



Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Σχολή Επιστημών Υγείας
Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας
Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ»

Διπλωματική εργασία

«ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΜΕ
ΒΑΣΗ ΤΙΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ
ΟΞΕΙΔΟΑΝΑΓΩΓΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΥΠΟ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΞΑΡΤΗΣΗΣ ΑΠΟ
ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΜΕ ΜΕΘΑΔΟΝΗ ΚΑΙ ΒΟΥΠΡΕΝΟΡΦΙΝΗ.»



Βερβέρη Αναστασία του Ασημάκη

Λάρισα 2024

«Μελέτη της επίδρασης διατροφικής παρέμβασης με βάση τις αρχές της μεσογειακής διατροφής στην οξειδοαναγωγική κατάσταση ασθενών υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη.»



**“STUDY OF THE EFFECTS OF A NUTRITIONAL INTERVENTION
BASED ON THE PRINCIPLES OF THE MEDITERRANEAN DIET ON
REDOX STATUS OF OPIOID-ADDICTED PATIENTS UNDER OPIOID
MAINTENANCE TREATMENT WITH METHADONE AND
BUPRENORPHINE”**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Βεσκούκης Αριστείδης (Επιβλέπων): Επίκουρος Καθηγητής στην Οξειδοαναγωγική Βιολογία της Διατροφής και της Άσκησης, Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας, Σχολή Επιστημών Φυσικής Αγωγής, Αθλητισμού και Διαιτολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Κουρέτας Δημήτριος: Καθηγητής Φυσιολογίας Ζωικών Οργανισμών -Τοξικολογίας, Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Λεβεντέλης Χριστόνικος: Υπεύθυνος Ερευνών Οργανισμού Κατά των Ναρκωτικών (ΟΚΑΝΑ), Ακαδημαϊκός Υπότροφος και Μεταδιδακτορικός ερευνητής στην Τοξικο-εξάρτηση (PhD), Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου.

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο εργαστήριο Φυσιολογίας Ζωικών Οργανισμών του τμήματος Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας υπό την επίβλεψη του κ. Βεσκούκη Αριστείδη, Επίκουρου καθηγητή Οξειδοαναγωγικής Βιολογίας της Διατροφής και της Άσκησης. Θα ήθελα να τον ευχαριστήσω θερμά για τη βοήθεια που μου προσέφερε κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας και για την ευκαιρία που μου έδωσε να δουλέψω πάνω σε ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα. Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω τον κ. Δημήτρη Κουρέτα για την δυνατότητα που μου έδωσε να εκπονήσω την εργασία μου στο εργαστήριο του, όπου και απέκτησα πολλές γνώσεις και ενδιαφέρον για το αντικείμενο. Επιπλέον, θέλω να ευχαριστήσω όλα τα παιδιά του εργαστηρίου που βοήθησαν ώστε να μπορέσω να ολοκληρώσω επιτυχώς το πειραματικό μέρος της εργασίας μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την οικογένεια και τους φίλους μου που με στήριξαν σε όλη αυτή την πορεία από την αρχή μέχρι το τέλος.

Αυτή η εργασία αποτελεί ένα μυστήριο, μια ιδέα που ζωντανεύει στα χέρια μου. Σκοπός μου είναι να της δώσω μορφή, σχήμα και χαρακτήρα. Έτσι, καθώς ολοκληρώνεται αποκτά δική της βούληση, δραπετεύει για να αναζητήσει τον δικό της σκοπό.

Περίληψη

Η εξάρτηση από τα οπιοειδή και ιδιαίτερα από την ηρωίνη αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα, τόσο υγείας, όσο και κοινωνικού χαρακτήρα που σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, επηρεάζοντας αρνητικά κοινωνικές συνθήκες, την παραγωγικότητα και το κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Η υπέρμετρη αύξηση της χρήσης οπιοειδών είναι ο κύριος παράγοντας θνησιμότητας μεταξύ των χρηστών ψυχοτρόπων ουσιών. Επί του παρόντος, η θεραπεία υποκατάστασης που περιλαμβάνει ουσίες που μοιάζουν με οπιοειδή, όπως η μεθαδόνη και η βουπρενορφίνη, έχει γίνει διαδεδομένη, αν και η έρευνα αποκαλύπτει την επιζήμια επίδραση αυτών των φαρμάκων στους ασθενείς, προκαλώντας οξειδωτικό στρες. Αυτή η μεταπτυχιακή διατριβή αποτελεί αναπόσπαστο μέλος ενός ολοκληρωμένου πειραματικού πλαισίου, που επιδιώκει να μελετήσει διατροφικές παρεμβάσεις για την επίλυση του εθισμού των εξαρτημένων από οπιοειδή, με απώτερο στόχο την ενίσχυση της ψυχολογικής και φυσικής ευεξίας τους, βελτιώνοντας έτσι τη συνολική ποιότητα ζωής τους. Εκτενής έρευνα έχει εμβαθύνει στις προστατευτικές ιδιότητες της Μεσογειακής Διατροφής (ΜΔ), αποκαλύπτοντας τα πολύπλευρα πλεονεκτήματά της. Οι ευεργετικές επιδράσεις της ΜΔ μπορούν να αποδοθούν κυρίως στα πολυάριθμα συστατικά της που είναι πλούσια σε αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες, βελτιώνοντας την οξειδοαναγωγική κατάσταση του αίματος και αντιμετωπίζοντας το οξειδωτικό στρες, ιδιαίτερα στους ασθενείς που βρίσκονται υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη. Σκοπός, επομένως, της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης διατροφικής παρέμβασης με βάση τις αρχές της Μεσογειακής διατροφής στην οξειδοαναγωγική κατάσταση του αίματος των προαναφερθέντων ασθενών. Στη μελέτη συμμετείχαν πρόθυμα ασθενείς-μέλη του Οργανισμού Κατά των Ναρκωτικών (ΟΚΑΝΑ), οι οποίοι χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες: την πειραματική ομάδα, η οποία περιελάμβανε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία υποκατάστασης με βουπρενορφίνη και μεθαδόνη (αποτελούμενη από 7 και 8 άτομα, αντίστοιχα) και την ομάδα ελέγχου (αποτελούμενη από 7 ασθενείς που λάμβαναν βουπρενορφίνη και 5 μεθαδόνη). Στην ομάδα παρέμβασης χορηγήθηκαν τρία ημερήσια γεύματα τηρώντας τις αρχές της Μεσογειακής Διατροφής για διάρκεια 90 ημερών. Αντίθετα, δεν εφαρμόστηκε καμία παρέμβαση στην ομάδα ελέγχου. Μετρήθηκαν φασματοφωτομετρικά η δραστηριότητα των ενζύμων αναγωγάση της γλουταθειόνης (GR) και υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) στα ερυθροκύτταρα, καθώς και η συγκέντρωση των πρωτεϊνικών καρβονυλίων (CARBS) στο πλάσμα. Συνοπτικά, τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η διατροφική παρέμβαση με βάση τις αρχές της Μεσογειακής Διατροφής εμφανίζει αντιοξειδωτική δράση μειώνοντας τα πρωτεϊνικά καρβονύλια στους ασθενείς υπό βουπρενορφίνη και μεθαδόνη, ενώ δεν επηρέασε τη δραστηριότητα των ενζύμων GPx και GR. Η παρούσα μελέτη στοχεύει στην ενσωμάτωση αυτής της διατροφικής παρέμβασης στο εβδομαδιαίο πρόγραμμα του ΟΚΑΝΑ για την ενίσχυση της οξειδοαναγωγικής κατάστασης των ασθενών, καθώς και άλλων βιοχημικών και ψυχοκοινωνικών παραμέτρων τους όπως φλεγμονή και η επιθυμία για εκ νέου χρήση οπιοειδών. Αν και τα δεδομένα που έχουν ληφθεί μέχρι στιγμής είναι πολλά υποσχόμενα, κρίνεται απαραίτητη περαιτέρω έρευνα στο πεδίο ώστε οι ασθενείς παράλληλα με τη φαρμακευτική αγωγή, προκειμένου να ξεπεράσουν τον εθισμό στα ναρκωτικά, να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής τους και να επανενταχθούν ομαλά στον κοινωνικό ιστό.

Λέξεις κλειδιά: Μεσογειακή Διατροφή, Οπιοειδή, Οξειδωτικό Στρες, Αναγωγάση της Γλουταθειόνης, Υπεροξειδάση της Γλουταθειόνης, Πρωτεϊνικά Καρβονύλια, Εξάρτηση, Οξειδοαναγωγική κατάσταση, Μεθαδόνη, Βουπρενορφίνη

Abstract

Opioid and especially heroin addiction is a major health and social problem associated with increased morbidity and mortality, negatively affecting social conditions, productivity and health care costs. The exorbitant increase in opioid use has made it the leading cause of death among psychotropic substance users. Currently, substitution therapy involving opioid-like substances such as methadone and buprenorphine has become widespread, although research reveals the detrimental effect of these drugs on patients through inducing oxidative stress. This master's thesis is part of an integrated experimental study, which intends to adopt nutritional interventions to help opioid addicted patients face their problem through enhancing their psychological and physical well-being, thus increasing their overall quality of life. Extensive research has delved into the protective properties of the Mediterranean Diet (MD), revealing its multifaceted benefits. The beneficial effects of MD can be mainly attributed to its numerous components that are rich in anti-inflammatory and antioxidant properties, improving blood redox state and dealing with oxidative stress, particularly in patients undergoing medication for opioid dependence with methadone and buprenorphine. Therefore, the purpose of the present study was to investigate the effects of a nutritional intervention based on the principles of MD on blood redox status of the aforementioned patients. The participants were members of the Greek Organization Against Drugs (OKANA) and were randomly divided into two groups: the experimental group, which included patients under substitution treatment with buprenorphine and methadone (consisting of 7 and 8 volunteers, respectively) and the control group (consisting of 7 patients under buprenorphine and 5 under methadone). The intervention group consumed three daily meals following the principles of MD for 90 days. In contrast, no intervention was applied to the control group. The levels of glutathione reductase (GR) and glutathione peroxidase (GPx) activities in erythrocytes, as well as the concentration of protein carbonyls (CARBS) in plasma were measured spectrophotometrically. In summary, the findings suggest that the applied nutritional intervention based on the principles of MD induces antioxidant effects since it reduces the concentration of CARBS in patients under buprenorphine and methadone, whereas it did not affect the activities of GPx and GR. The present study aims to include this nutritional intervention into the weekly program of OKANA to enhance the antioxidant status of the patients, as well as other biochemical and psychosocial parameters such as inflammation and craving. Although the available data so far are promising, further research in the field is necessary for the patients to overcome drug addiction, improve their quality of life and reintegrate into the social network.

Keywords: Mediterranean Diet, Opioids, Oxidative Stress, Glutathione Reductase, Glutathione Peroxidase, Protein Carbonyls, Addiction, Redox State, Methadone, Buprenorphine.

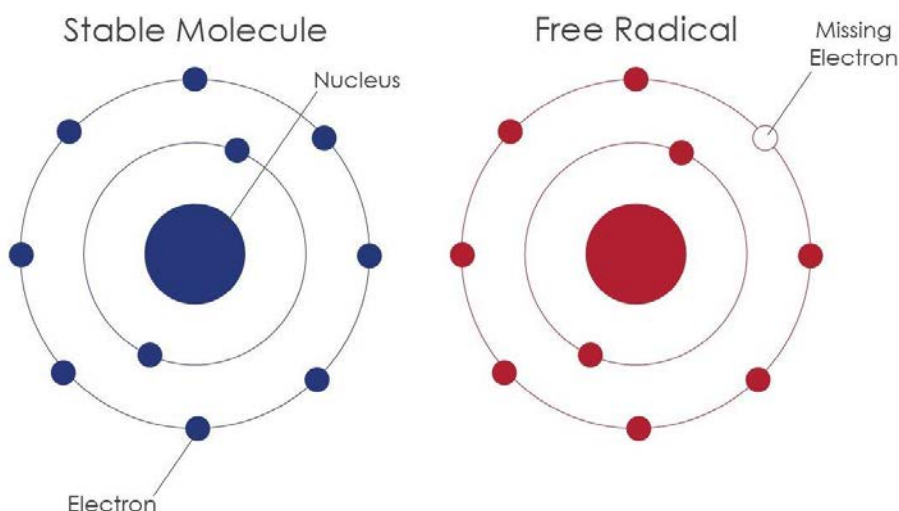
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:	7
1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
1.1 ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ	8
1.1.1. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ	10
1.1.2 ΕΝΔΟΓΕΝΕΙΣ ΠΗΓΕΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΚΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΜΟΡΦΩΝ	11
1.1.3 ΕΞΩΓΕΝΕΙΣ ΠΗΓΕΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΚΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΜΟΡΦΩΝ.....	14
1.2 ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΚΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΜΟΡΦΩΝ.....	15
1.2.1 ΘΕΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ	16
1.2.2 ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ.....	17
1.2.3 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ.....	19
1.3 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ	23
1.3.1 ΕΝΖΥΜΙΚΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ	26
1.3.2 ΜΗ-ΕΝΖΥΜΙΚΟΙ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ.....	28
1.4 ΕΞΑΡΤΗΣΙΟΓΟΝΕΣ ΟΥΣΙΕΣ-ΟΠΙΟΕΙΔΗ	29
1.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ	37
1.5.1 ΜΕΘΑΔΟΝΗ.....	39
1.5.2 ΒΟΥΠΡΕΝΟΡΦΙΝΗ	40
1.6 ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ (Mediterranean Diet).....	42
1.6.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ	42
1.6.2 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ.....	44
1.6.3 ΠΟΛΥΦΑΙΝΟΛΕΣ ΚΑΙ ΜΔ	46
1.6.4 ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ	47
1.6.5. ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΚΑΙ ΜΔ	48
2. ΣΚΟΠΟΣ	57
3. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	58
4.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	67
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	71
6.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	74

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ

Τα ηλεκτρόνια μέσα σε ένα άτομο βρίσκονται σε καθορισμένες θέσεις γνωστές ως τροχιακά, με κάθε τροχιακό να έχει την ικανότητα να δέχεται διάφορα ζεύγη ηλεκτρονίων. Οι ελεύθερες ρίζες, που απεικονίζονται στην Εικόνα 1, είναι οντότητες που περιλαμβάνουν άτομα, μόρια ή ιόντα που διαθέτουν ένα μόνο ηλεκτρόνιο στην εξωτερική τους στιβάδα. Οι ελεύθερες ρίζες παρουσιάζουν την τάση να αποκτούν ηλεκτρόνια από άλλα μόρια ώστε να συμπληρώσουν την εξωτερική τους στιβάδα και να επιτύχουν σταθερότητα. Αυτή η συμπεριφορά, με τη σειρά της, έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει κυτταρική βλάβη (Veskoukis 2020). Κατά συνέπεια, οι ελεύθερες ρίζες επιδεικνύουν χαρακτηριστικά παρόμοια με τα οξειδωτικά μόρια, καθώς συμμετέχουν στην οξείδωση ενώ ταυτόχρονα υφίστανται αναγωγή (Lobo et al. 2010). Λόγω της εγγενούς αστάθειας και της εξαιρετικά αντιδραστικής φύσης τους, οι ελεύθερες ρίζες έχουν συνήθως σύντομη διάρκεια ζωής.



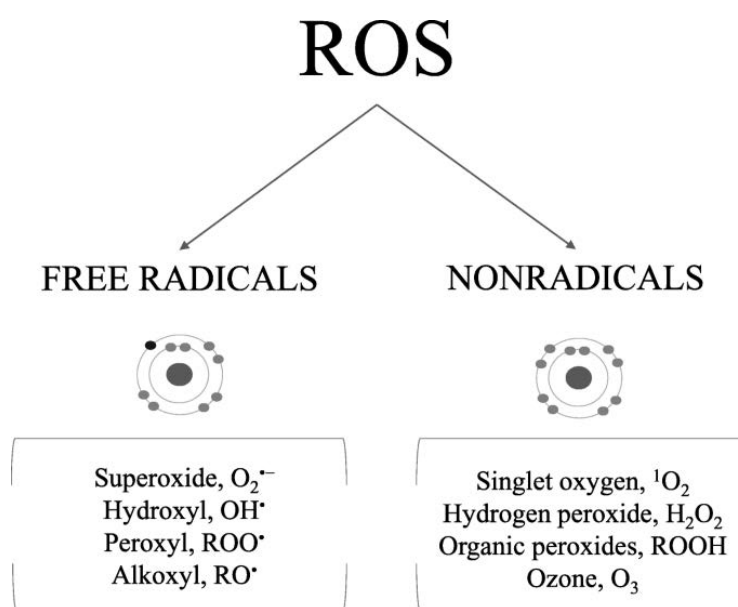
Εικόνα 1: Σύγκριση της μοριακής δομής ελεύθερης ρίζας και σταθερού μορίου.

Η παραγωγή ελεύθερων ριζών μπορεί να συμβεί μέσα στα κύτταρα ως μέρος φυσιολογικών μεταβολικών διεργασιών ή μπορεί να προκληθεί από εξωτερικούς παράγοντες όπως το κάπνισμα, την έκθεση στην ακτινοβολία, τους ρύπους και τις χημικές ουσίες (Bagchi et al., 1998). Ενζυμικές και μη ενζυμικές αντιδράσεις μέσα στο σώμα συμβάλλουν στη δημιουργία ελεύθερων ριζών. Οι πρώτες, περιέχουν αντιδράσεις που σχετίζονται με την αναπνευστική αλυσίδα, τη σύνθεση προσταγλανδινών, και το σύστημα κυτοχρώματος P-450 (Liu et al., 1999). Αντίθετα, οι δεύτερες προκύπτουν από διεργασίες αντιδράσεων ιονισμού ή από αλληλεπίδραση του οξυγόνου με οργανικά συστατικά.

