates Vitamin D Regulatory and Glucose-Metabolism Genes, Lowers Oxidative Stress and Inflammation, and Increases 25-Hydroxy-Vitamin D Levels in Blood: A Novel Approach to Treat 25-Hydroxyvitamin D Deficiency. *Antioxid Redox Signal* **2018**, *29*, 1792–1807, doi:10.1089/ars.2017.7462.

197. Berridge, M.J. Vitamin D Deficiency Accelerates Ageing and Age-Related Diseases: A Novel Hypothesis. *J Physiol* **2017**, *595*, 6825–6836, doi:10.1113/JP274887.

198. Jain, S.K.; Parsanathan, R.; Achari, A.E.; Kanikarla-Marie, P.; Bocchini, J.A. Glutathione Stimulates Vitamin D Regulatory and Glucose-Metabolism Genes, Lowers Oxidative Stress and Inflammation, and Increases 25-Hydroxy-Vitamin D Levels in Blood: A Novel Approach to Treat 25-Hydroxyvitamin D Deficiency. *Antioxid Redox Signal* **2018**, *29*, 1792–1807, doi:10.1089/ars.2017.7462.

199. Harvey, C.J.; Thimmulappa, R.K.; Singh, A.; Blake, D.J.; Ling, G.; Wakabayashi, N.; Fujii, J.; Myers, A.; Biswal, S. Nrf2-Regulated Glutathione Recycling Independent of Biosynthesis Is Critical for Cell Survival during Oxidative Stress. *Free Radic Biol Med* **2009**, *46*, 443–453, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2008.10.040.

200. Jain, S.K.; Micinski, D. Vitamin D Upregulates Glutamate Cysteine Ligase and Glutathione Reductase, and GSH Formation, and Decreases ROS and MCP-1 and IL-8 Secretion in High-Glucose Exposed U937 Monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* **2013**, *437*, 7–11, doi:10.1016/j.bbrc.2013.06.004.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

201. Parsanathan, R.; Jain, S.K. Glutathione Deficiency Alters the Vitamin D-Metabolizing Enzymes CYP27B1 and CYP24A1 in Human Renal Proximal Tubule Epithelial Cells and Kidney of HFD-Fed Mice. *Free Radic Biol Med* **2019**, *131*, 376–381, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.017.

202. Saedisomeolia, A.; Taheri, E.; Djalali, M.; Djazayeri, A.; Qorbani, M.; Rajab, A.; Larijani, B. Vitamin D Status and Its Association with Antioxidant Profiles in Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study in Iran. *Indian J Med Sci* **2013**, *67*, 29–37.

203. Wimalawansa, S.J. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. *Biology (Basel)* **2019**, *8*, doi:10.3390/biology8020030.

204. Lan, N.; Luo, G.; Yang, X.; Cheng, Y.; Zhang, Y.; Wang, X.; Wang, X.; Xie, T.; Li, G.; Liu, Z.; et al. 25-Hydroxyvitamin D3-Deficiency Enhances Oxidative Stress and Corticosteroid Resistance in Severe Asthma Exacerbation. *PLoS One* **2014**, *9*, e111599, doi:10.1371/journal.pone.0111599.

205. Câmara, A.B.; Brandão, I.A. The Relationship between Vitamin D Deficiency and Oxidative Stress Can Be Independent of Age and Gender. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* **2021**, *91*, 108–123, doi:10.1024/0300-9831/a000614.

206. Eftekhari, M.H.; Akbarzadeh, M.; Dabbaghmanesh, M.H.; Hassanzadeh, J. The Effect of Calcitriol on Lipid Profile and Oxidative Stress in Hyperlipidemic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *ARYA Atheroscler* **2014**, *10*, 82–88.

207. Paprocki, J.; Sutkowy, P.; Piechocki, J.; Woźniak, A. Association between Vitamin D Supplements, Oxidative Stress Biomarkers, and Hyperbaric Therapy in Patients with Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Oxid Med Cell Longev* **2021**, *2021*, 8895323, doi:10.1155/2021/8895323.

208. Sander, C.S.; Chang, H.; Hamm, F.; Elsner, P.; Thiele, J.J. Role of Oxidative Stress and the Antioxidant Network in Cutaneous Carcinogenesis. *Int J Dermatol* **2004**, *43*, 326–335, doi:10.1111/j.1365-4632.2004.02222.x.

209. Smith, J.S.; Wey, H.E.; Leikauf, G.D.; Baxter, C.S. JB6 Murine Epidermal Cell Lines Sensitive and Resistant to 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate (TPA)-Induced Transformation Exhibit Differential Arachidonic Acid Metabolism in Response to TPA and the Calcium Ionophore A23187. *Carcinogenesis* **1992**, *13*, 189–192, doi:10.1093/carcin/13.2.189.

210. Bittinger, F.; González-García, J.L.; Klein, C.L.; Brochhausen, C.; Offner, F.; Kirkpatrick, C.J. Production of Superoxide by Human Malignant Melanoma Cells. *Melanoma Res* **1998**, *8*, 381–387, doi:10.1097/00008390-199810000-00001.

211. Lehtola, K.; Laurikainen, L.; Leino, L.; Ahotupa, M.; Punnonen, K. Antioxidant Enzymes Are Elevated in Dimethylbenz[a]Anthracene-Induced Neoplastic Murine Keratinocytes Containing an Active RasHa Oncogene. *J Cancer Res Clin Oncol* **1995**, *121*, 402–406, doi:10.1007/BF01212946.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

212. Vural, P.; Canbaz, M.; Selçuki, D. Plasma Antioxidant Defense in Actinic Keratosis and Basal Cell Carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **1999**, *13*, 96–101.

213. Sander, C.S.; Hamm, F.; Elsner, P.; Thiele, J.J. Oxidative Stress in Malignant Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer. *Br J Dermatol* **2003**, *148*, 913–922, doi:10.1046/j.1365-2133.2003.05303.x.

214. Schadendorf, D.; Zuberbier, T.; Diehl, S.; Schadendorf, C.; Czarnetzki, B.M. Serum Manganese Superoxide Dismutase Is a New Tumour Marker for Malignant Melanoma. *Melanoma Res* **1995**, *5*, 351–353, doi:10.1097/00008390-199510000-00008.

Αναφορές Πρακτικού μέρους

[1] Apalla, Z., Nashan, D., Weller, R. B., &Castellsagué, X. (2017). Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. Dermatology and Therapy, 7(S1), 5–19. https://doi.org/10.1007/s13555-016-0165-y

[2] Fania, L., Didona, D., Morese, R., Campana, I., Coco, V., Di Pietro, F. R., Ricci, F., Pallotta, S., Candi, E., Abeni, D., &Dellambra, E. (2020). Basal Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. Biomedicines, 8(11), 449. https://doi.org/10.3390/biomedicines8110449

[3] Fania, L., Didona, D., Di Pietro, F. R., Verkhovskaia, S., Morese, R., Paolino, G., Donati, M., Ricci, F., Coco, V., Ricci, F., Candi, E., Abeni, D., &Dellambra, E. (2021). Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. Biomedicines, 9(2), 171. https://doi.org/10.3390/biomedicines9020171

[4] Dodds, A., Chia, A., &Shumack, S. (2014). Actinic Keratosis: Rationale and Management. Dermatology and Therapy, 4(1), 11–31. https://doi.org/10.1007/s13555-014-0049-y

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

[5] Sinha, R. P., &Häder, D.-P. (2002). UV-induced DNA damage and repair: a review. Photochemical & Photobiological Sciences, 1(4), 225–236. https://doi.org/10.1039/b201230h

[6] Nishisgori, C. (2015). Current concept of photocarcinogenesis. Photochemical & Photobiological Sciences, 14(9), 1713–1721. https://doi.org/10.1039/c5pp00185d

[7] Goorochurn, R., Viennet, C., Granger, C., Fanian, F., Varin-Blank, N., Roy, C. Le, & Humbert, P. (2016). Biological processes in solar lentigo: insights brought by experimental models. Experimental Dermatology, 25(3), 174–177. https://doi.org/10.1111/exd.12937

[8] Heaney, R. P. (2008). Vitamin D in Health and Disease. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 3(5), 1535–1541. https://doi.org/10.2215/CJN.01160308

[9] Ramasamy, I. (2020). Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. Clinical Biochemist Reviews, 41(3), 103–126. https://doi.org/10.33176/AACB-20-00006

[10] Dominguez, L. J., Farruggia, M., Veronese, N., &Barbagallo, M. (2021). Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. Metabolites, 11(4), 255. https://doi.org/10.3390/metabo11040255

[11] Morgado-Águila, C., Gil-Fernández, G., Dávila-Villalobos, O. R., Pérez-Rey, J., Rey-Sánchez, P., & Rodríguez-Velasco, F. J. (2021). Vitamin D serum levels and non-melanoma skin cancer risk. PeerJ, 9, e12234. https://doi.org/10.7717/peerj.12234

[12] Martin-Gorgojo, A., Gilaberte, Y., & Nagore, E. (2021). Vitamin D and Skin Cancer: An Epidemiological, Patient-Centered Update and Review. Nutrients, 13(12), 4292. https://doi.org/10.3390/nu13124292

[13] Abdelwahab, R., Huang, R., Potla, S., Bhalla, S., AlQabandi, Y., Nandula, S. A., Boddepalli, C. S., Gutlapalli, S. D., Lavu, V. K., & Mohammed, L. (2022). The Relationship between Vitamin D and Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review. Cureus. https://doi.org/10.7759/cureus.29496

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

[14] Denzer, N., Vogt, T., &Reichrath, J. (2011). Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and skin cancer: A systematic review. Dermato-Endocrinology, 3(3), 205–210. https://doi.org/10.4161/derm.3.3.16519

[15] Sies, H. (2020). Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. Antioxidants, 9(9), 852. https://doi.org/10.3390/antiox9090852

[16] Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., &Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2017, 1–13. https://doi.org/10.1155/2017/8416763

[17] Sable, K. The Role of Dietary Antioxidants in Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer. Cutis 2023, 111, doi:10.12788/cutis.0672.

[18] Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., Rajkovic, J., TsouhFokou, P. V., Azzini, E., Peluso, I., Prakash Mishra, A., Nigam, M., El Rayess, Y., Beyrouthy, M. El, Polito, L., Iriti, M., Martins, N., Martorell, M., Docea, A. O., … Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. Frontiers in Physiology, 11. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00694

[19] Holliman, G.; Lowe, D.; Cohen, H.; Felton, S.; Raj, K. Ultraviolet Radiation-Induced Production of Nitric Oxide:A Multi-Cell and Multi-Donor Analysis. Sci Rep 2017, 7, 11105, doi:10.1038/s41598-017-11567-5.