Ενώ παλαιότερα οι ελεύθερες ρίζες θεωρούνταν ότι είχαν μόνο επιζήμια αποτελέσματα στα βιομόρια, εκτότε ανακαλύφθηκε ότι οι ζωντανοί οργανισμοί έχουν προσαρμοστεί να συνυπάρχουν με αυτά τα μόρια και ακόμη και να τα χρησιμοποιούν για ευεργετικούς σκοπούς. Επομένως, οι ελεύθερες ρίζες

έχουν διπλό ρόλο στους οργανισμούς, χρησιμεύοντας τόσο ως τοξικά υποπροϊόντα του μεταβολισμού που προκαλούν οξειδωτική βλάβη όσο και ως χημικά σήματα που ξεκινούν ευεργετικές αντιδράσεις μέσα στα κύτταρα. Αυτή η νέα αντίληψη άλλαξε την οπτική της επιστημονικής κοινότητας για τα αντιοξειδωτικά, καθώς η χρήση τους μπορεί να εξουδετερώσει τις βλαβερές επιπτώσεις των ελεύθερων ριζών, αλλά μπορεί επίσης να εμποδίσει τις προσαρμοστικές αποκρίσεις που προκαλούνται από χαμηλά επίπεδα αυτών (Di Meo et al., 2020).

Οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS, Reactive Oxygen Species) είναι μόρια που σχηματίζονται από τη μερική αναγωγή του μοριακού οξυγόνου (O_2) και των προϊόντων αντίδρασης του με άλλα μόρια και ανήκουν σε μια ομάδα υψηλών δραστικών ουσιών που έχουν εξελιχθεί για να παίζουν βασικούς ρόλους στα μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης. Συγκεκριμένη ποσότητα ROS είναι απαραίτητη για μια ποικιλία βιολογικών διεργασιών, ενώ τα αυξημένα επίπεδα είναι γνωστό ότι προκαλούν διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως νευρολογικές διαταραχές, καρδιαγγειακές παθήσεις, φλεγμονές κτλ. (Singh R, Manna PP. 2022). Οι δραστικές μορφές αζώτου (RNS) είναι μια υποκατηγορία ROS που περιέχει άζωτο που σχηματίζεται από την αντίδραση του ROS με το μονοξείδιο του αζώτου. Και τα ROS και τα RNS συμμετέχουν στην κυτταρική ανάπτυξη, πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση και προσαρμοστική ανοσία (adaptive immunity) μέσω αναστρέψιμων οξειδωτικών τροποποιήσεων των μακρομορίων, ωστόσο, όταν βρεθούν σε περίσσεια, μπορούν να προκαλέσουν κυτταρική οξειδωτική βλάβη (Sarmiento-Salinas, F. L. et al. 2021). Δύο τύποι ROS έχουν περιγραφεί ενδελεχώς: ρίζες και μη ρίζες, ανάλογα με το αν έχουν ή όχι ασύζευκτα ηλεκτρόνια. Στις μη ρίζες, ανήκουν ενώσεις όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), το όζον (O_3) κ.ά.. Οι δραστικές μορφές συχνά ταυτίζονται λανθασμένα με τις ελεύθερες ρίζες, ωστόσο στις ROS ανήκουν τόσο ελεύθερες ρίζες όσο και μη ρίζες (Εικόνα 2) (Veskoukis, 2020). Οι ενώσεις αυτές δεν είναι ελεύθερες ρίζες, αν και μπορούν να συμβάλλουν στην παραγωγή ελεύθερων ριζών σε ζωντανούς οργανισμούς (Sharma et al., 2018).



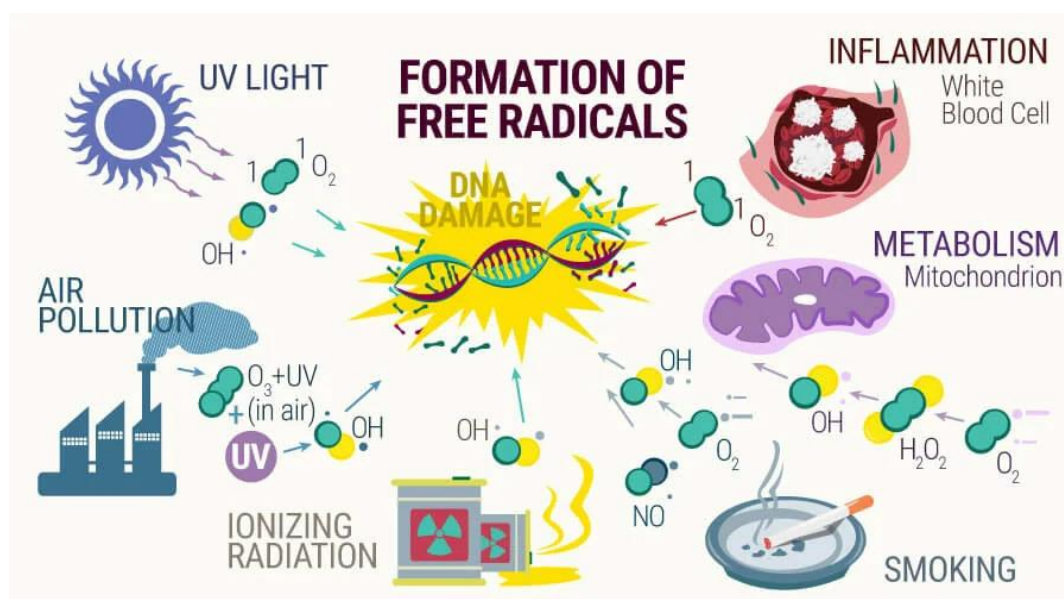
Εικόνα 2: Δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS), πηγή μείζονος ενδιαφέροντος στο οξειδωτικό στρες καθώς και οι κατηγορίες που αποτελούν τις ελεύθερες ρίζες καθώς και τις μη ρίζες (Rubio, C. P., & Cerón, J. J., 2021).

1.1.1. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ

Οι σχηματισμός των ελευθέρων ριζών πραγματοποιείται από:

1. Ομολυτική διάσπαση ομοιοπολικού δεσμού ενός μορίου
2. Απώλεια ενός ηλεκτρονίου από ένα μόριο
3. Προσθήκη ενός ηλεκτρονίου σε ένα μόριο (Sharma et al., 2018).

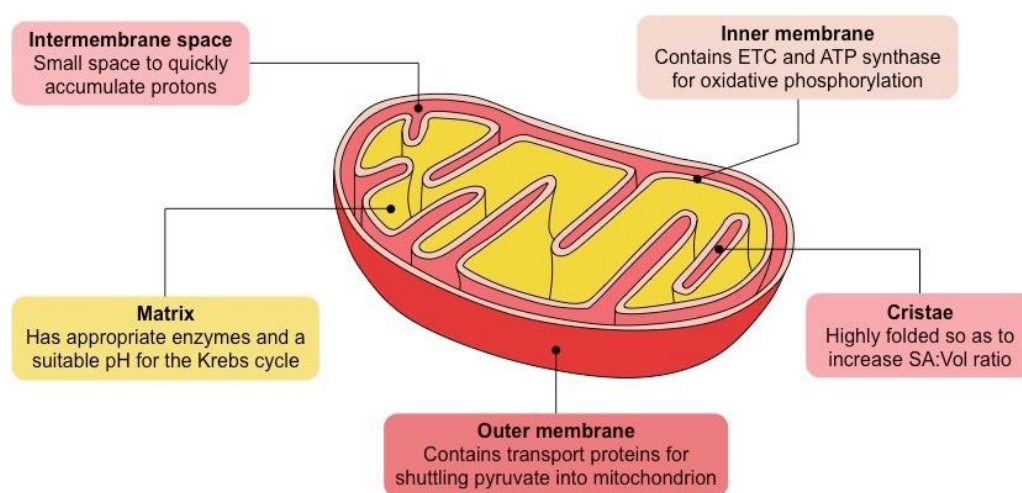
Η παραγωγή ελεύθερων ριζών μέσω της διάσπασης ενός ομοιοπολικού δεσμού είναι ένα σπάνιο φαινόμενο. Οι ομοιοπολικοί δεσμοί σχηματίζονται όταν τα ηλεκτρόνια μοιράζονται μεταξύ των ατόμων, κοινώς όταν υπάρχει αμοιβαία συνεισφορά ενός ή περισσότερων ηλεκτρονίων (Wade, 2012). Όταν ο δεσμός σπάσει, μπορεί να γίνει με δύο τρόπους: ομολυτικό ή ετερολυτικό. Η ομολυτική σχάση έχει ως αποτέλεσμα ο δεσμός να σπάει συμμετρικά, με κάθε θραύσμα να δέχεται ένα ηλεκτρόνιο και να σχηματίζει μια ελεύθερη ρίζα. Αυτή η διαδικασία απαιτεί σημαντική ποσότητα ενέργειας, που συνήθως λαμβάνεται από πηγές όπως η υπεριώδης ή ιονίζουσα ακτινοβολία, η υψηλή θερμοκρασία κ.ά.. Από την άλλη πλευρά, η ετερολυτική σχάση περιλαμβάνει και τα δύο ηλεκτρόνια που συγκρατούνται από ένα θραύσμα. Ωστόσο, η πιο κοινή πηγή ελεύθερων ριζών είναι η μεταφορά ηλεκτρονίων (Liu.X., PKU). Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να σχηματιστούν είτε από ενδογενείς είτε από εξωγενείς πηγές. Οι εσωτερικές πηγές περιλαμβάνουν αντιδράσεις οξειδοαναγωγής που συμβαίνουν ενζυμικά ή μη παρουσία ορισμένων μετάλλων, καθώς και μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας κατά τη ροή ηλεκτρονίων. Οι εξωτερικές πηγές, από την άλλη πλευρά, αποτελούνται κυρίως από καυσαέρια, ιονίζουσα ακτινοβολία, βακτήρια-παράσιτα, χημικούς ρύπους, φάρμακα, κάπνισμα (τόσο ενεργητικό όσο και παθητικό) και κατανάλωση αλκοόλ (Εικόνα 3) (Di Meo et al., 2020).



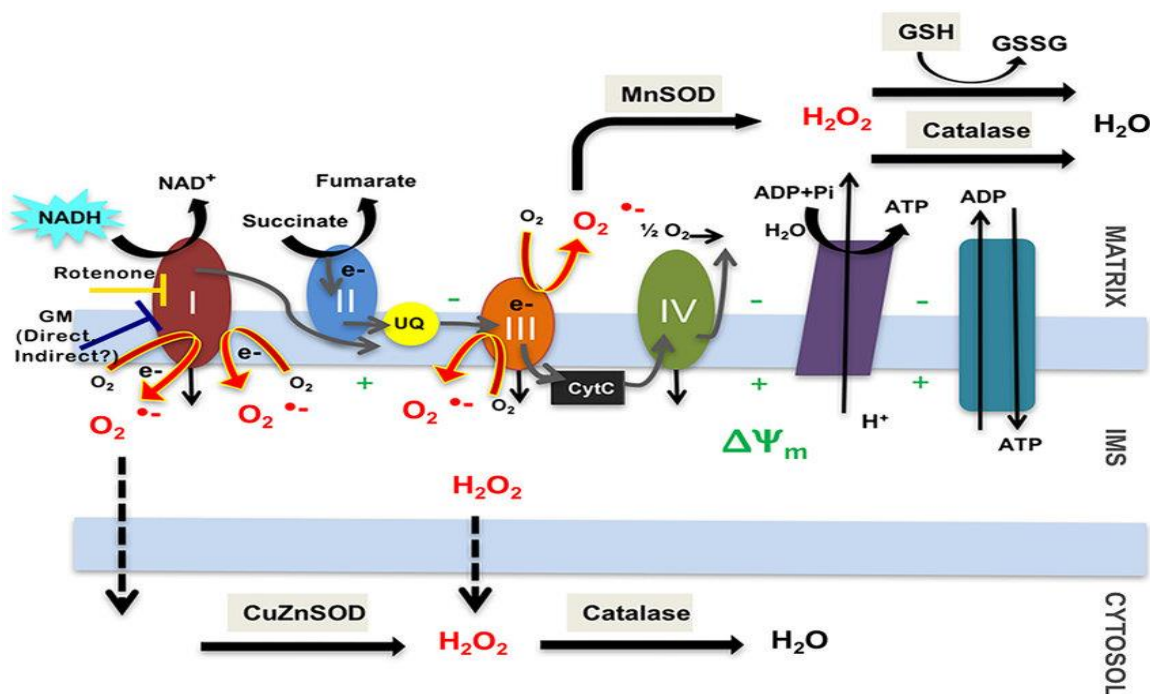
Εικόνα 3: Πηγές σχηματισμού ελευθέρων ριζών. Οι ουσίες που παράγουν ελεύθερες ρίζες εντοπίζονται στο φαγητό, στα φάρμακα, στους ατμοσφαιρικούς ρύπους κ.α.. Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να προκαλέσουν βλάβη σε πρωτεΐνες, DNA και κυτταρικές μεμβράνες μέσω της διαδικασίας της οξείδωσης (Andrology And Fertility Laboratory, Thessaloniki, 2023).

Δ) Μιτοχόνδρια και Οξειδωτική φωσφορυλίωση

Η διαδικασία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, η οποία είναι υπεύθυνη για την παραγωγή ATP, λαμβάνει χώρα στα μιτοχόνδρια (Εικόνα 4) και συνδέεται στενά με τη δραστηριότητα της συνθάσης ATP μέσω της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων (electron transport chain, ETC). Αυτή η αλυσίδα αποτελείται από πολλά σύμπλοκα, συμπεριλαμβανομένης της οξειδοοδουκτάσης της ουβικινόνης (σύμπλοκο I), της ηλεκτρικής αφυδρογονάσης (σύμπλεγμα II), της ουβικινόλης: οξειδοοδουκτάσης του κυτοχρώματος c (σύμπλεγμα III) και της οξειδάσης του κυτοχρώματος c (σύμπλεγμα IV) (Smith et al., 2012). Η μεταφορά ηλεκτρονίων από τον κύκλο του Krebs, επίσης γνωστή ως κύκλος τρικαρβοξυλικού οξέος (TCA), παρέχει ηλεκτρόνια στα σύμπλοκα I και II από το NADH ή το ηλεκτρικό οξύ, αντίστοιχα. Αυτά τα ηλεκτρόνια στη συνέχεια μετακινούνται στο συνένζυμο Q (CoQ) και στη συνέχεια περνούν μέσω του συμπλόκου III στο κυτόχρωμα c. Τελικά, τα ηλεκτρόνια μετατρέπουν το οξυγόνο σε νερό με τη βοήθεια του συμπλόκου IV. Κατά μήκος της εσωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων, τα σύμπλοκα I, III και IV διοχετεύουν πρωτόνια στον διαμεμβρανικό χώρο, δημιουργώντας μια βαθμίδωση πρωτονίων που είναι απαραίτητη για την λειτουργία της συνθάσης ATP (Εικόνα 5). Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της διαδικασίας μεταφοράς ηλεκτρονίων, ορισμένα πρωτόνια μπορεί να διαφύγουν και να ενωθούν με το οξυγόνο προς σχηματισμό ROS. Αυτό συμβαίνει συνήθως στα σύμπλοκα I, II, III και IV, καθώς παρέχουν ηλεκτρόνια στο οξυγόνο, προκαλώντας την αναγωγή του και καταλήγοντας στο σχηματισμό ελεύθερων ριζών. Το σύμπλεγμα V, από την άλλη πλευρά, δεν συμμετέχει στη μεταφορά ηλεκτρονίων και δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι δημιουργεί άμεσα ROS (He et al., 2017).



Εικόνα 4: Αναπαράσταση της δομής του μιτοχονδρίου.

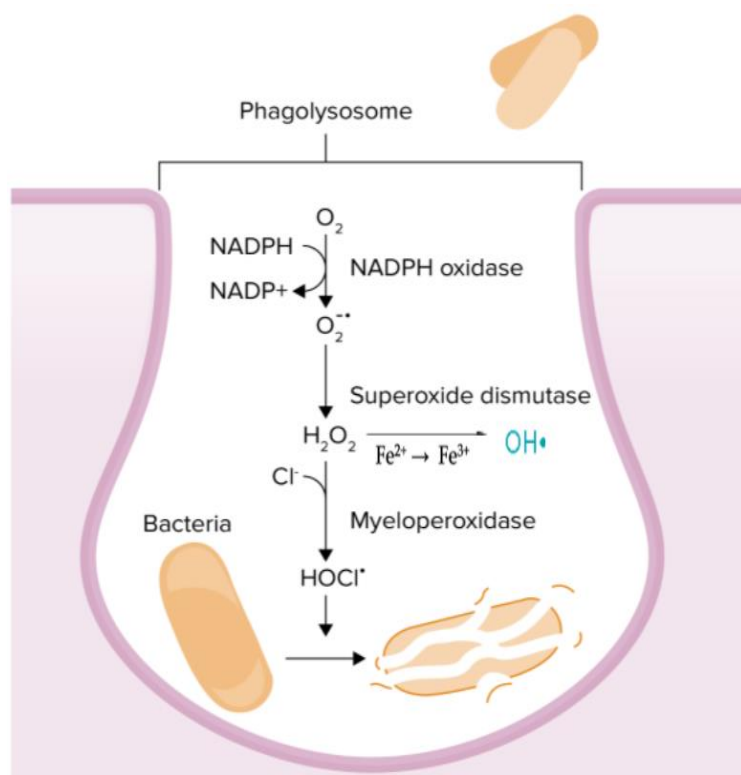


Εικόνα 5: Το δίκτυο των συμπλόκων της αναπνευστικής αλυσίδας. Ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στη δημιουργία ελεύθερων ριζών είναι η διαδικασία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, υπεύθυνη για την παραγωγή ATP. Μέσα στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη, τα σύμπλοκα (CI-V) λαμβάνουν ηλεκτρόνια, ξεκινώντας μια αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων που τα μεταφέρει από το ένα σύμπλοκο στο άλλο, οδηγώντας τελικά στο σχηματισμό οξυγόνου και την επακόλουθη δημιουργία μιας κίνησης πρωτονίων ζωτικής σημασίας για τη σύνθεση ATP. Η βαθμίδωση των πρωτονίων διαμορφώνεται από την επανεισαγωγή πρωτονίων στη μιτοχονδριακή μήτρα μέσω πρωτεϊνών αποσύνδεσης (Uncoupling protein-UCP, απεικονίζεται με μωβ χρώμα), η οποία τελικά διευκολύνει τη σύνθεση του ATP. Τα ROS σχηματίζονται ως υποπροϊόντα της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Τα μιτοχόνδρια παράγουν χαμηλά επίπεδα ROS, κυρίως $O_2^{\cdot-}$ κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού μεταβολισμού. Όταν το $O_2^{\cdot-}$ απελευθερώνεται στη μήτρα, μετατρέπεται γρήγορα σε H_2O_2 από τη MnSOD (Manganese superoxide dismutase). Εάν το $O_2^{\cdot-}$ διαρρέυσει στον διαμεμβρανικό χώρο, μπορεί να διαφύγει στο κυτταρόπλασμα, όπου μπορεί να μετατραπεί σε H_2O_2 μέσω της CuZnSOD (Copper-zinc-superoxide dismutase). Το H_2O_2 διασπάται περαιτέρω σε νερό από την καταλάση και τη γλουταθειόνη στο κυτταρόπλασμα (Desa et al., 2018).