[20] RajnochováSvobodová, A., Galandáková, A., Šianská, J., Doležal, D., Ulrichová, J., &Vostálová, J. (2011). Acute Exposure to Solar Simulated Ultraviolet Radiation Affects Oxidative Stress-Related Biomarkers in Skin, Liver and Blood of Hairless Mice. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 34(4), 471–479. https://doi.org/10.1248/bpb.34.471

[21] Obrador, E.; Liu-Smith, F.; Dellinger, R.W.; Salvador, R.; Meyskens, F.L.; Estrela, J.M. Oxidative Stress and Antioxidants in the Pathophysiology of Malignant Melanoma. Biol Chem 2019, 400, 589–612, doi:10.1515/hsz-2018-0327.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

[22] Chen, J.; Liu, Y.; Zhao, Z.; Qiu, J. Oxidative Stress in the Skin: Impact and Related Protection. Int J Cosmet Sci 2021, 43, 495–509, doi:10.1111/ics.12728

[23] Ferrera, L.; Barbieri, R.; Picco, C.; Zuccolini, P.; Remigante, A.; Bertelli, S.; Fumagalli, M.R.; Zifarelli, G.; La Porta, C.A.M.; Gavazzo, P.; et al. TRPM2 Oxidation Activates Two Distinct Potassium Channels in Melanoma Cells through Intracellular Calcium Increase. Int J Mol Sci 2021, 22, 8359, doi:10.3390/ijms22168359

[24] Remigante, A.; Spinelli, S.; Marino, A.; Pusch, M.; Morabito, R.; Dossena, S. Oxidative Stress and Immune Response in Melanoma: Ion Channels as Targets of Therapy. Int J Mol Sci 2023, 24, 887, doi:10.3390/ijms24010887.

[25] Wimalawansa, S. J. (2019). Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. Biology, 8(2), 30. https://doi.org/10.3390/biology8020030

[26] Slominski, A.T.; Brożyna, A.A.; Zmijewski, M.A.; Janjetovic, Z.; Kim, T.-K.; Slominski, R.M.; Tuckey, R.C.; Mason, R.S.; Jetten, A.M.; Guroji, P.; et al. The Role of Classical and Novel Forms of Vitamin D in the Pathogenesis and Progression of Nonmelanoma Skin Cancers. In; 2020; pp. 257–283.

[27] Chaiprasongsuk, A.; Janjetovic, Z.; Kim, T.-K.; Schwartz, C.J.; Tuckey, R.C.; Tang, E.K.Y.; Raman, C.; Panich, U.; Slominski, A.T. Hydroxylumisterols, Photoproducts of Pre-Vitamin D3, Protect Human Keratinocytes against UVB-Induced Damage. Int J Mol Sci 2020, 21, 9374, doi:10.3390/ijms21249374.

[28] Slominski, A.T.; Brożyna, A.A.; Kim, T.-K.; Elsayed, M.M.; Janjetovic, Z.; Qayyum, S.; Slominski, R.M.; Oak, A.S.W.; Li, C.; Podgorska, E.; et al. CYP11A1-derived Vitamin D Hydroxyderivatives as Candidates for Therapy of Basal and Squamous Cell Carcinomas. Int J Oncol 2022, 61, doi:10.3892/ijo.2022.5386

[29] Chaiprasongsuk, A.; Janjetovic, Z.; Kim, T.-K.; Jarrett, S.G.; D'Orazio, J.A.; Holick, M.F.; Tang, E.K.Y.; Tuckey, R.C.; Panich, U.; Li, W.; et al. Protective Effects of Novel Derivatives of Vitamin D3 and Lumisterol against UVB-Induced Damage in Human

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Keratinocytes Involve Activation of Nrf2 and P53 Defense Mechanisms. Redox Biol 2019, 24, 101206, doi:10.1016/j.redox.2019.101206.

[30] Slominski, R.M.; Raman, C.; Elmets, C.; Jetten, A.M.; Slominski, A.T.; Tuckey, R.C. The Significance of CYP11A1 Expression in Skin Physiology and Pathology. Mol Cell Endocrinol 2021, 530, 111238, doi:10.1016/j.mce.2021.111238.

[31] Gracia-Darder, I., Carrera, C., Alamon-Reig, F., Puig, S., Malvehy, J., &Podlipnik, S. (2022). Vitamin D deficiency in melanoma patients is associated with worse overall survival: a retrospective cohort study. Melanoma Research, 32(5), 384–387. https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000842

[32] Holick, M.F. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. Ann Epidemiol 2009, 19, 73–78, doi:10.1016/j.annepidem.2007.12.001.

[33] Cinquanta, L.; Fontana, D.E.; Bizzaro, N. Chemiluminescent Immunoassay Technology: What Does It Change in Autoantibody Detection? Autoimmunity Highlights 2017, 8, 9, doi:10.1007/s13317-017-0097-2.

[34] Bentow, C.; Swart, A.; Wu, J.; Seaman, A.; Manfredi, M.; Infantino, M.; Benucci, M.; Lakos, G.; Mahler, M. Clinical Performance Evaluation of a Novel Rapid Response Chemiluminescent Immunoassay for the Detection of Autoantibodies to Extractable Nuclear Antigens. Clinica Chimica Acta 2013, 424, 141–147, doi:10.1016/j.cca.2013.05.011.