II) Φαγοκυττάρωση

Κατά τη διάρκεια επεισοδίων φλεγμονής, τα ανοσοκύτταρα γνωστά ως φαγοκύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των μονοκυττάρων, των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων, δημιουργούν ελεύθερες ρίζες. Αυτές οι ελεύθερες ρίζες παράγονται ως απόκριση στο σώμα που δέχεται επίθεση από παθογόνα. Όταν ένα παθογόνο εισβάλλει στο σώμα, τα φαγοκύτταρα το εγκολπώνουν σχηματίζοντας μια δομή που ονομάζεται φαγολυσόσωμα. Τα φαγοκύτταρα διαθέτουν ένα ένζυμο που ονομάζεται NADPH οξειδάση, το οποίο είναι συνήθως ανενεργό και βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη. Ωστόσο, όταν διεγείρονται κατάλληλα, τα φαγοκύτταρα ενεργοποιούν την NADPH οξειδάση, οδηγώντας σε αύξηση της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) (Checa, J., 2020). Αυτή η ενεργοποίηση λαμβάνει χώρα μέσω της αλληλεπίδρασης μορίων με ειδικούς υποδοχείς στη μεμβράνη των φαγοκυττάρων, γνωστούς ως υποδοχείς τύπου Toll (TLRs). Αυτοί οι υποδοχείς είναι ικανοί να αναγνωρίζουν μοτίβα αντιγόνων από παθογόνους μικροοργανισμούς, που αναφέρονται επίσης ως μοριακά πρότυπα που σχετίζονται με παθογόνα (PAMPs). Ως αποτέλεσμα αυτής της αλληλεπίδρασης, το NADPH υφίσταται οξείδωση, χάνοντας δύο ηλεκτρόνια. Τα κοντινά μόρια οξυγόνου δέχονται αυτά τα ηλεκτρόνια, σχηματίζοντας ρίζες υπεροξειδίου. Στη συνέχεια, η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD) συνδυάζει αυτές τις ρίζες με ιόντα υδρογόνου για να δημιουργήσει υπεροξείδιο του υδρογόνου, έναν

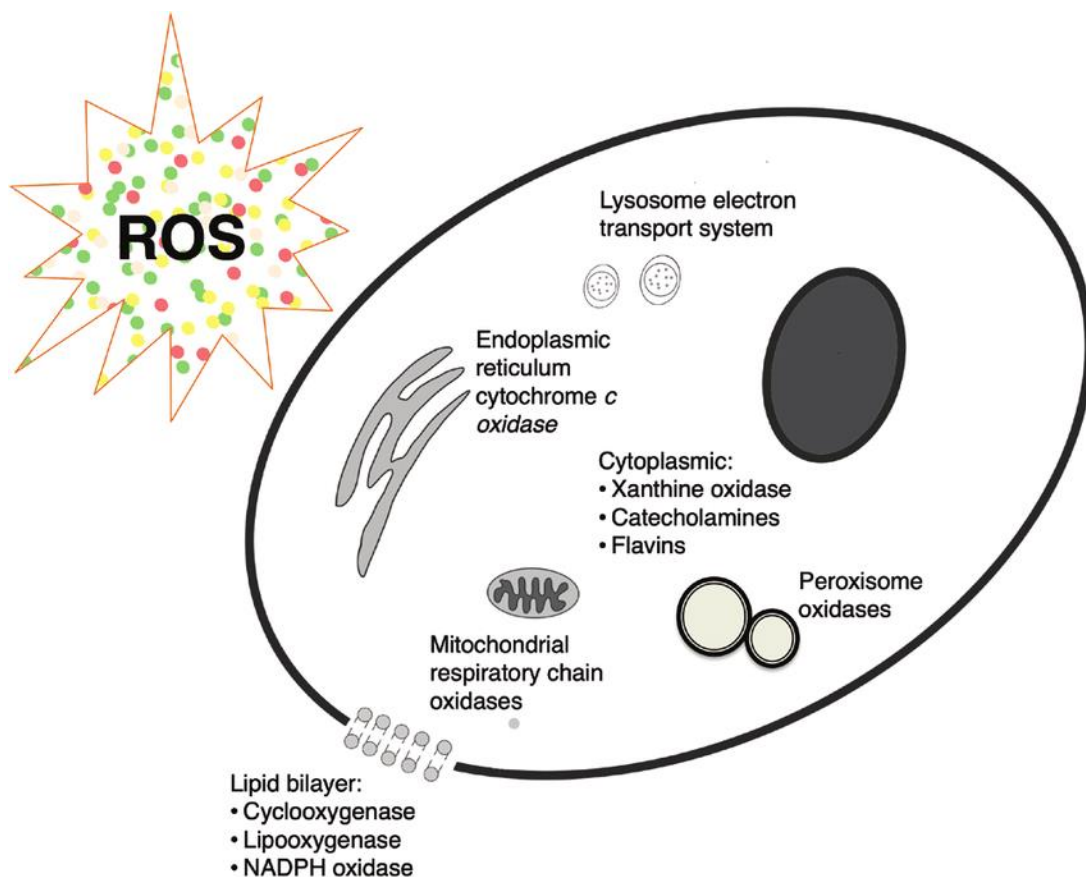
άλλο τύπο ROS. Αυτή η διαδικασία, γνωστή ως «αναπνευστική έκρηξη» (Εικόνα 6), χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση γλυκόζης και οξυγόνου από τα φαγοκύτταρα. Τελικά, οι ελεύθερες ρίζες και τα ROS που δημιουργούνται σε αυτή τη διαδικασία καταστρέφουν τα παθογόνα προκαλώντας βλάβες στις κυτταρικές μεμβράνες και τις πρωτεΐνες τους (Sugamura & Keaney, 2011).



Εικόνα 6: Η εμπλοκή των ελεύθερων ριζών και των δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) στην εξάλειψη επιβλαβών μικροοργανισμών. Όταν τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα ανιχνεύουν μια βακτηριακή λοίμωξη, ξεκινούν μια ταχεία απελευθέρωση ROS, γνωστή ως αναπνευστική έκρηξη. Για την καταπολέμηση της μόλυνσης, τα βακτηριακά αντιγόνα ενεργοποιούν υποδοχείς τύπου Toll (δεν απεικονίζονται), οι οποίοι με τη σειρά τους ενεργοποιούν το ένζυμο NADPH οξειδάση (NOX) για να δημιουργήσουν σημαντικές ποσότητες ROS. Αυτά τα ROS στη συνέχεια μετατρέπονται σε υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) με τη δράση της υπεροξειδικής δισμουτάσης, η οποία συμμετέχει στην παραγωγή ελεύθερων ριζών. Επιπλέον, τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα χρησιμοποιούν μυελοϋπεροξειδάση (MPO) για να συνδυάσουν το H_2O_2 με ιόντα χλωρίου (Cl^-), με αποτέλεσμα τον σχηματισμό υποχλωριώδους άλατος ($HOCl$), ενός προδρόμου των ελεύθερων ριζών που συμβάλλει αποτελεσματικά στην εκρίζωση των βακτηρίων (DeCoursey T., 2004).

III) Άλλες πηγές ενδογενούς παραγωγής ελευθέρων ριζών και ROS

- Στο ενδοπλασματικό δίκτυο, εξειδικευμένα ένζυμα, συμπεριλαμβανομένου του συστήματος μονοοξυγενάσης που εξαρτάται από το κυτόχρωμα P450, ενορχηστρώνουν την παραγωγή ROS για τον οξειδωτικό μεταβολισμό ξενοβιοτικών.
- Ομοίως, τα υπεροξεισώματα φιλοξενούν οξειδάσες, όπως η οξειδάση της ξανθίνης, για τη παραγωγή ROS.
- Στη λυσosomalική αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, λαμβάνει χώρα ο σχηματισμός ριζών $OH^{\bullet}$, ενώ διατηρεί την ισορροπία του pH των όξινων υδρολασών.
- Όσο για την κυτταροπλασματική μεμβράνη, κύρια πηγή ROS είναι οι μεμβρανοσύνδετες NADPH οξειδάσες, που είναι υπεύθυνες για την καταπολέμηση βακτηρίων (Checa et al., 2020).



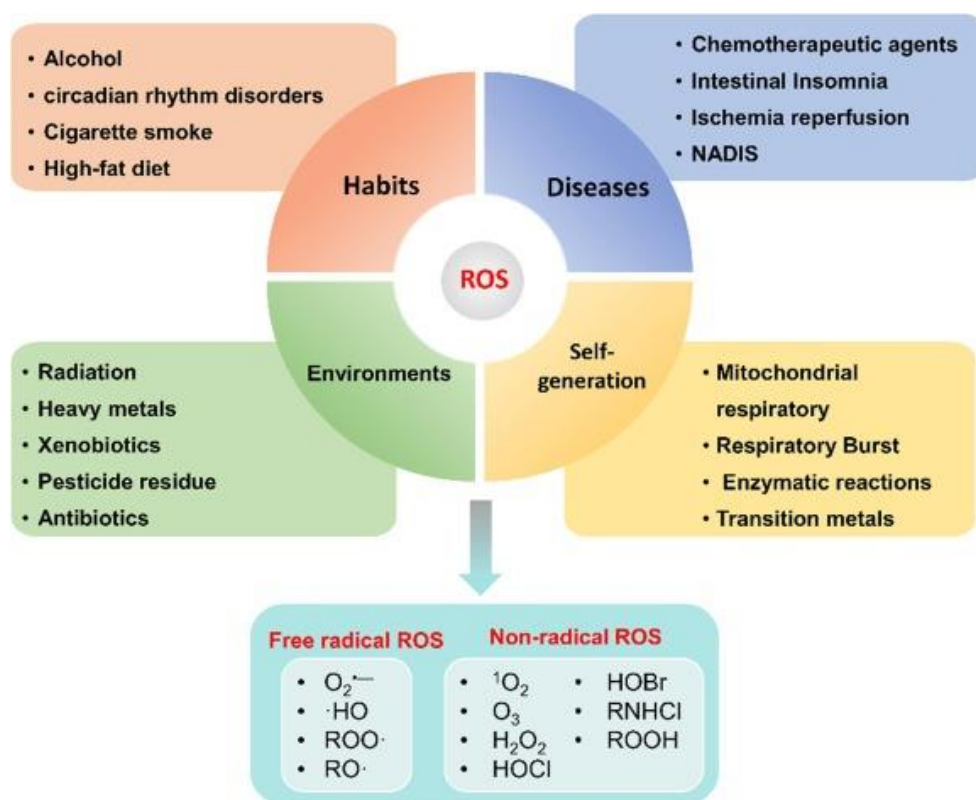
Εικόνα 7: Πηγές παραγωγής ROS μέσα στο κύτταρο. Υποκυτταρικά οργανίδια και άλλα κυτταρικά συστατικά συμβάλλουν στην παραγωγή ποικιλίας ROS (Stevens, J. L., et al. 2019).

1.1.3 ΕΞΩΓΕΝΕΙΣ ΠΗΓΕΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΚΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΜΟΡΦΩΝ

Πολυάριθμες εξωτερικές επιρροές, όπως απεικονίζονται στην Εικόνα 8, παίζουν κρίσιμο ρόλο στην παραγωγή ελεύθερων ριζών και δραστικών μορφών στους ζωντανούς οργανισμούς. Συγκεκριμένα, τόσο οι ανθρώπινες δραστηριότητες όσο και τα φυσικά φαινόμενα, συμπεριλαμβανομένου του καπνού, των καυσαερίων των οχημάτων, της έκθεσης σε ακτινοβολία, των διατροφικών επιλογών, της βιομηχανικής μόλυνσης και της παρουσίας τοξικών βαρέων μετάλλων όπως ο μόλυβδος, το αρσενικό και το κάδμιο, είναι μεταξύ των πρωταρχικών πηγών των ROS. Τα επόμενα αποσπάσματα εμβαθύνουν σε δύο διακριτούς μηχανισμούς μέσω των οποίων τα ROS αναδύονται από εξωτερικές πηγές.

ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ: Η δημιουργία ελεύθερων ριζών μπορεί να συμβεί όταν τα κύτταρα εκτίθενται σε ιονίζουσα ακτινοβολία, όπως το υπεριώδες φως ή οι ακτίνες X. Η ακτινοβολία αντιδρά με το νερό στους ιστούς, προκαλώντας την αφαίρεση ενός ηλεκτρονίου και τη μετατροπή του σε ρίζα υδροξυλίου, η οποία μπορεί να είναι επιβλαβής για τα κύτταρα (Bhattacharyya et al., 2014). Ως αποτέλεσμα, τα επαγόμενα από την ακτινοβολία δραστικά είδη οξυγόνου (ROS) όπως το ανιόν υπεροξειδίου, η ρίζα υδροξυλίου και το υπεροξείδιο του υδρογόνου μπορούν να θέτουν δυνητικούς κινδύνους για τα κύτταρα. Κατά συνέπεια, η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία, ακτίνες X και α-β-γ ακτινοβολία μπορεί να οδηγήσει σε υπεροξειδωση λιπιδίων, λανθασμένη αναδίπλωση πρωτεϊνών, θραύσματα διπλού κλώνου DNA και αυτοφαγία υποκυτταρικών οργανιδίων μέσα στο κύτταρο (Kim et al., 2019).

ΔΙΑΤΡΟΦΗ: Οι διατροφικές συνήθειες ενός ατόμου συνήθως αποτελούνται από μακροθρεπτικά συστατικά (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λίπη), μικροθρεπτικά συστατικά (μέταλλα και βιταμίνες), πρόσθετα τροφίμων και μικροοργανισμούς. Ωστόσο, ορισμένα συστατικά σε αυτά μπορεί να έχουν αρνητικές επιπτώσεις στο σώμα. Για παράδειγμα, η υπερβολική κατανάλωση σιδήρου μπορεί να δημιουργήσει ROS και RNS μέσω της αντίδρασης Fenton, οδηγώντας σε υπεροξείδωση των λιπιδίων. Τα επεξεργασμένα τρόφιμα, τα οποία συχνά περιέχουν trans λιπαρά οξέα και ακρυλαμίδιο, που βρίσκονται κυρίως στα δημητριακά και τα κράκερ, συμβάλλουν επίσης στην παραγωγή ROS. Τέλος, ελεύθερες ρίζες προκύπτουν και από τη θέρμανση τροφίμων που περιέχουν λιπίδια (φυτικής-ζωικής προέλευσης) σε φούρνους μικροκυμάτων (Bhattacharyya et al., 2014).



Εικόνα 8: Οι πηγές των ROS και η ταξινόμηση αυτών (Wang, Y., et al. 2020).

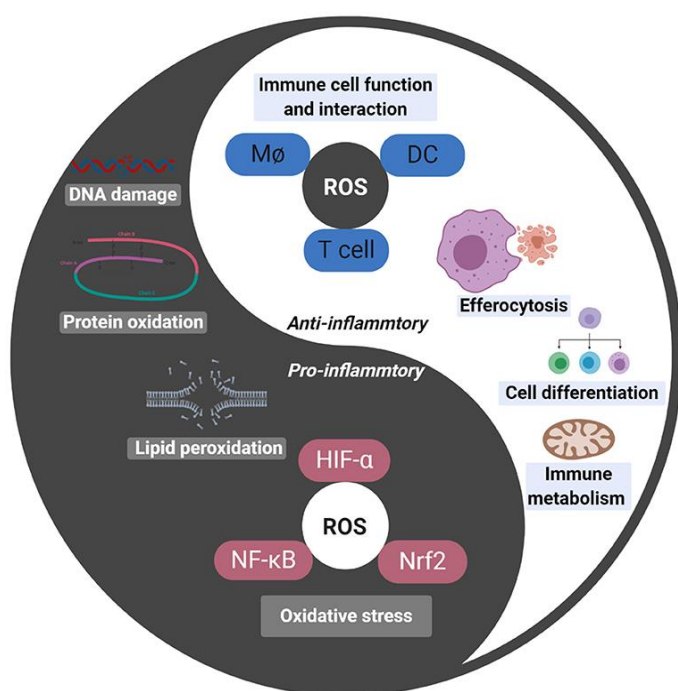
1.2 ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΚΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΜΟΡΦΩΝ

Τα δραστικά είδη οξυγόνου, μπορεί να είναι επιζήμια για τα βιομόρια λόγω της οξειδωτικής βλάβης που προκαλούν. Ωστόσο, υπάρχουν εξαιρέσεις σε αυτόν τον κανόνα (Veskoukis et al., 2012). Αυτές οι δραστικές μορφές έχουν διπλή φύση, παίζοντας ευεργετικό ρόλο στη λειτουργία των κυττάρων ως οντότητες σηματοδότησης που υποστηρίζουν τις φυσικές διαδικασίες. Ωστόσο, μπορούν επίσης να έχουν αρνητικές επιπτώσεις συμβάλλοντας στην ανάπτυξη και πρόοδο παθολογικών καταστάσεων. Στην ουσία, συμμετέχουν σε ένα πλήθος οξειδοαναγωγικών δραστηριοτήτων εντός των κυττάρων για να διατηρήσουν ένα σταθερό κυτταρικό περιβάλλον, γνωστό ως κυτταρική ομοιόσταση. Όμως, η υπερβολική παραγωγή ROS φαίνεται να οδηγεί σε οξειδωτικό στρες, μια επιβλαβή διαδικασία που

οδηγεί στην οξειδωτική τροποποίηση των δομών των κυττάρων, πυροδοτώντας διάφορες ασθένειες, οι οποίες θα διερευνηθούν περαιτέρω (Bardaweel et al., 2018).

1.2.1 ΘΕΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

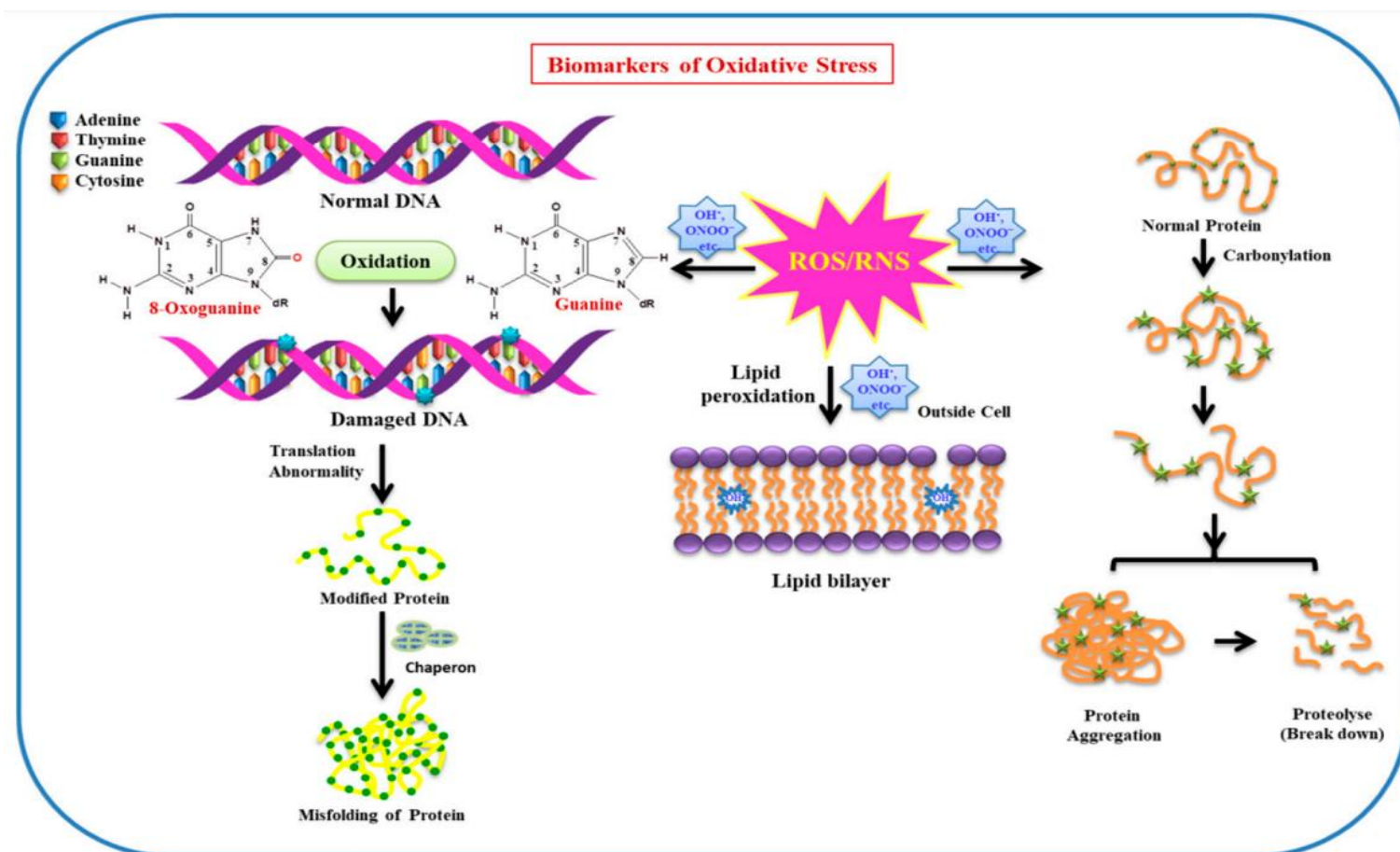
Στον τομέα των βιολογικών και φυσιολογικών διεργασιών, σύμφωνα με ερευνητές, οι ελεύθερες ρίζες εμπλέκονται σε ορισμένες διαδικασίες κυτταρικής σηματοδότησης, γνωστές ως σηματοδοτήσεις οξειδοαναγωγής (redox signaling), όπως διευκρινίζεται στην Εικόνα 9 (Finkel and Holbrook, 2000). Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα βρίσκεται στους προκαρυώτες, οι οποίοι χρησιμοποιούν τα ROS για να ενεργοποιήσουν παράγοντες μεταγραφής, ενισχύοντας έτσι την ικανότητά τους να προσαρμοστούν σε στρεσογόνες καταστάσεις (Schieber et al., 2014). Επιστημονική έρευνα έχει δείξει ότι όταν τα επίπεδα των ελεύθερων ριζών παραμένουν κάτω από ένα συγκεκριμένο όριο, μπορούν να αποφέρουν θετικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, σε χαμηλές συγκεντρώσεις, τόσο τα ROS όσο και τα δραστικά είδη αζώτου (RNS) ασκούν ευεργετικά αποτελέσματα, ενισχύοντας το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος (Adams et al., 1992). Όπως σημειώθηκε προηγουμένως, τα φαγοκύτταρα όπως τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα απελευθερώνουν ελεύθερες ρίζες για να εξαλείψουν τυχόν εισβάλλοντα παθογόνα που έχουν διεισδύσει στο κύτταρο. Επιπλέον, τα ROS προωθούν την κυτταρική απόπτωση, λειτουργώντας ως «αντικαρκινικοί παράγοντες» (αντι-ογκογόνα) που περιορίζουν τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων (Bardaweel et al., 2018). Επιπλέον, συμμετέχουν στη διαφοροποίηση των κυττάρων, την αναγέννηση των ιστών και την πρόληψη της γήρανσης.



Εικόνα 9: Αναπαράσταση των θετικών και αρνητικών δράσεων των ROS ως γιν-γιαγκ. Η σκοτεινή πλευρά συμβολίζει τις αρνητικές επιδράσεις (οξειδωτικό στρες) και η φωτεινή τις θετικές επιδράσεις (κυτταρική σηματοδότηση) (Lin et al., 2021).

1.2.2 ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

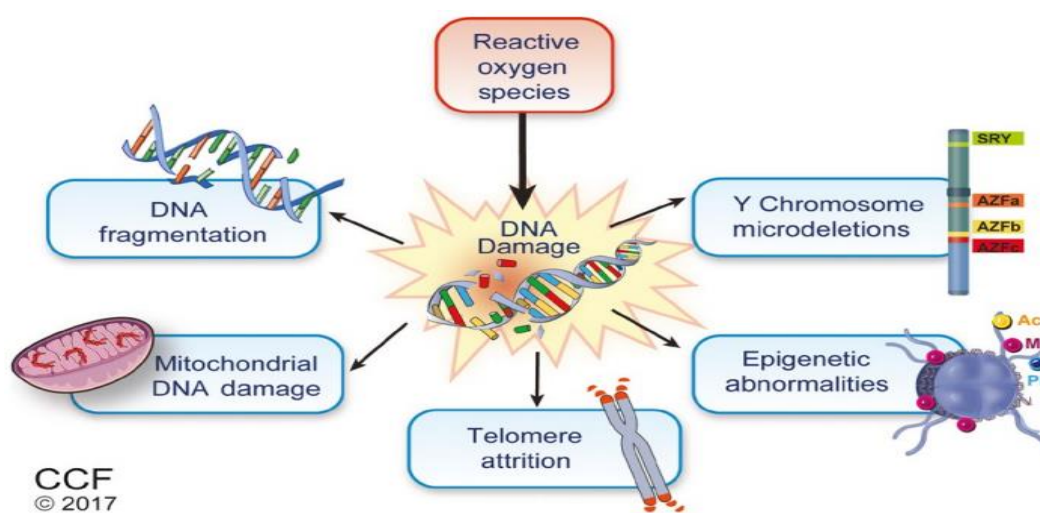
Οι ελεύθερες ρίζες δρουν υποκυτταρικά προκαλώντας υπεροξείδωση των λιπιδίων, των πρωτεϊνών και του DNA (Εικόνα 10). Οι κύριοι στόχοι της οξειδωτικής δραστηριότητας ελεύθερων ριζών σε βιολογικά συστήματα μπορούν να συνοψιστούν ως εξής (Sharma, et al., 2018):



Εικόνα 10: Επίδραση του ROS/RNS σε βιομόρια (DNA, πρωτεΐνες, λιπίδια) που χρησιμοποιούνται ως βιοδείκτες οξειδωτικού στρες σε κυτταρικό περιβάλλον (Singh, A. et al. 2019).

- 01. Οξειδωτική βλάβη πρωτεϊνών:** Η επίδραση των ελεύθερων ριζών στις πρωτεΐνες είναι σημαντική, καθώς οδηγεί σε αλλοίωση και τροποποίηση αμινοξέων, διάσπαση πεπτιδίων και σχηματισμό δισουλφιδικών γεφυρών. Αυτό τελικά διαταράσσει τη φυσιολογική δομή και λειτουργία των πρωτεϊνών, επηρεάζοντας τη δραστηριότητα των ενζύμων και των υποδοχέων. Η ευπάθεια των πρωτεϊνών στην οξείδωση εξαρτάται από συγκεκριμένα αμινοξέα που περιέχουν, μεθειονίνη, κυστεΐνη, αργινίνη και ιστιδίνη που είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην οξείδωση. Επιπλέον, η παρουσία πρωτεϊνικών καρβονυλίων χρησιμεύει ως πολύτιμος δείκτης της καταστροφής τους. Αυτές οι διάφορες τροποποιήσεις επηρεάζουν τελικά τη μεταγωγή του σήματος και τη δραστηριότητα των ενζύμων, συμβάλλοντας σταδιακά στην κυτταρική γήρανση και απόπτωση (Lobo, et al., 2010).

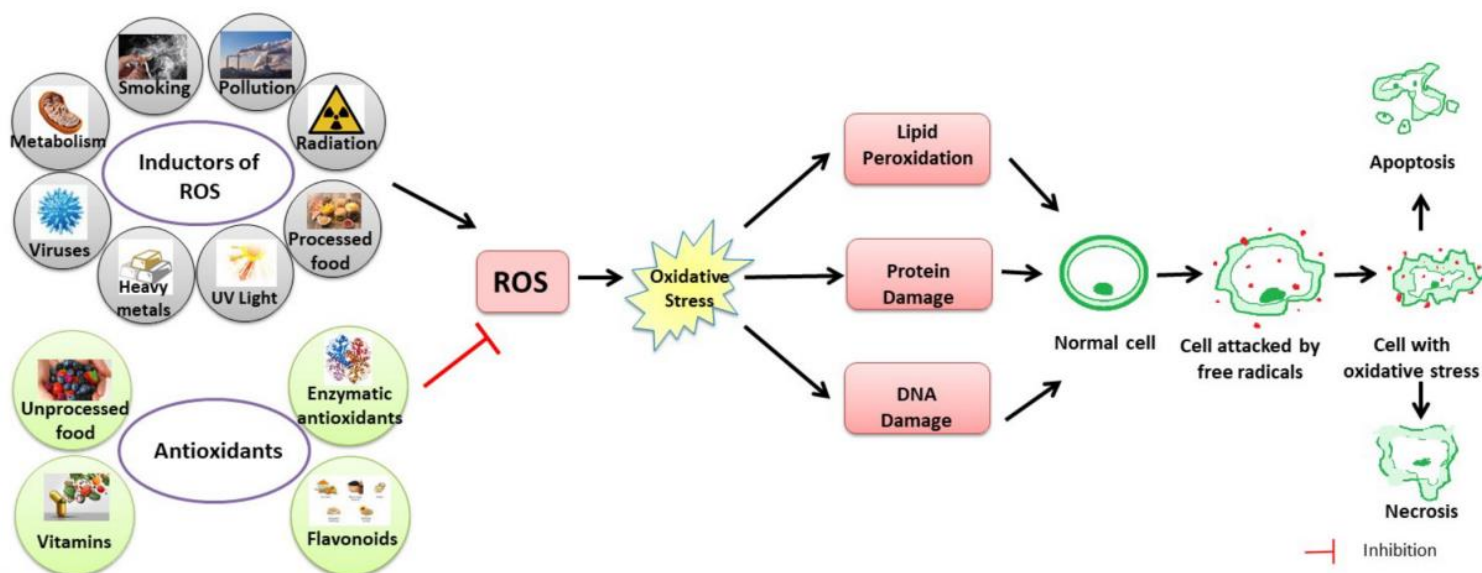
02. **Υπεροξειδωση λιπιδίων:** Η υπεροξειδωση των λιπιδίων, είναι η επίδραση που ασκούν οι ελεύθερες ρίζες στα μεμβρανικά λιπίδια των κυττάρων προς σχηματισμό υπεροξειδίων. Τα λιπίδια της μεμβράνης, για παράδειγμα, των νευρικών κυττάρων, τα οποία είναι πλούσια σε πολυακόρεστα λίπη, όπως το αραχιδονικό οξύ, είναι ιδιαίτερα ευάλωτα στο οξειδωτικό στρες που προκαλείται από δραστικά είδη οξυγόνου και αζώτου (Singh, A. et al. 2019). Ο ρόλος των λιπιδίων στην πλασματική μεμβράνη είναι καθοριστικός, λειτουργώντας ως προστατευτικό φράγμα μεταξύ ενδοκυτταρικού και εξωκυτταρικού χώρου (Lobo, et al., 2010). Αυτή η διαδικασία έχει αρνητικό αντίκτυπο στη ρευστότητα, τη διαπερατότητα και τη συνολική λειτουργικότητα της κυτταρικής μεμβράνης. Οδηγεί στη δημιουργία υπεροξειδίων λιπιδίων, κετονών και αλδεϋδων, καθώς και στην απενεργοποίηση των ενζύμων και των υποδοχέων που σχετίζονται με τη μεμβράνη. Οι ενώσεις που προκύπτουν από την υπεροξειδωση, όπως οι αλδεϋδες και οι κετόνες, χρησιμεύουν ως μοριακοί δείκτες οξειδωτικού στρες και η παραγωγή τους έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη διαφόρων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων των νευροεκφυλιστικών διαταραχών και του διαβήτη, μεταξύ άλλων (Sharma, et al., 2018).
03. **Οξειδωτική βλάβη του DNA:** Πολυάριθμες επιστημονικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα νουκλεϊκά οξέα, ιδιαίτερα το DNA, είναι πολύ ευάλωτα σε οξειδωτικές βλάβες (Εικόνα 11) (Lobo, et al., 2010). Αυτές οι βλάβες, οι οποίες περιλαμβάνουν την αποικοδόμηση των βάσεων, θραύσεις στην έλικα του DNA και αλλοιώσεις πουρινών, πυριμιδινών μεταξύ άλλων, εντείνουν την επιδείνωση εσωτερικών αντιδράσεων όπως την οξείδωση, τη μεθυλίωση και την απαμίνωση. Μια πολύ γνωστή τροποποίηση στο DNA περιλαμβάνει την προσθήκη $\text{OH}\cdot$ στη θέση C-8 της γουανίνης. Αυτή η αντίδραση έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό της 8-υδροξυγουανίνης, ενός δείκτη οξείδωσης του DNA που παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταλλαξιογένεση, την καρκινογένεση και τη γήρανση (Sharma, et al., 2018).



Εικόνα 11: Τύποι ROS που προκαλούν βλάβη στο DNA (Bui, A. D., et al. 2018).

1.2.3 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Η οξείδωση αποτελεί απαραίτητη διαδικασία που συμβαίνει σε ζωντανούς οργανισμούς. Ωστόσο, το οξειδωτικό στρες εμφανίζεται όταν υπάρχει ανισορροπία μεταξύ της συγκέντρωσης των ενεργών μορφών και των αντιοξειδωτικών διαταράσσοντας με αυτόν τον τρόπο την οξειδοαναγωγική σηματοδότηση (Εικόνα 12) (Jones, 2006). Η παρατεταμένη έκθεση σε αυξημένα επίπεδα προοξειδωτικών μπορεί να προκαλέσει δομικές ανωμαλίες στο μιτοχονδριακό DNA, ενώ επίσης διαταράσσει τη λειτουργικότητα διάφορων ενζύμων και κυτταρικών δομών, καταλήγοντας τελικά σε αποκλίνουσα γονιδιακή έκφραση. Ο σύγχρονος τρόπος ζωής, που χαρακτηρίζεται από επεξεργασμένες διατροφικές συνήθειες, εκτεταμένη έκθεση σε χημικά και καθιστική ρουτίνα, συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση οξειδωτικού στρες (Sharifi-Rad, M., et al. 2020). Το οξειδωτικό στρες συνήθως προκαλείται είτε από μειωμένη δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών μηχανισμών (συνήθως λόγω χαμηλής πρόσληψης αντιοξειδωτικών ή μεταλλάξεων που σχετίζονται με τη δραστηριότητα αντιοξειδωτικών ενζύμων) είτε από υψηλά ποσοστά παραγωγής ελεύθερων ριζών. Έτσι, όταν ο αριθμός τους ξεπερνά τον αριθμό των αντιοξειδωτικών, αρχίζουν να καταστρέφουν τα αμυντικά συστήματα του οργανισμού, προκαλώντας οξείδωση μορίων (λιπίδια, πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, DNA) (Liguori et. al., 2018). Επομένως, η οξειδοαναγωγική ισορροπία είναι απαραίτητη για την επιβίωση και τη λειτουργία των κυττάρων (Halliwell, B., 2015).



Εικόνα 12: Σχηματική εικόνα της σχέσης μεταξύ ROS, οξειδωτικού στρες και των επιπτώσεών τους στον ανθρώπινο οργανισμό. Αλλοίωση των χημικών αντιδράσεων σε κυτταρικό επίπεδο οδηγεί σε εμφάνιση ελεύθερων ριζών και υπεροξειδίων που επηρεάζουν τις ενδοκυτταρικές δομές – πρωτεΐνες, λιπίδια, DNA (Sharifi-Rad, M., et al., 2020).