[35] Findeisen, P.; Leis, M.; Bendig, G.; Grimme, J.; Moser, E.; Vogl, C.; Christenson, R. A Multicenter Performance Evaluation of the New Elecsys Vitamin D Total <scp>III</Scp> Assay versus Reference Isotope Dilution Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry and Commercially Available Comparators. J Clin Lab Anal 2022, 36, doi:10.1002/jcla.24610.

[36]Https://Labogids.Sintmaria.Be/Sites/Default/Files/Vitamine_d_iii_2022-06_v2.Pdf.(τελευταία επίσκεψη 20/4/2023)

[37] Https://Www.Chemicool.Com/Definition/Liquid_chromatography_lc.Html. (τελευταία επίσκεψη 20/4/2023)

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

[38]van den Ouweland, J.M.W. Analysis of Vitamin D Metabolites by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. TrAC Trends in Analytical Chemistry 2016, 84, 117–130, doi:10.1016/j.trac.2016.02.005.

[39]Https://En.Wikipedia.Org/Wiki/Liquid_chromatography%E2%80%93mass_spectrometry (τελευταία επίσκεψη 20/4/2023)

[40] Holick, M.F.; Binkley, N.C.; Bischoff-Ferrari, H.A.; Gordon, C.M.; Hanley, D.A.; Heaney, R.P.; Murad, M.H.; Weaver, C.M. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96, 1911–1930, doi:10.1210/jc.2011-0385.

[41] Nowson, C.A.; McGrath, J.J.; Ebeling, P.R.; Haikerwal, A.; Daly, R.M.; Sanders, K.M.; Seibel, M.J.; Mason, R.S. Vitamin D and Health in Adults in Australia and New Zealand: A Position Statement. Medical Journal of Australia 2012, 196, 686–687, doi:10.5694/mja11.10301.

[42] Płudowski, P.; Karczmarewicz, E.; Bayer, M.; Carter, G.; Chlebna-Sokół, D.; Czech-Kowalska, J.; Dębski, R.; Decsi, T.; Dobrzańska, A.; Franek, E.; et al. Practical Guidelines for the Supplementation of Vitamin D and the Treatment of Deficits in Central Europe — Recommended Vitamin D Intakes in the General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency. Endokrynol Pol 2013, 64, 319–327, doi:10.5603/EP.2013.0012.

[43] Institute of Medicine . Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academies Press; Washington, DC, USA: 2011.;

[44] The National Osteoporosis Society Vitamin D and Bone Health: A Practical Clinical Guideline for Patient Management . Available Online: Https://Nos.Org.Uk/Media/2073/Vitamin-d-and-Bone-Health-Adults.

[44] Reddy YN, M. S. K. D. P. M. (2004). Role of Free Radicals and Antioxidants in TB Pa-Tients. Indian Journal of Tuberc, 51, 213–218. ;

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

[45] Veskoukis, A.S.; Kyparos, A.; Paschalis, V.; Nikolaidis, M.G. Spectrophotometric Assays for Measuring Redox Biomarkers in Blood. Biomarkers 2016, 21, 208–217, doi:10.3109/1354750X.2015.1126648

[46] Oliveira-Silva, J.A. de; Yamamoto, J.U.P.; Oliveira, R.B. de; Monteiro, V.C.L.; Frangipani, B.J.; Kyosen, S.O.; Martins, A.M.; D'Almeida, V. Oxidative Stress Assessment by Glutathione Peroxidase Activity and Glutathione Levels in Response to Selenium Supplementation in Patients with Mucopolysaccharidosis I, II and VI. Genet Mol Biol 2019, 42, 1–8, doi:10.1590/1678-4685-GMB-2017-0334.

[47] Owen, J.B.; Butterfield, D.A. Measurement of Oxidized/Reduced Glutathione Ratio. Methods Mol Biol 2010, 648, 269–277, doi:10.1007/978-1-60761-756-3_18.

[48] Slaughter, M.R.; O'Brien, P.J. Fully-Automated Spectrophotometric Method for Measurement of Antioxidant Activity of Catalase. Clin Biochem 2000, 33, 525–534, doi:10.1016/S0009-9120(00)00158-2.

[49] Janaszewska, A.; Bartosz, G. Assay of Total Antioxidant Capacity: Comparison of Four Methods as Applied to Human Blood Plasma. Scand J Clin Lab Invest 2002, 62, 231–236, doi:10.1080/003655102317475498.

[50] Farhangi, M.A.; Vajdi, M.; Fathollahi, P. Dietary Total Antioxidant Capacity (TAC), General and Central Obesity Indices and Serum Lipids among Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. International Journal for Vitamin and Nutrition Research 2020, 1–17, doi:10.1024/0300-9831/a000675.

[51] Ghiselli, A.; Serafini, M.; Natella, F.; Scaccini, C. Total Antioxidant Capacity as a Tool to Assess Redox Status: Critical View and Experimental Data. Free Radic Biol Med 2000, 29, 1106–1114, doi:10.1016/S0891-5849(00)00394-4

[52] Keles, M.S.; Taysi, S.; Sen, N.; Aksoy, H.; Akçay, F. Effect of Corticosteroid Therapy on Serum and CSF Malondialdehyde and Antioxidant Proteins in Multiple Sclerosis. Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques 2001, 28, 141–143, doi:10.1017/S0317167100052823.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

[53] Khoubnasabjafari, M.; Ansarin, K.; Jouyban, A. Reliability of Malondialdehyde as a Biomarker of Oxidative Stress in Psychological Disorders. Bioimpacts 2015, 5, 123–127, doi:10.15171/bi.2015.20.