Ανισορροπία και παθήσεις:

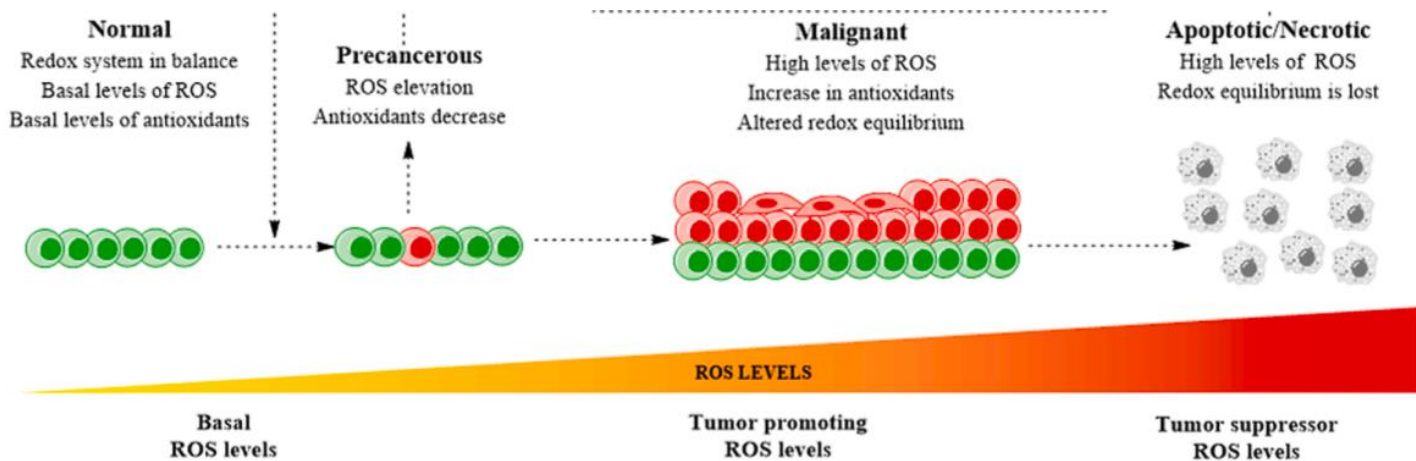
- Διαβήτης
- Φλεγμονή και Γήρανση

- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Καρδιακές ασθένειες
- Νευροεκφυλιστικές ασθένειες → Πάρκινσον, Αλτσχάιμερ κ.τ.λ.
- Καρκίνος (Liguori et al., 2018).

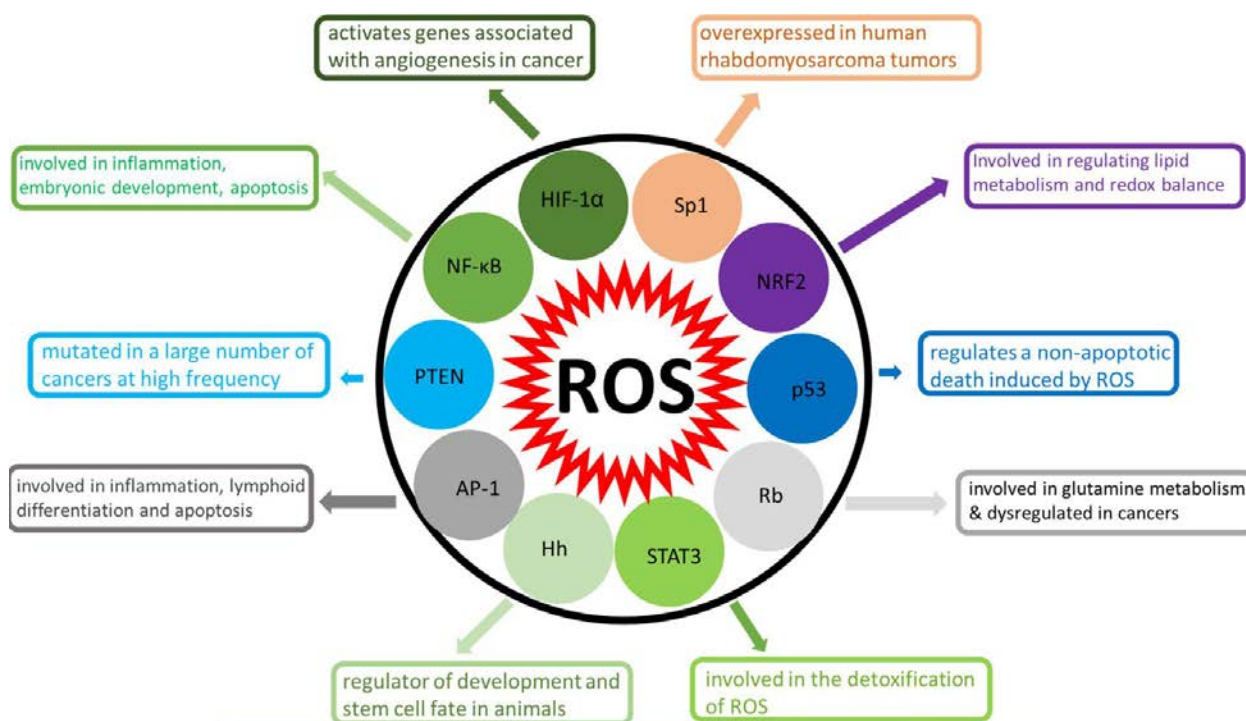
Παρά την απουσία οριστικών δεδομένων που να καθιερώνουν μια άμεση αιτιώδη σχέση μεταξύ των προαναφερθέντων ασθενειών και των ελεύθερων ριζών, η βιβλιογραφία είναι πλούσια σε στοιχεία που αντικατοπτρίζουν το ρόλο των ROS στην έναρξη και την εξέλιξη αρκετών παθολογικών καταστάσεων (Veskoukis et al., 2020).

Οξειδωτικό στρες και ασθένειες

1. Οξειδωτικό στρες και Καρκίνος: Η υπεραφθονία των ελεύθερων ριζών έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει κυτταρική βλάβη και προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, παίζοντας συνεπώς ρόλο σε διάφορες παθήσεις όπως ο καρκίνος. Πολυάριθμες περιπτώσεις καρκίνου πιστεύεται ότι είναι συνέπεια της αλληλεπίδρασης μεταξύ ελεύθερων ριζών και DNA, με αποτέλεσμα γενετικές μεταλλάξεις που διαταράσσουν τον φυσιολογικό κύκλο του κυττάρου και τελικά καταλήγουν στην ανάπτυξη νεοπλασμάτων. Βάση αυτού, έχει παρατηρηθεί ότι το οξειδωτικό στρες συμβάλλει στην ενεργοποίηση και προαγωγή των όγκων ενισχύοντας τον πολλαπλασιασμό και διασφαλίζοντας την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων, διευκολύνοντας κατά συνέπεια την προκαρκινική σηματοδότηση εντός του μικροπεριβάλλοντος του όγκου (Εικόνα 13α). Τα καρκινικά κύτταρα παράγουν περισσότερα χωρικά συγκεντρωμένα ROS από τα φυσιολογικά κύτταρα και σε αντίθεση με τα φυσιολογικά, τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν μια σταθερή προοξειδωτική κατάσταση, που σε συνδυασμό με την έλλειψη αντιοξειδωτικών, οδηγεί σε εγγενές οξειδωτικό στρες. Εκτός από την αύξηση της συχνότητας μεταλλάξεων, οι ROS μπορεί επίσης να επηρεάσουν τα μονοπάτια σηματοδότησης που προάγουν την ανάπτυξη του όγκου. Για παράδειγμα, η οξείδωση ορισμένων δισουλφιδικών δεσμών πρωτεϊνών, όπως αυτές της υπεροξειδογένειας φωσφατάσης, μπορεί να αλλάξει τη δραστηριότητά τους. Αυτή η οξειδωτική τροποποίηση μπορεί να οδηγήσει στην αδρανοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων (Εικόνα 13β) όπως το PTEN, με σχεδόν αυτόματη υπερενεργοποίηση προ-ογκογόνων οδών όπως η PI3K/Akt (phosphatidylinositol 3-kinase/Ak strain transforming), η πιο συχνά ενεργοποιημένη οδός σηματοδότησης στα καρκινικά κύτταρα. Ένα άλλο παράδειγμα αναστολής φωσφατάσης που προκαλείται από ROS είναι η ενεργοποιημένη από μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (MAPK) η οποία αυξάνει το εξωκυτταρικό σήμα που ρυθμίζει τη δραστηριότητα της κινάσης ER (extracellular signal-regulated kinase)-λεωφόρος πληροφοριών μεταξύ της επιφανειακής μεμβράνης και του πυρήνα, συνδέει αποτελεσματικά τα περιβαλλοντικά σήματα με τις γονιδιωματικές αποκρίσεις. Η ενεργοποίηση αυτών των οδών, για παράδειγμα, αυξάνει τα ενδοκυτταρικά επίπεδα ROS αναστέλλοντας τον παράγοντα μεταγραφής FOXO (forkhead box O), που είναι ζωτικής σημασίας για την παραγωγή αντιοξειδωτικών ενζύμων όπως η SOD, η καταλάση κ.ά. (Singh R, Manna PP, 2022). Συνολικά, η περίπλοκη σχέση μεταξύ ROS και ανάπτυξης καρκίνου υπογραμμίζει τη σημασία της κατανόησης και της στόχευσης του οξειδωτικού στρες στις αντικαρκινικές θεραπείες.



Εικόνα 13α: Τα ROS έχουν θεμελιώδη ρόλο στον καρκίνο. Σε φυσιολογικά κύτταρα (πράσινα), υπό ομοιοστατικές συνθήκες, το οξειδοαναγωγικό σύστημα βρίσκεται σε ισορροπία, διατηρώντας τα ενδοκυτταρικά ROS επίπεδα χαμηλά. Ωστόσο, παράγοντες κινδύνου για καρκίνο, όπως η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η έκθεση σε ακτινοβολία, αυξάνουν τα επίπεδα ROS, προκαλούν βλάβη στο DNA, γονιδιωματική αστάθεια και εμφάνιση καρκινογόνων μεταλλάξεων, που υπάρχουν σε προκαρκινικές βλάβες (κόκκινα κύτταρα) (Sarmiento-Salinas, F. L., et al., 2021).



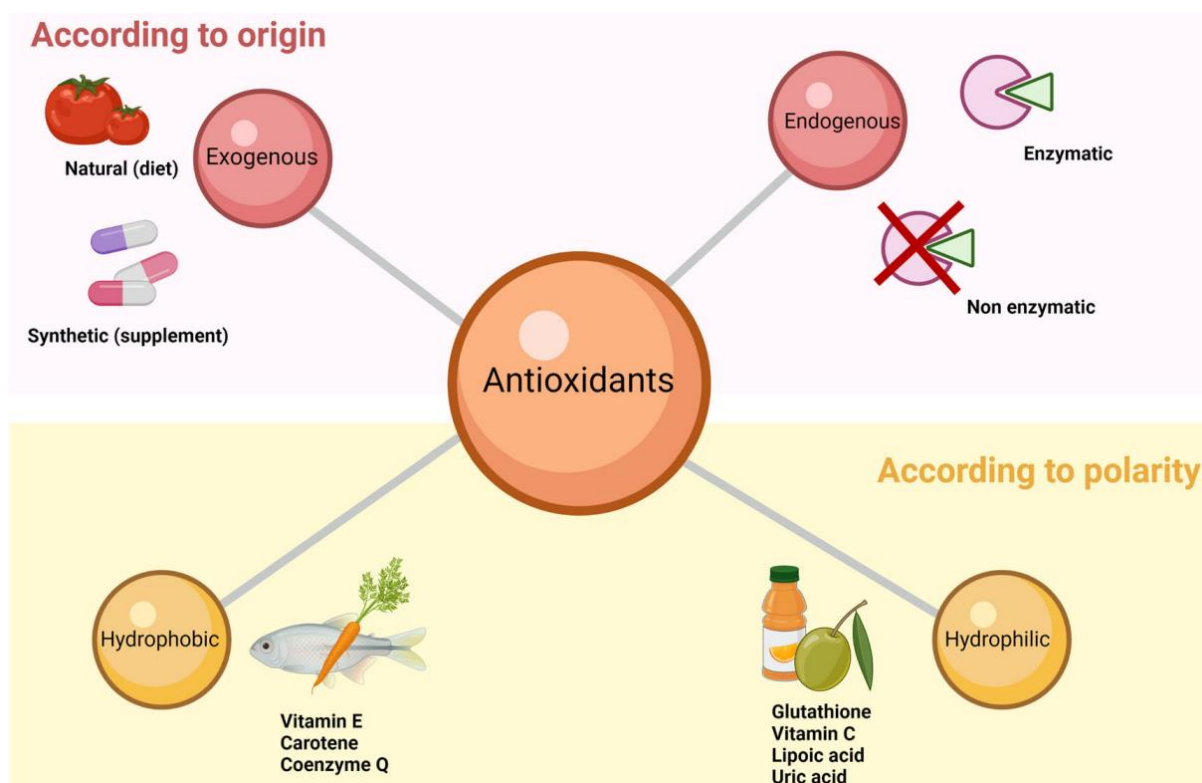
Εικόνα 13β: Κυτταρική σηματοδότηση και μοριακοί στόχοι ROS στον καρκίνο. Οι ROS μπορεί να επάγουν τόσο μεταγραφικούς παράγοντες/ενεργοποιητές όσο και γονίδια που σχετίζονται με την καταστολή του όγκου: **HIF-1α** (hypoxia-inducible factor-1 alpha), **NF-κB** (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), **PTEN** (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10), **AP-1** (activator protein-1), **Hh** (hedgehog protein), **STAT3** (signal transducer and activator of transcription 3), **Rb** (retinoblastoma protein), **Nrf2** (nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2), **Sp1** (specificity protein 1) (Tanveer A. T., et al. 2018).

2. *Οξειδωτικό στρες και Πάρκινσον*: Η νόσος του Πάρκινσον (PD) είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή, που σχετίζεται με τη δυσλειτουργία ή απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων στον εγκέφαλο, την έλλειψη ντοπαμίνης, και το σχηματισμό παθολογικών σωματιδίων-πρωτεϊνών, των Lewy Bodies, στους νευρώνες. Καθώς αυτοί οι νευρώνες είναι υπεύθυνοι για τη ρύθμιση των εκούσιων κινήσεων του σώματος, ο εκφυλισμός τους οδηγεί σε εξασθενημένη κινητική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της βραδυκινήσιας, της αστάθειας και της ακαμψίας. Πολλοί εξωτερικοί παράγοντες, όπως η έκθεση σε ζιζανιοκτόνα, φυτοφάρμακα, οργανικές χημικές ουσίες, μονοξείδιο του άνθρακα, φυτικές τοξίνες και βακτηριακές ή ιογενείς λοιμώξεις, πιστεύεται ότι συμβάλλουν στην ανάπτυξη της PD. Η γήρανση θεωρείται επίσης ένας σημαντικός παράγοντας στην PD, καθώς μέσω αυτής οι κυτταρικές διεργασίες γίνονται πιο επιρρεπείς σε μεταλλάξεις και επέρχεται ευκολότερα ο εκφυλισμός των ντοπαμινεργικών νευρώνων. Πολυάριθμες αναφορές υποδηλώνουν ότι το οξειδωτικό στρες και η παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην νόσο. Οι ασθενείς με PD έχει βρεθεί ότι παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα οξειδωμένων λιπιδίων, πρωτεϊνών και DNA, καθώς και μειωμένα επίπεδα γλουταθειόνης (Singh, A., et al. 2019). Επιπλέον, τα δραστικά είδη αζώτου (RNS), ιδιαίτερα το μονοξείδιο του αζώτου (NO), έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλουν στο νιτρικό στρες (nitrosative stress) και στη νευρωνική επιδείνωση της ασθένειας. Ο σχηματισμός RNS συμβαίνει όταν το υπεροξείδιο αντιδρά γρήγορα με το μονοξείδιο του αζώτου (NO), με αποτέλεσμα την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων υπεροξυνιτρώδους (ONOO.-). Το NO συντίθεται από τη συνθάση NO (NOS) και αναστέλλει διάφορα ένζυμα, συμπεριλαμβανομένων των συμπλεγμάτων I και IV της μιτοχονδριακής αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, οδηγώντας στη δημιουργία ROS. Επίσης το υπεροξυνιτρικό, ένα πιο ισχυρό οξειδωτικό από το NO, μπορεί να προκαλέσει κατακερματισμό του DNA και υπεροξείδωση των λιπιδίων. Επιπλέον, το υπεροξυνιτρώδες μπορεί να βλάψει τη σύνθεση της ντοπαμίνης με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, ανεξάρτητα από την οξείδωση της ντοπαμίνης ή τον κυτταρικό θάνατο (Dias, V., et al. 2013). Τέλος, ο αντίκτυπος της τοξικότητας που προκαλείται από μέταλλα είναι ζωτικής σημασίας για την ενίσχυση των ενεργών μορφών οξυγόνου, εντείνοντας το οξειδωτικό στρες στο κυτταρικό περιβάλλον και προκαλώντας βλάβη στους νευρώνες (Singh, A., et al. 2019).

3. *Οξειδωτικό στρες και Καρδιαγγειακές παθήσεις*: Το σώμα μπορεί πραγματικά να επωφεληθεί από ένα οξειδωτικό γεγονός, ειδικά όταν πρόκειται για την καταπολέμηση καταστάσεων όπως οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Αυτή η διαδικασία ξεκινά με τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, τα οποία βρίσκονται στις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας του αίματος (LDL). Η οξείδωση αυτών των λιπαρών οξέων παίζει κρίσιμο ρόλο σε ασθένειες όπως η αθηροσκλήρωση. Συγκεκριμένα, όταν η LDL οξειδώνεται, γίνεται τοξική και επιβλαβής για τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυτά τα κύτταρα, που βρίσκονται στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων, μαζί με τα λεία μυϊκά κύτταρα, απελευθερώνουν ελεύθερες ρίζες που οδηγούν σε υπεροξείδωση των λιπιδίων. Καθώς τα επίπεδα των οξειδωμένων λιπιδίων αυξάνονται, η βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία επιδεινώνεται, με πιθανώς αποτέλεσμα τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και πλάκας, τα οποία είναι χαρακτηριστικά σημάδια αθηροσκλήρωσης (Lobo, et al., 2010).

1.3 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

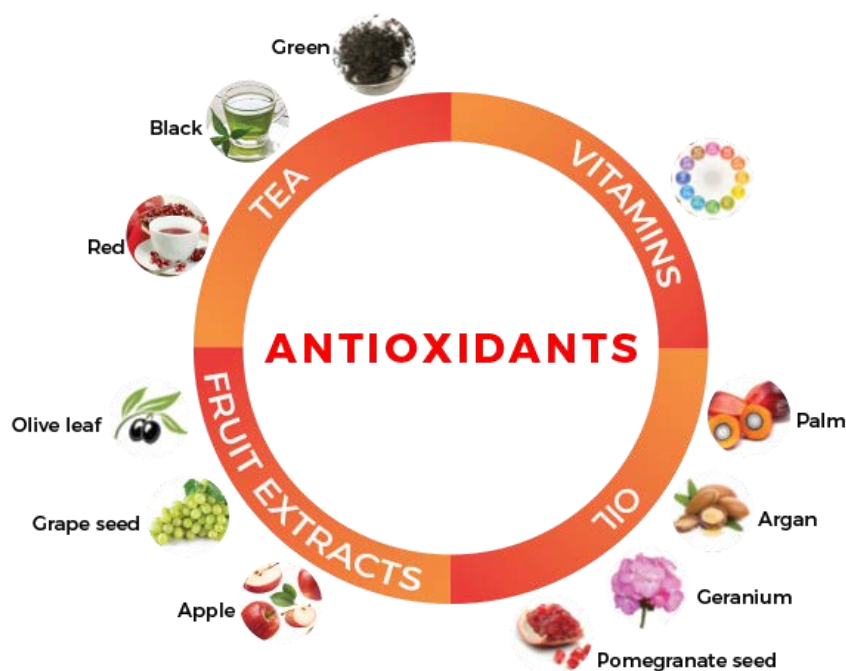
Αντιοξειδωτικό είναι κάθε ουσία, η οποία καθυστερεί ή προλαμβάνει την οξείδωση ενός υποστρώματος (Halliwell, B., 2015). Τα αντιοξειδωτικά παίζουν καθοριστικό ρόλο στην προστασία των κυττάρων από διάφορες ασθένειες όπως η γήρανση, ο καρκίνος κτλ. Το σώμα βασίζεται σε μια ποικιλία αντιοξειδωτικών, που είτε παράγονται φυσικά μέσα στον οργανισμό, είτε λαμβάνονται από εξωτερικές πηγές (Εικόνα 14), για να προστατευτεί από τα ROS και άλλες δραστικές ουσίες (Εικόνα 15).



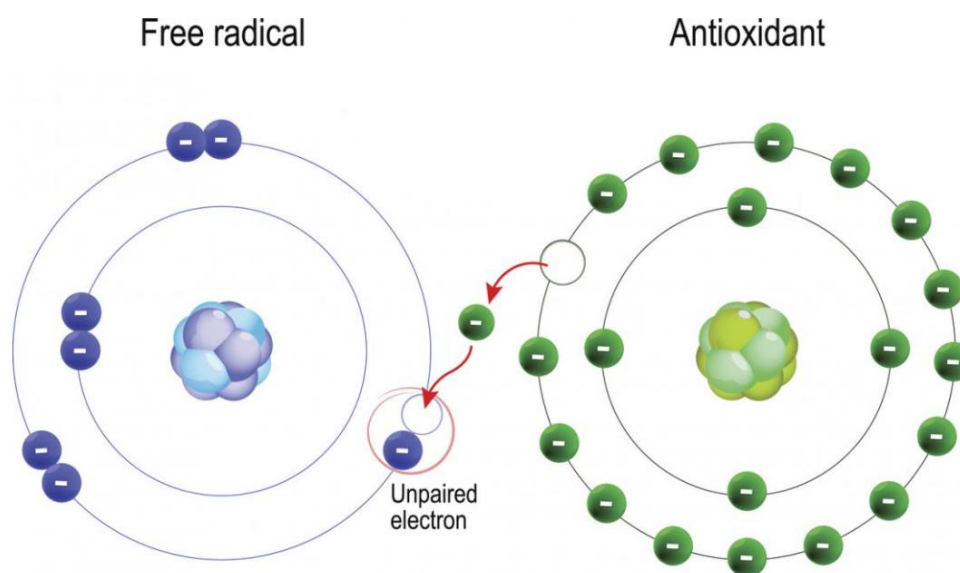
Εικόνα 14: Γενική κατηγοριοποίηση αντιοξειδωτικών: ενζυματικά ενδογενή, μη ενζυματικά ενδογενή και εξωγενή (Gómez, X., et al., 2021).

Τα ενδογενή αντιοξειδωτικά μπορεί να χωριστούν σε δύο διακριτές κατηγορίες: ενζυμικούς και μη ενζυμικούς μεταβολίτες. Μεταξύ των πρώτων, τα κυριότερα ενζυμικά αντιοξειδωτικά είναι η υπεροξειδική δισμουτάση (superoxide dismutase, SOD), η καταλάση (catalase, CAT), η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (glutathione peroxidase, GPx), η αναγωγή της γλουταθειόνης (glutathione reductase, GR) και η αφυδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) (Sharma et al., 2018). Από την άλλη πλευρά, τα μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά περιλαμβάνουν μια σειρά από ουσίες όπως η βιταμίνη E, το β-καροτένιο, η βιταμίνη C, η κυστεΐνη και άλλες. Αξίζει να σημειωθεί ότι πολλά από αυτά τα αντιοξειδωτικά δεν μπορούν να συντεθούν στον οργανισμό και έτσι πρέπει να ληφθούν μέσω της διατροφής. Η κύρια λειτουργία τους συνήθως περιλαμβάνει την παρεμπόδιση της διαδικασίας υπεροξείδωσης των λιπιδίων (Lobo et al., 2010). Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η αποτελεσματικότητα ενός αντιοξειδωτικού εξαρτάται από την αλληλεπίδρασή του με συγκεκριμένες ενεργές μορφές και την οδό μέσω της οποίας δημιουργείται. Κατά συνέπεια, ένα αντιοξειδωτικό μπορεί να εμφανίζει ισχύ σε ένα σύστημα ενώ παραμένει αναποτελεσματικό σε ένα άλλο

(Lobo et al., 2010). Για μια ολοκληρωμένη κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν τη δράση των αντιοξειδωτικών, οι Εικόνες 15-16 μπορούν να προσφέρουν μια διαφωτιστική επισκόπηση.



Εικόνα 15: Πηγές αντιοξειδωτικών.



Εικόνα 16: Τα αντιοξειδωτικά έχουν επιπλέον ηλεκτρόνια τα οποία γεμίζουν τα “κενά” που δημιουργούνται λόγω αστάθειας από την οξείδωση.

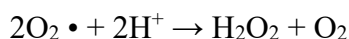
Αντιοξειδωτικά ως Προ-Οξειδωτικά:

Το οξειδωτικό στρες, αν και τυπικά επιζήμιο, έχει επίσης μια ευεργετική πτυχή καθώς ορισμένα μόρια ROS χρησιμεύουν ως παράγοντες σηματοδότησης σε κυτταρικές οδούς. Επομένως, η προσπάθεια μείωσης του οξειδωτικού στρες μέσω συμπληρωμάτων αντιοξειδωτικών μπορεί να μην είναι επωφελής σε αυτές τις περιπτώσεις. Τα ίδια τα αντιοξειδωτικά είναι ευαίσθητα στην οξείδωση, καθώς οι αντιδράσεις οξείδωσης και αναγωγής είναι αλληλένδετες. Η χρήση αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων, που περιέχουν ένα μείγμα βιταμινών και μετάλλων, είναι από καιρό δημοφιλής στους καταναλωτές. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι αυτά τα συμπληρώματα μπορεί να μην έχουν ευεργετικά αποτελέσματα.

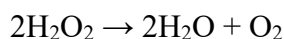
- Το ασκορβικό οξύ (AA), ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό και πυροδοτεί πολυάριθμες φυσιολογικές αποκρίσεις. Ωστόσο, όταν συνδυάζεται με σίδηρο και χαλκό, μπορεί επίσης να λειτουργήσει ως προοξειδωτικό μετατρέποντας το Fe^{3+} σε Fe^{2+} , οδηγώντας στη συνέχεια στη μετατροπή του H_2O_2 σε ρίζες υδροξυλίου. Ωστόσο, ο ρόλος του AA είτε ως αντιοξειδωτικού είτε ως προοξειδωτικού εξαρτάται από τη δόση που χρησιμοποιείται.
- Επιπλέον, τα φλαβονοειδή μπορούν επίσης να δράσουν ως προοξειδωτικά, ανάλογα με τη συγκέντρωσή τους. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε βλάβες στο DNA, στα λιπίδια κτλ. Ωστόσο, ο ακριβής ρόλος αυτών των φυτοχημικών ως αντι- ή προ-οξειδωτικών σε ζωντανούς οργανισμούς δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός.
- Η αλληλεπίδραση μεταξύ β-καροτενίου και λυκοπενίου με βιολογικές μεμβράνες και άλλα αντιοξειδωτικά, όπως οι βιταμίνες C ή E, έχει μελετηθεί εκτενώς. Κάτω από αυξημένα επίπεδα οξυγόνου, τα καροτενοειδή χάνουν τις αντιοξειδωτικές τους ικανότητες. Είναι ενδιαφέρον ότι η τοκοφερόλη, ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό, μπορεί να γίνει προοξειδωτική σε υψηλές συγκεντρώσεις (Sharifi-Rad, M., et al. 2020).

1.3.1 ENZYMIKA ANTIOΞEIDΩTIKA

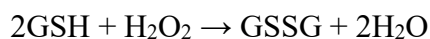
1. Υπεροξειδική Δισμουτάση (SOD): Η SOD είναι ένα ένζυμο που καταλύει την διάσπαση των ανιόντων υπεροξειδίου σε οξυγόνο και H₂O₂. Θεωρείται η πρώτη γραμμή άμυνας έναντι των ROS και RNS. Υπάρχουν τρεις κύριοι τρόποι ταξινόμησης αυτού του ενζύμου με βάση τους συμπαράγοντες μετάλλου που εμπλέκονται με το ένζυμο: Cu/Zn (δεσμεύει χαλκό και ψευδάργυρο), Fe και Mn (δεσμεύει σίδηρο ή μαγγάνιο) και Ni (δεσμεύει νικέλιο) (Lobo et al., 2010). Όταν ένα αρνητικά φορτισμένο ανιόν υπεροξειδίου πλησιάζει ένα ένζυμο, έλκεται από το θετικό φορτίο και προωθείται στην ενεργό κέντρο του ενζύμου για να πραγματοποιήσει την καθορισμένη αντίδρασή του (Sharma et al., 2018). Η αντίδραση που καταλύεται από την SOD:



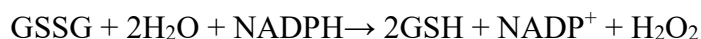
2. Καταλάση (CAT): Όλοι οι ζωντανοί οργανισμοί που έρχονται σε επαφή με το οξυγόνο περιέχουν CAT, ένα ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την μετατροπή του H₂O₂ σε νερό και οξυγόνο. Το H₂O₂ είναι ένα επιβλαβές υποπροϊόν που προκύπτει από τις μεταβολικές διεργασίες των ζωντανών οργανισμών. Για να μειωθούν οι επιβλαβείς επιπτώσεις του, πρέπει να μετατραπεί σε λιγότερο τοξικές μορφές, κάτι που κάνει η καταλάση (Lobo et al., 2010). Η αντίδραση που καταλύεται από την CAT:



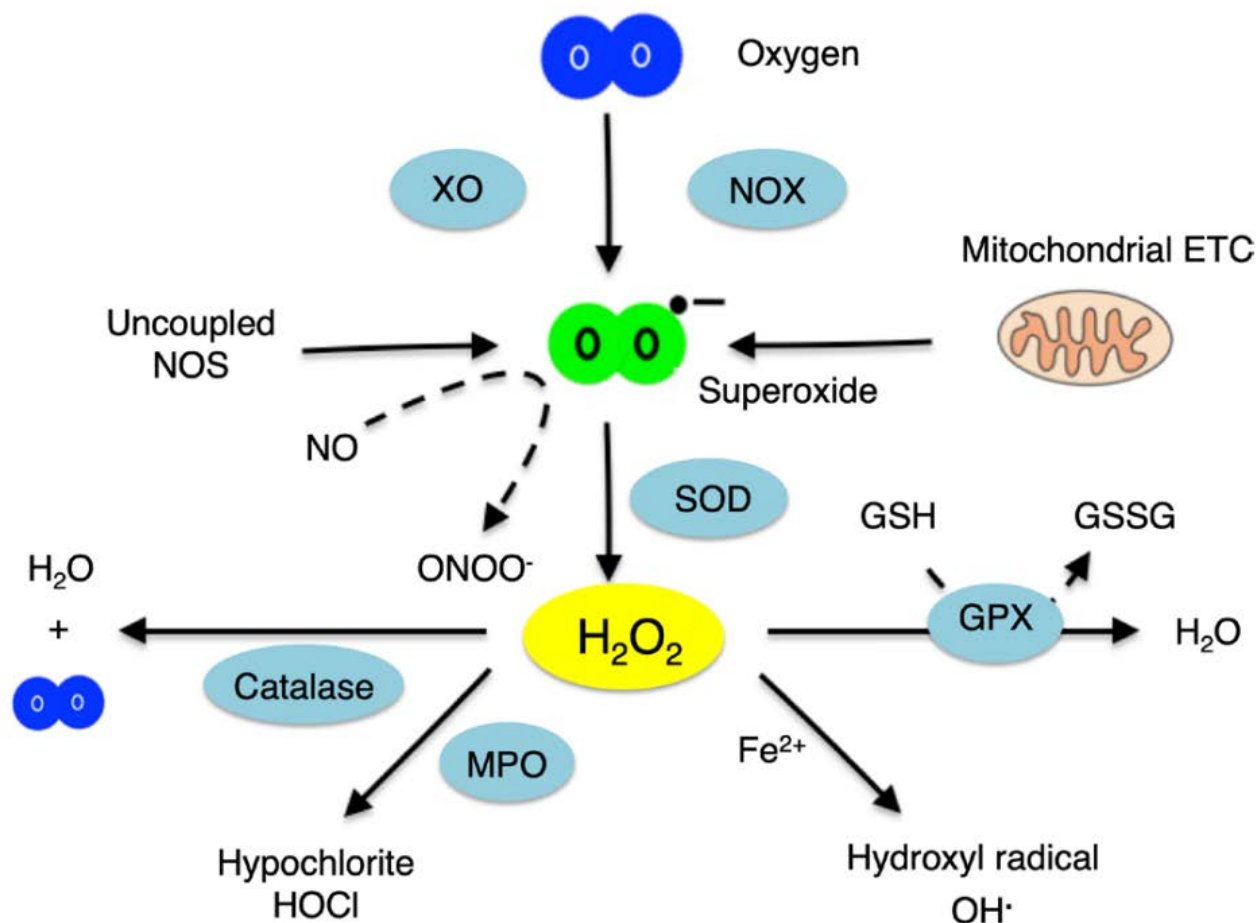
3. Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx): Η GPx είναι ένα ένζυμο που περιέχει 4 σεληνοπρωτεΐνες, οι οποίες δίνουν στο ένζυμο μέγιστη απόδοση. Είναι υπεύθυνο για τη διάσπαση του H₂O₂ και πολλών υδροϋπεροξειδίων. Η πιο σημαντική μορφή του ενζύμου είναι η κυτοσολική GPx, η οποία βρίσκεται στα μιτοχόνδρια και στην εξωκυτταρική μήτρα. Με την προσθήκη δύο ηλεκτρονίων, όλα τα ένζυμα GPx μπορούν να περιορίσουν τα επίπεδα των υπεροξειδίων και να σχηματίσουν σεληνόλες (Se-OH). Η GPx μετατρέπει το H₂O₂ σε νερό ενώ στη διαδικασία οξειδώνει την ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH) σε οξειδωμένη γλουταθειόνη (GSSG), σύμφωνα με την παρακάτω αντίδραση:



4. Αναγωγή γλουταθειόνης (GR): Η GR είναι το βασικό ένζυμο που μετατρέπει το GSSG ξανά σε GSH. Στην ανηγμένη μορφή της (GSH), η γλουταθειόνη παίζει βασικό ρόλο στον κυτταρικό έλεγχο ROS (Cuto et al., 2016). Η αντίδραση που καταλύεται από την GR:



Μια σύνοψη της λειτουργίας αυτών των ενζύμων απεικονίζεται παρακάτω (Σχήμα 1):



Σχήμα 1: Παραγωγή ROS και ενζυμική μετατροπή του σε άλλες μορφές. Η διαδικασία παραγωγής ROS περιλαμβάνει την ενζυμική απελευθέρωση οξυγόνου. Αυτό μπορεί να συμβεί μέσω των δραστηριοτήτων διαφόρων ενζύμων και αναπνευστικών συμπλεγμάτων εντός της μιτοχονδριακής αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων. Σε ορισμένες συνθήκες, η συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (NOS) μπορεί επίσης να δημιουργήσει οξυγόνο και μονοξείδιο του αζώτου, τα οποία στη συνέχεια αντιδρούν για να σχηματίσουν το ισχυρό προοξειδωτικό υπεροξυνιτρικό. Η δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD) μετατρέπει το υπεροξείδιο σε υπεροξείδιο του υδρογόνου. Το υπεροξείδιο του υδρογόνου μπορεί να εξουδετερωθεί περαιτέρω με την καταλάση (CAT), καθώς και από τα ένζυμα υπεροξειδάση γλουταθειόνης (GPX) και ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH), με αποτέλεσμα το σχηματισμό νερού και οξειδωμένης γλουταθειόνης (GSSG). Η μυελοϋπεροξειδάση (MPO) παράγει υποχλωριώδες άλας μέσω της αντίδρασης υπεροξειδίου του υδρογόνου με ιόντα χλωρίου. Η αντίδραση Fenton, μια μη ενζυμική διαδικασία που περιλαμβάνει ιόντα σιδήρου και υπεροξειδίου του υδρογόνου, δημιουργεί ρίζες υδροξυλίου με υψηλή αντίδραση (Stevens, J. L., Feelisch, M., & Martin, D. S., 2019).