[54] Devasagayam, T.P.A.; Boloor, K.K.; Ramasarma, T. Methods for Estimating Lipid Peroxidation: An Analysis of Merits and Demerits. Indian J Biochem Biophys 2003, 40, 300–308.

[55] Z.A. Reznick, L. Packer, Oxidative Damage to Proteins: Spectro[1]photometric Method for Carbonyl Assay, in: N.J. Abelson, I.M. Simon (Eds.), Methods in Enzymology, 233, Academic Press, New York, 1994, Pp. 357–363. In

[56] Patsoukis, N.; Zervoudakis, G.; Panagopoulos, N.T.; Georgiou, C.D.; Angelatou, F.; Matsokis, N.A. Thiol Redox State (TRS) and Oxidative Stress in the Mouse Hippocampus after Pentylenetetrazol-Induced Epileptic Seizure. Neurosci Lett 2004, 357, 83–86, doi:10.1016/j.neulet.2003.10.080.

[57] Kehm, R.; Baldensperger, T.; Raupbach, J.; Höhn, A. Protein Oxidation - Formation Mechanisms, Detection and Relevance as Biomarkers in Human Diseases. Redox Biol 2021, 42, 101901, doi:10.1016/j.redox.2021.101901.

[58] Merrill, S. J., Subramanian, M., &Godar, D. E. (2016). Worldwide cutaneous malignant melanoma incidences analyzed by sex, age, and skin type over time (1955-2007): Is HPV infection of androgenic hair follicular melanocytes a risk factor for developing melanoma exclusively in people of European-ancestry? Dermato-Endocrinology, 8(1), e1215391. https://doi.org/10.1080/19381980.2016.1215391

[59] Apalla, Z., Nashan, D., Weller, R. B., &Castellsagué, X. (2017). Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. Dermatology and Therapy, 7(S1), 5–19. https://doi.org/10.1007/s13555-016-0165-y

[60] Fania, L., Didona, D., Morese, R., Campana, I., Coco, V., Di Pietro, F. R., Ricci, F., Pallotta, S., Candi, E., Abeni, D., &Dellambra, E. (2020). Basal Cell Carcinoma: From

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. Biomedicines, 8(11), 449. https://doi.org/10.3390/biomedicines8110449

[61] Fania, L., Didona, D., Di Pietro, F. R., Verkhovskaia, S., Morese, R., Paolino, G., Donati, M., Ricci, F., Coco, V., Ricci, F., Candi, E., Abeni, D., &Dellambra, E. (2021). Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. Biomedicines, 9(2), 171. https://doi.org/10.3390/biomedicines9020171

[62] Xyda, S. E., Kotsa, K., Doumas, A., Papanastasiou, E., Garyfallos, A. A., &Samoutis, G. (2022). Could the Majority of the Greek and Cypriot Population Be Vitamin D Deficient? Nutrients, 14(18), 3778. https://doi.org/10.3390/nu14183778

[63] Manios, Y., Moschonis, G., Lambrinou, C.-P., Tsoutsoulopoulou, K., Binou, P., Karachaliou, A., Breidenassel, C., Gonzalez-Gross, M., Kiely, M., & Cashman, K. D. (2018). A systematic review of vitamin D status in southern European countries. European Journal of Nutrition, 57(6), 2001–2036. https://doi.org/10.1007/s00394-017-1564-2

[64] Mahamat-Saleh, Y., Aune, D., & Schlesinger, S. (2020). 25-Hydroxyvitamin D status, vitamin D intake, and skin cancer risk: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies. Scientific Reports, 10(1), 13151. https://doi.org/10.1038/s41598-020-70078-y

[65] Tang, J. Y., Parimi, N., Wu, A., John Boscardin, W., Shikany, J. M., Chren, M.-M., Cummings, S. R., Epstein, E. H., & Bauer, D. C. (2010). Inverse association between serum 25(OH) vitamin D levels and non-melanoma skin cancer in elderly men. Cancer Causes & Control, 21(3), 387–391. https://doi.org/10.1007/s10552-009-9470-4

[65] Lesiak, A., Norval, M., Wodz-Naskiewicz, K., Pawliczak, R., Rogowski-Tylman, M., Sysa-Jedrzejowska, A., Sobjanek, M., Wlodarkiewicz, A., &Narbutt, J. (2011). An enhanced risk of basal cell carcinoma is associated with particular polymorphisms in the VDR and MTHFR genes. Experimental Dermatology, 20(10), 800–804. https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01328.x

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

[66]Vornicescu, C., Ungureanu, L., Șenilă, S., Vesa, Ștefan, Cosgarea, R., Baican, C., &Mihu, M. (2020). Assessment of sun-related behavior and serum vitamin D in basal cell carcinoma: Preliminary results. Experimental and Therapeutic Medicine, 20(6), 1–1. https://doi.org/10.3892/etm.2020.9317

[67] Soares, A. M., Szejnfeld, V. L., Enokihara, M. Y., Michalany, N., & Castro, C. H. (2018). High serum 25-hydroxyvitamin D concentration in patients with a recent diagnosis of non-melanoma skin cancer: a case-control study. European Journal of Dermatology : EJD, 28(5), 649–653. https://doi.org/10.1684/ejd.2018.3401