1.3.2 ΜΗ-ENZYMΙΚΟΙ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ

Οι μη ενζυμικοί αντιοξειδωτικοί μεταβολίτες μπορούν να χωριστούν σε τρεις κατηγορίες:

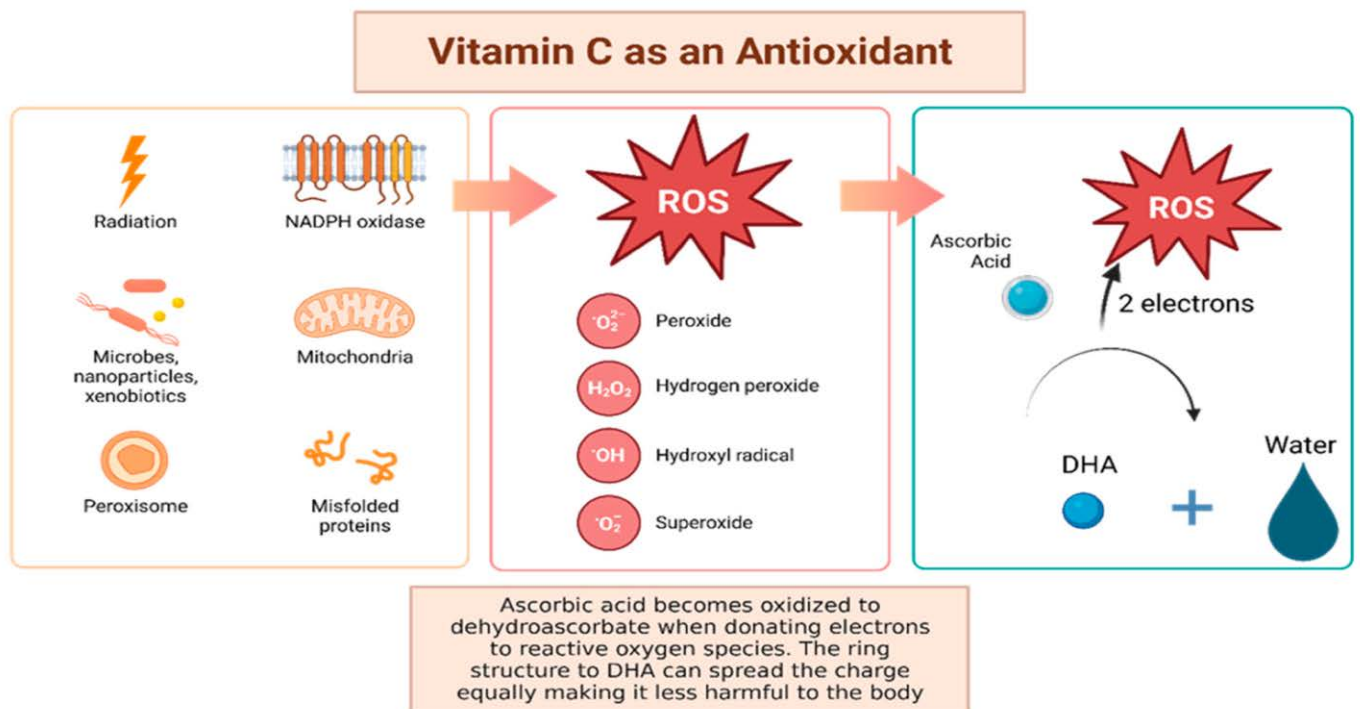
1. Λιπόφιλοι: Βιταμίνη E, καροτενοειδή, μελατονίνη
2. Υδρόφιλοι: Βιταμίνη C, γλουταθειόνη, ουρικό οξύ
3. Εξωγενείς (Exogen): Φλαβονοειδή, αλλοπουρινόλη (Halliwell. B, 2015).

1. α-τοκοφερόλη (Βιταμίνη E): Είναι το πιο ενεργό βιολογικό αντιοξειδωτικό. Εμφανίζεται κυρίως στα φωσφολιπίδια των μιτοχονδρίων, του ενδοπλασματικού δικτύου και των κυτταροπλασματικών μεμβρανών. Η πιο σημαντική αντιοξειδωτική του δράση είναι η προστασία των κυττάρων από την υπεροξείδωση των λιπιδίων. Η α-τοκοφερόλη μπορεί επίσης να αναγάγει το Fe^{3+} σε Fe^{2+} και έτσι δρα ως προοξειδωτικό (Sharma et al., 2018).

2. β-καροτένιο (βιταμίνη A): Το β-καροτένιο είναι το πιο ευρέως μελετημένο αντιοξειδωτικό της μεγάλης οικογένειας των καροτενοειδών και λειτουργεί τόσο ως αντιοξειδωτικό όσο και ως προοξειδωτικό. Η αντιοξειδωτική του δράση σχετίζεται με την ικανότητά του να απομακρύνει το 1O_2 , να καθαρίζει τις ελεύθερες ρίζες και να προστατεύει τα λιπίδια της μεμβράνης από την υπεροξείδωση. Η δραστηριότητα του εξαρτάται από τη συγκέντρωση οξυγόνου. Δηλαδή, σε χαμηλά ποσοστά, το β-καροτένιο αντιδρά άμεσα με το ROO, ενώ αντίθετα, σε υψηλά επίπεδα οξυγόνου, εμφανίζει προοξειδωτικές επιδράσεις (Sharma, et al., 2018).

3. Ασκορβικό οξύ (Βιταμίνη C): Το ασκορβικό οξύ είναι υδατοδιαλυτό και βρίσκεται κυρίως στους πνεύμονες και τους φακούς των ματιών, ενώ λαμβάνεται μέσω των τροφών (π.χ. εσπεριδοειδή) (Lobo et al. , 2010). Η βιταμίνη C παρέχει πιο αποτελεσματική προστασία στην υπεροξείδωση των λιπιδίων από άλλα αντιοξειδωτικά της ίδιας κατηγορίας. Δρα ως αναγωγικός παράγοντας εξουδετερώνοντας τα ROS (Εικόνα 17) (Lobo et al., 2010) και αντιδρά με μοριακό οξυγόνο, υπεροξείδιο και κυτοχρώματα a και c (Sharma, et al., 2018).

4. Γλουταθειόνη (GSH): Ο βιολογικός της ρόλος είναι να αποτρέπει την υπεροξείδωση των λιπιδίων στον εντερικό αυλό και να προστατεύει το εντερικό επιθήλιο από ROS. Συντίθεται ενδοκυτταρικά στο ήπαρ από κυστεΐνη, γλυκίνη και γλουταμινικό οξύ. Αποτοξινώνει το υπεροξείδιο του υδρογόνου και τα υπεροξείδια των λιπιδίων μέσω της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης και έχει την ικανότητα να επαναφέρει τις βιταμίνες C και E στην ενεργή τους μορφή (Sharma, et al., 2018).



Εικόνα 17: Η βιταμίνη C έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες, επιτρέποντάς της να μειώνει τις ελεύθερες ρίζες. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) μπορούν να παραχθούν από υπεροξεισώματα, ακτινοβολία, μιτοχόνδρια κ.ά. Το ασκορβικό οξύ, περιέχει ηλεκτρόνια που μπορεί να δώσει στα ROS. Αυτά θα μετατραπούν σε νερό και επομένως δεν θα είναι επιβλαβή για το σώμα. Η οξειδωμένη μορφή της βιταμίνης C, ή του αφυδροασκορβικού (DHA), έχει την ικανότητα να εξομαλύνει το θετικό φορτίο στη δομή του δακτυλίου της, διασφαλίζοντας ότι το ίδιο δεν πρόκειται να καταστρέψει τα κύτταρα (Didier, A.J. et al. 2023).

1.4 ΕΞΑΡΤΗΣΙΟΓΟΝΕΣ ΟΥΣΙΕΣ-ΟΠΙΟΕΙΔΗ

Ιστορία: Το *Papaver somniferum* L. (*P. somniferum*) κοινώς γνωστό ως παπαρούνα, είναι ένα ανθοφόρο φυτό που ανήκει στην οικογένεια Papaveraceae (Εικόνα 18). Έχει χρησιμοποιηθεί σε όλη την ιστορία, από την αρχαία Μεσοποταμία έως τη σύγχρονη εποχή, κυρίως για τους σπόρους του και τη γαλακτώδη ουσία που παράγει, γνωστή ως όπιο (Presley et al., 2018). Οι φαρμακευτικές του ιδιότητες αναγνωρίστηκαν στην αρχαία Αίγυπτο, όπου το χρησιμοποιούσαν για την ανακούφιση των βρεφικών κολικών και στην αρχαία Ελλάδα, όπου συνδέθηκε με τη θεά της συγκομιδής και της γονιμότητας, Δήμητρα, καθώς και με τις προσωποποιήσεις του ύπνου και του θανάτου. Οι Έλληνες φαινόταν να έχουν κατανόηση των επιπτώσεων της παπαρούνας, ιδιαίτερα της ικανότητάς της να προκαλεί βαθύ και αιώνιο ύπνο. Σήμερα, πολλές έρευνες έχουν αποκαλύψει ότι το *P. somniferum* περιέχει πολυάριθμα αλκαλοειδή, όπως η μορφίνη, η κωδεΐνη και η θηβαΐνη, τα οποία είναι υπεύθυνα για τις ναρκωτικές και φαρμακευτικές ιδιότητες του οπίου, όπως για παράδειγμα των αναλγητικών και αντιδιαρροϊκών δράσεων του (Idris et al., 2018).

Γενικά: Σύμφωνα με τους Idris et al. (2018), ένα οπιοειδές είναι μια χημική ένωση που συνδέεται με υποδοχείς οπιοειδών στο κεντρικό νευρικό σύστημα και τη γαστρεντερική οδό. Αυτές οι ενώσεις

χρησιμοποιούνται συνήθως για την ανακούφιση του μετρίου έως σοβαρού πόνου, ιδιαίτερα σε άτομα με χρόνιες παθήσεις. Ενώ τα οπιοειδή έχουν γενικά λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, η εξάρτηση και ο εθισμός είναι σημαντικές ανησυχίες. Η θεραπεία για τον εθισμό στα οπιοειδή τυπικά περιλαμβάνει τη χρήση αγωνιστών υποδοχέων οπιοειδών ή συνδυασμό αγωνιστών και ανταγωνιστών. Μιμούμενοι τις επιδράσεις των οπιοειδών που απαντώνται στη φύση, οι ενώσεις οπιοειδών ασκούν τη δράση τους μέσα στο σώμα.



Εικόνα 18: Μήκων η υπνοφόρος, είδος παπαρούνας από την οποία παρασκευάζεται το όπιο.

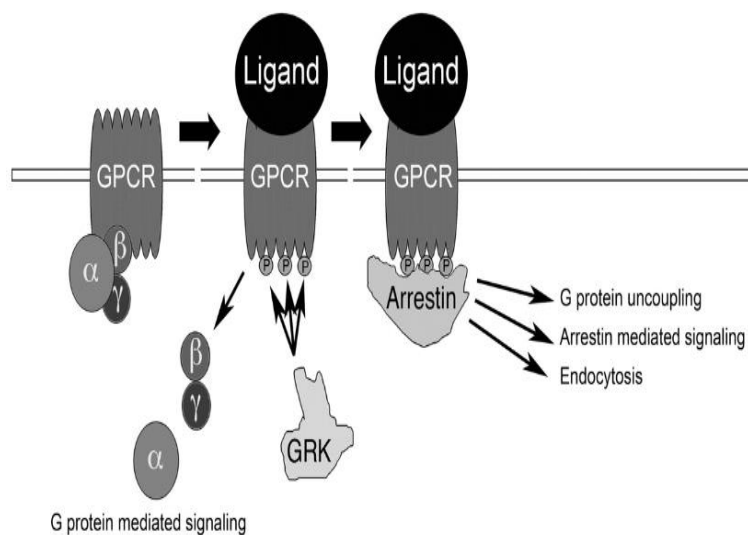
Ενδογενή οπιοειδή: Μετά την ανακάλυψη των υποδοχέων οπιοειδών, ένα επίμονο ερώτημα παρέμεινε για αρκετό καιρό: γιατί να υπάρχουν αυτοί οι υποδοχείς στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ειδικά για ουσίες όπως η μορφίνη, που συνήθως δεν υπάρχουν στο ανθρώπινο ή ζωικό σώμα και δεν μοιράζονται βιολογική σύνδεση με το φυτό της παπαρούνας; Το γεγονός ότι υπάρχουν συγκεκριμένοι υποδοχείς οπιοειδών σε όλα τα σπονδυλωτά υποδηλώνει την παρουσία μιας ουσίας που μοιάζει με μορφίνη μέσα στον εγκέφαλο, η οποία δυνητικά λειτουργεί ως νευροδιαβιβαστής σε αυτές τις περιοχές. Πράγματι οι Hughes και Kosterlitz το 1975 απομόνωσαν από τον εγκέφαλο χοίρων, ένα παράγοντα σαν τη μορφίνη που είναι μίγμα δύο πενταπεπτιδίων (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met και Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu). Τα ονόμασαν εγκεφαλίνες από τις ελληνική λέξη εγκέφαλος. Η κατανομή των εγκεφαλινών μέσα στον εγκέφαλο, είναι ανάλογη με την συγκέντρωση των υποδοχέων των οπιοειδών. Επί του παρόντος, είναι ευρέως αποδεκτό ότι υπάρχουν τρεις διακριτές οικογένειες φυσικών ή ενδογενών οπιοειδών πεπτιδίων: εγκεφαλίνες, ενδορφίνες και δυνορφίνες. Αυτά τα πεπτίδια προέρχονται από τρεις ξεχωριστές προορμόνες, δηλαδή την προεγκεφαλίνη, την προοπιομελανοκορτίνη και την προδυνορφίνη (Ανισόγλου-Αναστασιάδου Γ., 2007).

Νευροβιολογική προσέγγιση: Η σύνδεση των οπιοειδών με τους υποδοχείς οπιοειδών στο σώμα έχει σημαντικές επιπτώσεις στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών και τη νευρωνική δραστηριότητα (Waldhoer et al., 2004). Υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι υποδοχέων οπιοειδών [opioid receptors (ORs)], ο

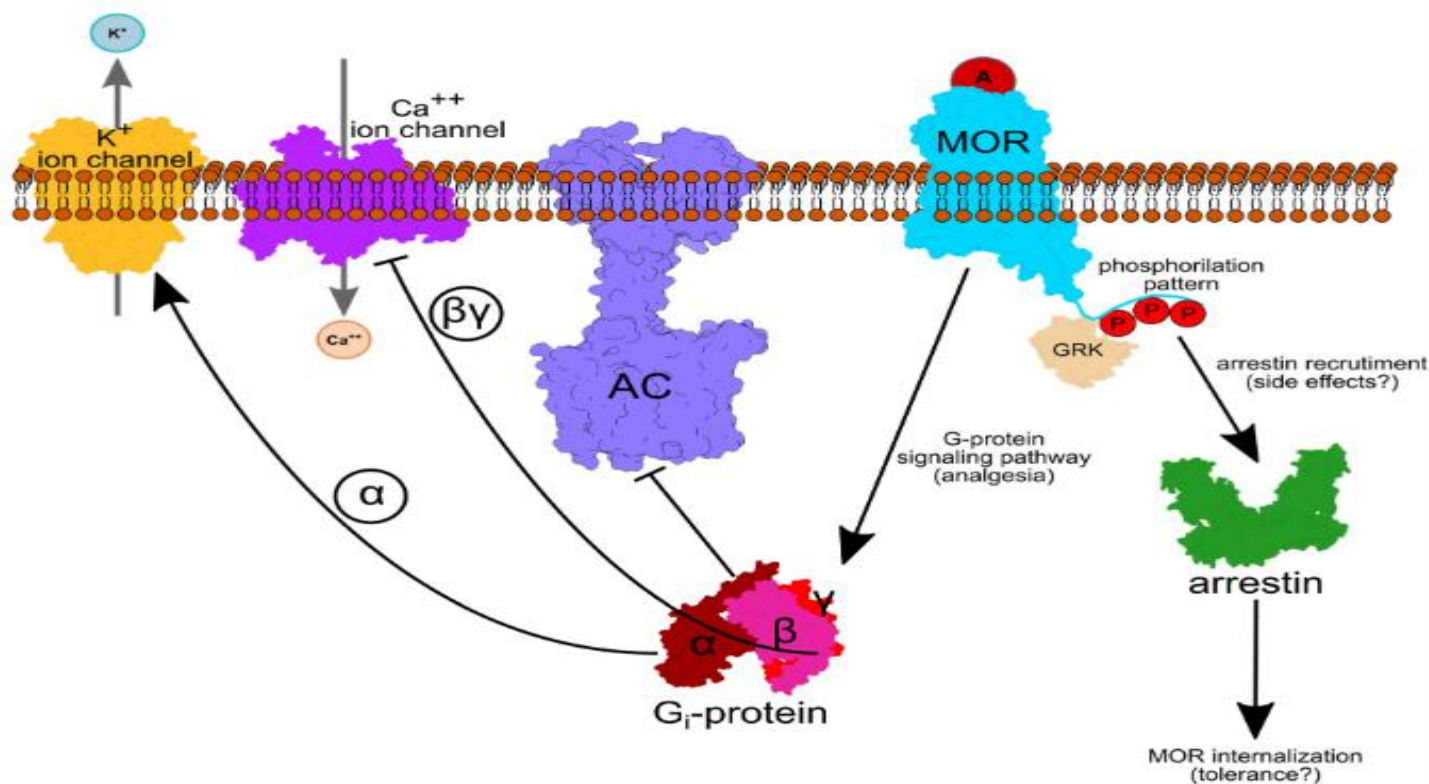
καθένας με ξεχωριστά χαρακτηριστικά και συνεισφορά στη συνολική επίδραση των οπιοειδών: οι μ (MOR), δ (DOR) και κ (KOR) (Πίνακας 1). Αυτοί οι υποδοχείς βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε συγκεκριμένες περιοχές του σώματος, όπως ο νωτιαίος μυελός, ο εγκέφαλος και η γαστρεντερική οδός, ενώ διαφέρουν ως προς τη σχετική τους συγγένεια για διάφορους συνδέτες οπιοειδών και τη συμβολή τους σε συγκεκριμένες επιδράσεις οπιοειδών.