[68]Jain, S. K., Parsanathan, R., Achari, A. E., Kanikarla-Marie, P., &Bocchini, J. A. (2018). Glutathione Stimulates Vitamin D Regulatory and Glucose-Metabolism Genes, Lowers Oxidative Stress and Inflammation, and Increases 25-Hydroxy-Vitamin D Levels in Blood: A Novel Approach to Treat 25-Hydroxyvitamin D Deficiency. Antioxidants & Redox Signaling, 29(17), 1792–1807. https://doi.org/10.1089/ars.2017.7462

[69] Paprocki, J., Sutkowy, P., Piechocki, J., &Woźniak, A. (2021). Association between Vitamin D Supplements, Oxidative Stress Biomarkers, and Hyperbaric Therapy in Patients with Sudden Sensorineural Hearing Loss. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021, 1–10. https://doi.org/10.1155/2021/8895323

[70] SPANIDIS, Y., MPESIOS, A., STAGOS, D., GOUTZOURELAS, N., BAR-OR, D., KARAPETSA, M., ZAKYNTHINOS, E., SPANDIDOS, D. A., TSATSAKIS, A. M., LEON, G., & KOURETAS, D. (2016). Assessment of the redox status in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes reveals great variations. Experimental and Therapeutic Medicine, 11(3), 895–903. https://doi.org/10.3892/etm.2016.2968

[71] Pompella, A., Sies, H., Wacker, R., Brouns, F., Grune, T., Biesalski, H. K., & Frank, J. (2014). The use of total antioxidant capacity as surrogate marker for food quality and its effect on health is to be discouraged. Nutrition, 30(7–8), 791–793. https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.12.002

[72] Chaisiriwong, L., Wanitphakdeedecha, R., Sitthinamsuwan, P., Sampattavanich, S., Chatsiricharoenkul, S., Manuskiatti, W., &Panich, U. (2016). A Case-Control Study of Involvement of Oxidative DNA Damage and Alteration of Antioxidant Defense System in

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Patients with Basal Cell Carcinoma: Modulation by Tumor Removal. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016, 1–12. https://doi.org/10.1155/2016/5934024

[73] RajnochováSvobodová, A., Galandáková, A., Šianská, J., Doležal, D., Ulrichová, J., &Vostálová, J. (2011). Acute Exposure to Solar Simulated Ultraviolet Radiation Affects Oxidative Stress-Related Biomarkers in Skin, Liver and Blood of Hairless Mice. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 34(4), 471–479. https://doi.org/10.1248/bpb.34.471

[74] Omar, H. S., Taha, F. M., Fouad, S., Ibrahim, F. A., El Gendy, A., Bassyouni, I. H., & El-Shazly, R. (2022). The association between vitamin D levels and oxidative stress markers in Egyptian Behcet's disease patients. Orphanet Journal of Rare Diseases, 17(1), 264. https://doi.org/10.1186/s13023-022-02416-4

[75] Stahl, W.; Sies, H. Bioactivity and Protective Effects of Natural Carotenoids. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease 2005, 1740, 101–107, doi:10.1016/j.bbadis.2004.12.006.

[76] Rodríguez-Luna, A.; Ávila-Román, J.; González-Rodríguez, M.L.; Cózar, M.J.; Rabasco, A.M.; Motilva, V.; Talero, E. Fucoxanthin-Containing Cream Prevents Epidermal Hyperplasia and UVB-Induced Skin Erythema in Mice. Mar Drugs 2018, 16, doi:10.3390/md16100378.

[77] Zhao, J.; Sharma, Y.; Agarwal, R. Significant Inhibition by the Flavonoid Antioxidant Silymarin against 12-O-Tetradecanoylphorbol 13-Acetate-Caused Modulation of Antioxidant and Inflammatory Enzymes, and Cyclooxygenase 2 and Interleukin-1alpha Expression in SENCAR Mouse Epidermis: Implications in the Prevention of Stage I Tumor Promotion. Mol Carcinog 1999, 26, 321–333.

[78] Narayanapillai, S.; Agarwal, C.; Deep, G.; Agarwal, R. Silibinin Inhibits Ultraviolet B Radiation-Induced DNA-Damage and Apoptosis by Enhancing Interleukin-12 Expression in JB6 Cells and SKH-1 Hairless Mouse Skin. Mol Carcinog 2014, 53, 471–479, doi:10.1002/mc.22000

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

[79] Zhao, J.; Sharma, Y.; Agarwal, R. Significant Inhibition by the Flavonoid Antioxidant Silymarin against 12-O-Tetradecanoylphorbol 13-Acetate-Caused Modulation of Antioxidant and Inflammatory Enzymes, and Cyclooxygenase 2 and Interleukin-1alpha Expression in SENCAR Mouse Epidermis: Implications in the Prevention of Stage I Tumor Promotion. Mol Carcinog 1999, 26, 321–333.

[80] Gunaseelan, S.; Balupillai, A.; Govindasamy, K.; Muthusamy, G.; Ramasamy, K.; Shanmugam, M.; Prasad, N.R. The Preventive Effect of Linalool on Acute and Chronic UVB-Mediated Skin Carcinogenesis in Swiss Albino Mice. Photochemical & Photobiological Sciences 2016, 15, 851–860, doi:10.1039/c6pp00075d.

[81] Kitture, R.; Ghosh, S.; More, P.A.; Date, K.; Gaware, S.; Datar, S.; Chopade, B.A.; Kale, S.N. Curcumin-Loaded, Self-Assembled Aloevera Template for Superior Antioxidant Activity and Trans-Membrane Drug Release. J Nanosci Nanotechnol 2015, 15, 4039–4045, doi:10.1166/jnn.2015.10322.

[82] Scheuer, C.; Pommergaard, H.-C.; Rosenberg, J.; Gögenur, I. Dose Dependent Sun Protective Effect of Topical Melatonin: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. J Dermatol Sci 2016, 84, 178–185, doi:10.1016/j.jdermsci.2016.08.007.

[83] Heo, M.Y.; Kim, S.H.; Yang, H.E.; Lee, S.H.; Jo, B.K.; Kim, H.P. Protection against Ultraviolet B- and C-Induced DNA Damage and Skin Carcinogenesis by the Flowers of Prunus Persica Extract. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis 2001, 496, 47–59, doi:10.1016/S1383-5718(01)00218-2.

[84] Philips, N.; Conte, J.; Chen, Y.-J.; Natrajan, P.; Taw, M.; Keller, T.; Givant, J.; Tuason, M.; Dulaj, L.; Leonardi, D.; et al. Beneficial Regulation of Matrixmetalloproteinases and Their Inhibitors, Fibrillar Collagens and Transforming Growth Factor-Beta by Polypodium Leucotomos, Directly or in Dermal Fibroblasts, Ultraviolet Radiated Fibroblasts, and Melanoma Cells. Arch Dermatol Res 2009, 301, 487–495, doi:10.1007/s00403-009-0950-x.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

[85] Ambothi, K.; Prasad, N.R.; Balupillai, A. Ferulic Acid Inhibits UVB-Radiation Induced Photocarcinogenesis through Modulating Inflammatory and Apoptotic Signaling in Swiss Albino Mice. Food Chem Toxicol 2015, 82, 72–78, doi:10.1016/j.fct.2015.04.031.

[86] Widyarini, S.; Husband, A.J.; Reeve, V.E. Protective Effect of the Isoflavonoid Equol against Hairless Mouse Skin Carcinogenesis Induced by UV Radiation Alone or with a Chemical Cocarcinogen. Photochem Photobiol 2005, 81, 32–37, doi:10.1562/2004-06-02-RA-183.

[87] Katiyar, S.K.; Mohan, R.R.; Agarwal, R.; Mukhtar, H. Protection against Induction of Mouse Skin Papillomas with Low and High Risk of Conversion to Malignancy by Green Tea Polyphenols. Carcinogenesis 1997, 18, 497–502, doi:10.1093/carcin/18.3.497.

[88] Filip, A.; Clichici, S.; Daicoviciu, D.; Catoi, C.; Bolfa, P.; Postescu, I.D.; Gal, A.; Baldea, I.; Gherman, C.; Muresan, A. Chemopreventive Effects of Calluna Vulgaris and Vitis Vinifera Extracts on UVB-Induced Skin Damage in SKH-1 Hairless Mice. J Physiol Pharmacol 2011, 62, 385–392.

[89] Patil, C.R.; Sonara, B.M.; Mahajan, U.B.; Patil, K.R.; Patil, D.D.; Jadhav, R.B.; Goyal, S.N.; Ojha, S. Chemomodulatory Potential of Bartogenic Acid Against DMBA/Croton Oil Induced Two-Step Skin Carcinogenesis in Mice. J Cancer 2016, 7, 2139–2147, doi:10.7150/jca.16446.

[90] Cosco, D.; Paolino, D.; Maiuolo, J.; Marzio, L. Di; Carafa, M.; Ventura, C.A.; Fresta, M. Ultradeformable Liposomes as Multidrug Carrier of Resveratrol and 5-Fluorouracil for Their Topical Delivery. Int J Pharm 2015, 489, 1–10, doi:10.1016/j.ijpharm.2015.04.056.

[91] Candido, T.Z.; de Paiva, R.E.F.; Figueiredo, M.C.; de Oliveira Coser, L.; Frajácomo, S.C.L.; Abbehausen, C.; Cardinalli, I.A.; Lustri, W.R.; Carvalho, J.E.; Ruiz, A.L.T.G.; et al. Silver Nimesulide Complex in Bacterial Cellulose Membranes as an Innovative Therapeutic Method for Topical Treatment of Skin Squamous Cell Carcinoma. Pharmaceutics 2022, 14, doi:10.3390/pharmaceutics14020462

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

[92] Pescina, S.; Garrastazu, G.; Del Favero, E.; Rondelli, V.; Cantù, L.; Padula, C.; Santi, P.; Nicoli, S. Microemulsions Based on TPGS and Isostearic Acid for Imiquimod Formulation and Skin Delivery. Eur J Pharm Sci 2018, 125, 223–231, doi:10.1016/j.ejps.2018.10.007.

[93] Declercq, L.; Sente, I.; Hellemans, L.; Corstjens, H.; Maes, D. Use of the Synthetic Superoxide Dismutase/Catalase Mimetic EUK-134 to Compensate for Seasonal Antioxidant Deficiency by Reducing Pre-Existing Lipid Peroxides at the Human Skin Surface. Int J Cosmet Sci 2004, 26, 255–263, doi:10.1111/j.1467-2494.2004.00234.x.

[94] Alvares, B.A.; Miola, A.C.; Schimitt, J.V.; Miot, H.A.; Abbade, L.P.F. Efficacy of Sunscreen with Photolyase or Regular Sunscreen Associated with Topical Antioxidants in Treating Advanced Photodamage and Cutaneous Field Cancerization: A Randomized Clinical Trial. An Bras Dermatol 2022, 97, 157–165, doi:10.1016/j.abd.2021.06.005

[95] Pernice, C.; Murri, D.; Valli, R.; Crocetta, F.M.; Iori, M.; Asti, M.; Ghidini, A.; Capponi, P.C. Complete Response of Cutaneous SCC to Topical Treatment with Ascorbic Acid Solution: A Case Report. Clin Case Rep 2021, 9, 1060–1065, doi:10.1002/ccr3.3585.

[96] Holló, P.; Jókai, H.; Hársing, J.; Soós, G.; Kárpáti, S.; Németh, K. Topically Applied Ascorbic Acid Solution for the Treatment of Basal Cell Carcinoma (BCC). J Am Acad Dermatol 2016, 75, 212–213, doi:10.1016/j.jaad.2016.04.003.

[97] Capponi, P.C.; Murri, D.; Pernice, C. Topical L-Ascorbic Acid Formulation for a Better Management of Non-Melanoma Skin Cancer: Perspective for Treatment Strategies. Pharmaceutics 2021, 13, doi:10.3390/pharmaceutics13081201

[98] Alberts, D.S.; Goldman, R.; Xu, M.J.; Dorr, R.T.; Quinn, J.; Welch, K.; Guillen-Rodriguez, J.; Aickin, M.; Peng, Y.M.; Loescher, L.; et al. Disposition and Metabolism of Topically Administered Alpha-Tocopherol Acetate: A Common Ingredient of Commercially Available Sunscreens and Cosmetics. Nutr Cancer 1996, 26, 193–201, doi:10.1080/01635589609514475.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

[99] Foote, J.A.; Ranger-Moore, J.R.; Einspahr, J.G.; Saboda, K.; Kenyon, J.; Warneke, J.; Miller, R.C.; Goldman, R.; Xu, M.-J.; Roe, D.J.; et al. Chemoprevention of Human Actinic Keratoses by Topical DL-Alpha-Tocopherol. Cancer Prev Res (Phila) 2009, 2, 394–400, doi:10.1158/1940-6207.CAPR-08-0210.

[100] Https://Www.Aad.Org/Public/Everyday-Care/Sun-Protection/Sunscreen-Patients/Sunscreen-Faqs.

[101] Https://Ods.Od.Nih.Gov/Factsheets/VitaminD-HealthProfessional/.

[102] Kim, Y.-D.; Yim, D.-H.; Eom, S.-Y.; Yeoun Lee, J.; Kim, H. The Effect of Sunblock against Oxidative Stress in Farmers: A Pilot Study. J Biomed Res 2017, 31, 344–349, doi:10.7555/JBR.31.20160092.

[103] Paiva, J.P.; Diniz, R.R.; Leitão, A.C.; Cabral, L.M.; Fortunato, R.S.; Santos, B.A.M.C.; de Pádula, M. Insights and Controversies on Sunscreen Safety. Crit Rev Toxicol 2020, 50, 707–723, doi:10.1080/10408444.2020.1826899.

[104] Jesus, A.; Mota, S.; Torres, A.; Cruz, M.T.; Sousa, E.; Almeida, I.F.; Cidade, H. Antioxidants in Sunscreens: Which and What For? Antioxidants (Basel) 2023, 12, doi:10.3390/antiox12010138.

[105] Bubna, A.K. Imiquimod - Its Role in the Treatment of Cutaneous Malignancies. Indian J Pharmacol 2015, 47, 354–359, doi:10.4103/0253-7613.161249.

[106] Michna, L.; Lu, Y.-P.; Lou, Y.-R.; Wagner, G.C.; Conney, A.H. Stimulatory Effect of Oral Administration of Green Tea and Caffeine on Locomotor Activity in SKH-1 Mice. Life Sci 2003, 73, 1383–1392, doi:10.1016/S0024-3205(03)00468-5.

[107] Katiyar, S.K. Treatment of Silymarin, a Plant Flavonoid, Prevents Ultraviolet Light-Induced Immune Suppression and Oxidative Stress in Mouse Skin. Int J Oncol 2002, 21, 1213–1222.

[108] Dunaway, S.; Odin, R.; Zhou, L.; Ji, L.; Zhang, Y.; Kadekaro, A.L. Natural Antioxidants: Multiple Mechanisms to Protect Skin From Solar Radiation. Front Pharmacol 2018, 9, 392, doi:10.3389/fphar.2018.00392.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

[109] Stahl, W.; Sies, H. Bioactivity and Protective Effects of Natural Carotenoids. Biochim Biophys Acta 2005, 1740, 101–107, doi:10.1016/j.bbadis.2004.12.006.

[110] Poljsak, B. Strategies for Reducing or Preventing the Generation of Oxidative Stress. Oxid Med Cell Longev 2011, 2011, 1–15, doi:10.1155/2011/194586

[111] Kennel, K.A.; Drake, M.T.; Hurley, D.L. Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat. Mayo Clin Proc 2010, 85, 752–757; quiz 757–758, doi:10.4065/mcp.2010.0138.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
13/09/2026 21:10:29 EEST - 216.73.216.14