Όταν τα οπιοειδή συνδέονται με αυτούς τους υποδοχείς (επτά διαμεμβρανικές πρωτεΐνες), αλληλεπιδρούν με συγκεκριμένες υπομονάδες των πρωτεϊνών G (Εικόνα 19), αναστέλλοντας ορισμένες κυτταρικές διεργασίες. Η πρωτεΐνη G αποτελείται από δύο υπομονάδες, α και βγ, οι οποίες αλληλεπιδρούν με άλλες πρωτεΐνες εντός του κυττάρου. Στον προσυναπτικό νευρώνα, τα οπιοειδή συνδέονται με υποδοχείς οπιοειδών που βρίσκονται στο άκρο του νευρώνα. Η υπομονάδα Gi/o-α αναστέλλει τη δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης, οδηγώντας σε μείωση της παραγωγής cAMP και στην έναρξη διαφόρων οδών σηματοδότησης. Η υπομονάδα Gβγ στη συνέχεια απελευθερώνεται και αλληλεπιδρά με τα κοντινά τασεοεξαρτώμενα κανάλια ασβεστίου, εμποδίζοντας το άνοιγμα τους και τελικά καταλήγοντας στην απουσία απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών. Τα οπιοειδή συνδέονται επίσης με υποδοχείς οπιοειδών στον μετασυναπτικό νευρώνα. Το Gi/oγ ενεργοποιεί τα κανάλια καλίου (GIRK), προκαλώντας την εκροή ιόντων καλίου και εμποδίζοντας την είσοδο ιόντων νατρίου. Αυτό οδηγεί στην αδρανοποίηση τασεο-εξαρτώμενων καναλιών Na⁺ και στην αναστολή του σχηματισμού δυναμικού δράσης. Αυτό καθιστά τους νευρώνες λιγότερο ανταποκρινόμενους στα ερεθίσματα. Πιστεύεται ότι αυτή η οδός είναι υπεύθυνη για την αναλγησία (Εικόνα 20). Από την άλλη πλευρά, η β-arrr2-εξαρτώμενη οδός έχει συσχετιστεί με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών. Λόγω της έλλειψης ενεργοποίησης ή αναστολής διαφόρων μονοπατιών σηματοδότησης, αυτές οι αλλαγές πιθανότατα επηρεάζουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών και την ανοχή στα οπιοειδή (Kudla & Przewlocki, 2021).

Ωστόσο, τα περισσότερα οπιοειδή δρουν κυρίως στους μ υποδοχείς οπιοειδών, αναστέλλοντας την παραγωγή του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA). Αυτά τα οπιοειδή μιμούνται τις επιδράσεις των ενδογενών οπιοειδών (Vanderah, 2010). Καθώς οι ενδορφίνες συνδέονται με αυτούς τους υποδοχείς, εμποδίζουν τους προσυναπτικούς νευρώνες να απελευθερώσουν νευροδιαβιβαστές, επιτρέποντας στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες να απελευθερώσουν ντοπαμίνη. Όταν η ντοπαμίνη απελευθερώνεται σε περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην επεξεργασία του πόνου, όπως ο θάλαμος, το εγκεφαλικό στέλεχος και ο νωτιαίος μυελός, η αίσθηση του πόνου μειώνεται (Εικόνα 21). Όταν η απελευθέρωση ντοπαμίνης εμφανίζεται σε περιοχές της οδού ανταμοιβής, όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση ενός κατευναστικού αισθήματος. Ωστόσο, όταν ένα ισχυρό εξωγενές οπιοειδές συνδέεται με υποδοχείς οπιοειδών, οδηγεί στην απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων ντοπαμίνης. Αν και αυτό βοηθά στον έλεγχο του πόνου, προκαλεί επίσης μια κατάσταση ευφορίας στην οδό ανταμοιβής του εγκεφάλου. Τυπικά, όσο πιο γρήγορα ένα εξωγενές οπιοειδές φτάνει στον εγκέφαλο (ενέσιμα στην κυκλοφορία του αίματος), τόσο ισχυρότερη είναι η συσχέτιση μεταξύ συμπεριφοράς και ανταμοιβής (Vanderah, 2010) (Bechara et al., 2019).



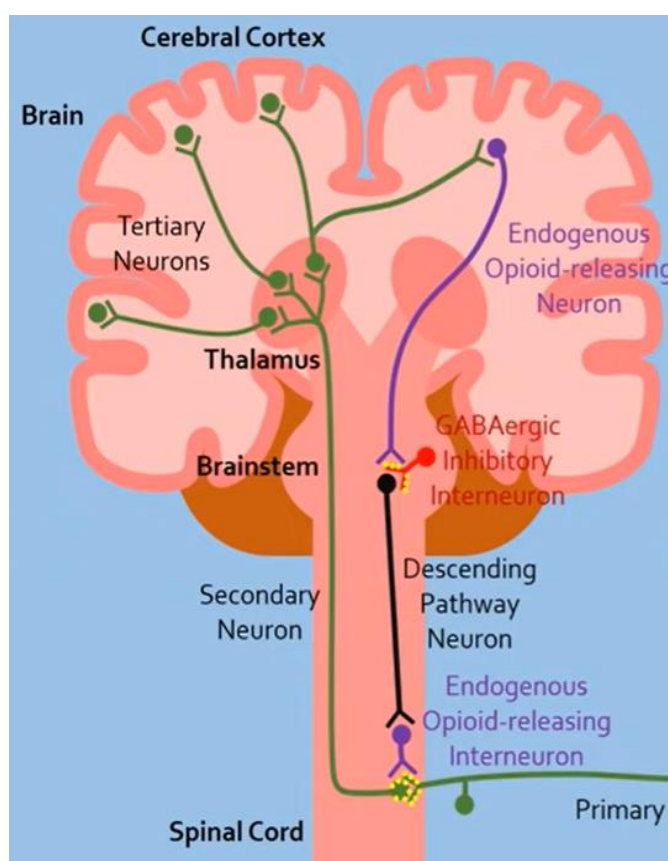
Εικόνα 19: Μοντέλο ρύθμισης GPCR από αρεστίνες και GRK. Μετά την ενεργοποίηση του υποδοχέα από έναν συνδέτη, οι GPCRs ενεργοποιούν τη σηματοδότηση με τη μεσολάβηση της G-πρωτεΐνης και φωσφορυλιώνονται σε πολλαπλές θέσεις από τα GRKs, με αποτέλεσμα τη στρατολόγηση αρεστίνων. Η αλληλεπίδραση των GPCRs με τις αρεστίνες έχει ως αποτέλεσμα την διακοπή της σηματοδότησης διαμεσολαβούμενης από G-πρωτεΐνες από τους GPCR, την ενδοκυττάρωση των υποδοχέων και το σχηματισμό συμπλόκων σηματοδότησης που εξαρτώνται από την αρεστίνη (Beaulieu, J. M., 2005).



Εικόνα 20: Η κυτταρική διαδρομή της αναλγησίας από οπιοειδή. Ένας αγωνιστής (κόκκινος κύκλος A), όπως η μορφίνη, ενεργοποιεί τον MOR. Ανάλογα με το πρότυπο φωσφορυλίωσης (P), η δέσμευση αγωνιστή οδηγεί σε σηματοδότηση με βάση την Gi-πρωτεΐνη και/ή την αρεστίνη. Οι πρωτεΐνες GRK προσθέτουν φωσφορικές ομάδες σε συγκεκριμένα αμινοξέα Ser/Thr. Μια ενεργή Gα, συνδεδεμένη με GTP, αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση (AC), ενώ η Gβγ αναστέλλει την εισροή Ca²⁺ και αυξάνει την εκκροή K⁺, έτσι ώστε η μεμβράνη του νευρικού κυττάρου να είναι υπερπολωμένη. Η ενεργοποίηση της αρεστίνης οδηγεί σε εσωτερίκευση του υποδοχέα, ακολουθούμενη από αποδόμηση ή ανακύκλωση του (Lešnik, S. et al., 2021).

Πίνακας 1: Δράση υποτύπων υποδοχέων οπιοειδών. Οι υποτύποι των υποδοχέων οπιοειδών στο κεντρικό νευρικό σύστημα και το αποτέλεσμα της ενεργοποίησής τους (Whelan, P., 2012).

Receptor subtype	Effect of activation	Complication
Mμ 1	Analgesia	Euphoria (eg, heroin)
Mμ 2	Nausea/vomiting	Respiratory depression
Delta	Further analgesia	
Kappa		Dysphoria (eg, methadone)



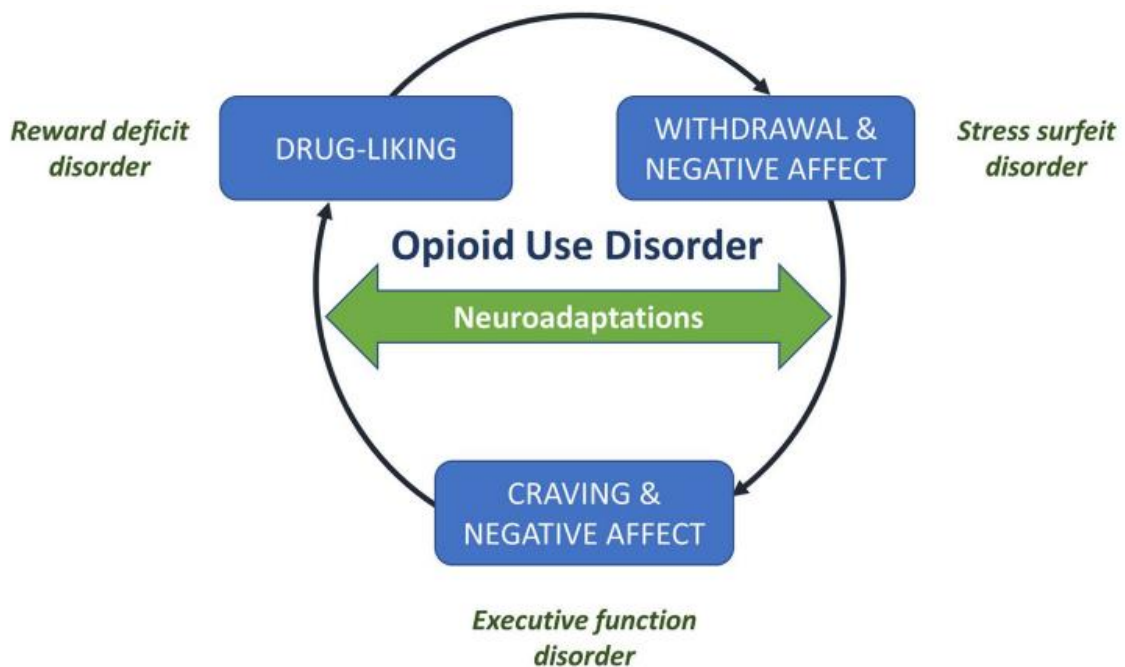
Εικόνα 21: Τα οπιοειδή στον πόνο. Σε περίπτωση ατυχήματος, οι κύριοι αισθητικοί νευρώνες του σώματος (πράσινο) ενεργοποιούνται και στέλνουν σήματα στον νωτιαίο μυελό. Αυτά τα σήματα ταξιδεύουν στη συνέχεια στο εγκεφαλικό στέλεχος μέσω δευτερογενών νευρώνων, φτάνοντας τελικά στον θάλαμο όπου επεξεργάζονται αισθητηριακές πληροφορίες. Μέσω συνδέσεων με τριτογενείς νευρώνες, ενεργοποιούνται άλλες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού για την επεξεργασία της αίσθησης του πόνου (ανοδική οδός). Επιπλέον, το σώμα διαθέτει ένα φυσικό σύστημα μείωσης του πόνου που μπορεί να ελαχιστοποιήσει την ένταση του πόνου που βιώνεται (καθοδική οδός). Κανονικά, καθοδική οδός (μαύρο), η οποία περιλαμβάνει ορισμένους νευρώνες, παραμένει ανενεργή λόγω των ανασταλτικών ενδονευρώνων στο εγκεφαλικό στέλεχος (κόκκινο). Αυτοί οι ενδονευρώνες απελευθερώνουν GABA και άλλους ανασταλτικούς νευροδιαβιβαστές, αποτρέποντας την εκπόλωση και την εμφάνιση δυναμικών δράσης στους νευρώνες. Ωστόσο, ως απάντηση στον πόνο, ορισμένοι νευρώνες στον εγκέφαλο μπορούν να ενεργοποιηθούν για να απελευθερώσουν ενδογενή οπιοειδή στο εγκεφαλικό στέλεχος (μωβ). Αυτά τα οπιοειδή συνδέονται με υποδοχείς σε ανασταλτικούς ενδονευρώνες, αναστέλλοντας την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών και εμποδίζοντας την απελευθέρωση του GABA. Κατά συνέπεια, οι νευρώνες στην καθοδική οδό δεν αναστέλλονται πλέον και μπορούν να στείλουν σήματα για να ενεργοποιήσουν τους ενδονευρώνες στο νωτιαίο μυελό που απελευθερώνουν οπιοειδή. Ως αποτέλεσμα, η ανοδική οδός, υπεύθυνη για τη μετάδοση σημάτων πόνου στον εγκέφαλο,

κλείνει, οδηγώντας σε ανακούφιση από τον πόνο. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο χρησιμοποιούνται τα οπιοειδή φάρμακα, καθώς στοχεύουν στη μίμηση της δράσης των ενδογενών οπιοειδών και στη μείωση της μετάδοσης των σημάτων πόνου (Bechara, et al., 2019) (Morón, et al., 2019).

Οξειδωτικό στρες και Εξάρτηση: Η εξάρτηση μπορεί να περιγραφεί ως μια βαθιά προσκόλληση είτε με ένα αντικείμενο είτε με άλλο άτομο, σύμφωνα με το Cambridge English Dictionary. Ο εθισμός περιλαμβάνει ένα σύνθετο μείγμα συμπεριφορικών, ψυχικών και σωματικών παθήσεων που προκύπτουν από την επαναλαμβανόμενη κατανάλωση ψυχοδραστικών ουσιών. Η εξάρτηση χαρακτηρίζεται από πολλούς βασικούς παράγοντες, όπως η έντονη λαχτάρα για την ουσία (craving), η εμφάνιση συμπτωμάτων στέρησης και η επίμονη χρήση παρά τις αρνητικές σωματικές και ψυχικές

συνέπειες. Η επαναλαμβανόμενη χρήση ουσιών πυροδοτεί νευρικές αλλαγές, ιδιαίτερα στον εγκέφαλο, που ενεργοποιούν αυτό που συνήθως αναφέρεται ως «σύστημα ανταμοιβής». Αυτό το σύστημα απελευθερώνει ντοπαμίνη, η οποία, με τη σειρά της, δημιουργεί ελεύθερες ρίζες μέσω της οξειδωσης της ως αποτέλεσμα της πρόσληψης ουσίας. Σε υψηλά επίπεδα οξειδωμένης ντοπαμίνης, οι ντοπαμινεργικές νευρικές απολήξεις τείνουν να συγκρατούν ντοπαμίνη μέσα στα συναπτικά κυστίδια αντί να εξουδετερώνουν τα ROS (υποπροϊόντα της οξειδωσης της ντοπαμίνης). Δυστυχώς, αυτό οδηγεί σε νευροτοξικές επιδράσεις στον οργανισμό (Leventelis, 2018).

Εθισμός και επιθυμία (craving): Υπάρχουν διακριτά και αλληλοεπικαλυπτόμενα δίκτυα που εμπλέκονται στην ακόρεστη επιθυμία για ναρκωτικά (Bechara et al., 2019). Η έννοια της λαχτάρας (craving) περιλαμβάνει την έντονη επιθυμία για εκ νέου λήψη μιας ψυχοδραστικής ουσίας, όπου οι επιπτώσεις της στις φυσικές, συναισθηματικές, γνωστικές και συμπεριφορικές πτυχές γίνονται εμφανείς μετά από μια περίοδο αποχής (Εικόνα 22). Εκτεταμένη έρευνα έχει αποκαλύψει τον κεντρικό ρόλο του craving στη διαίονιση κατάχρησης ουσιών και στην πρόκληση υποτροπών μετά την περίοδο θεραπείας των ασθενών, λειτουργώντας ως ενδεικτικό σημάδι εξάρτησης. Η μέτρηση της κλινικής σημασίας της λαχτάρας εξαρτάται κυρίως από την αποτελεσματικότητα των εργαλείων αξιολόγησης που χρησιμοποιούνται, ενώ οι θεραπείες υποκατάστασης όπως η μεθαδόνη και η βουπρενορφίνη έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα στον μετριασμό της λαχτάρας για χρήση οπιοειδών (Leventelis et al. 2020).



Εικόνα 22: Ο κύκλος του εθισμού αποτελείται από τρία κύρια στοιχεία: (1) Ευχάριστη προτίμηση στα ναρκωτικά, η οποία συνδέεται με συναισθήματα ευφορίας κατά τα αρχικά στάδια του εθισμού, (2) Απομάκρυνση και αρνητικές επιδράσεις, που περιλαμβάνουν το άγχος και την αγωνία που βιώνει κανείς κατά την αποχή από το ναρκωτικό και (3) Λαχτάρα για το οπιοειδές και συνεχιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτοί οι παράγοντες είναι υποκείμενοι σε νευροπροσαρμογές που σχετίζονται με έλλειμμα ανταμοιβής, υπερφόρτωση του οργανισμού από στρες και λειτουργικές βλάβες, αντίστοιχα (Kakko J, et al., 2019).

Νευροβιολογική προσέγγιση στον εθισμό και στο craving:

Ο εθισμός, μια χρόνια και επαναλαμβανόμενη ασθένεια με τις ρίζες της στο νευρολογικό πεδίο, χρήζει ενδελεχούς εξέτασης των παραγόντων που συμβάλλουν στην έντονη επιθυμία για χρήση ουσιών, για βαθύτερη κατανόηση της διαδικασίας της νόσου και τον εντοπισμό πιθανών θεραπευτικών στόχων κατά της λαχτάρας. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε ανταμοιβές μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση του συστήματος ντοπαμίνης, με αποτέλεσμα τη νευροπροσαρμογή. Αυτή η προσαρμογή προκαλεί στη συνέχεια το σύστημα ντοπαμίνης να ενεργοποιηθεί από ουδέτερα σημάδια που σχετίζονται με την ανταμοιβή και όχι από την ίδια την ανταμοιβή (Kakko J, et al. 2019).

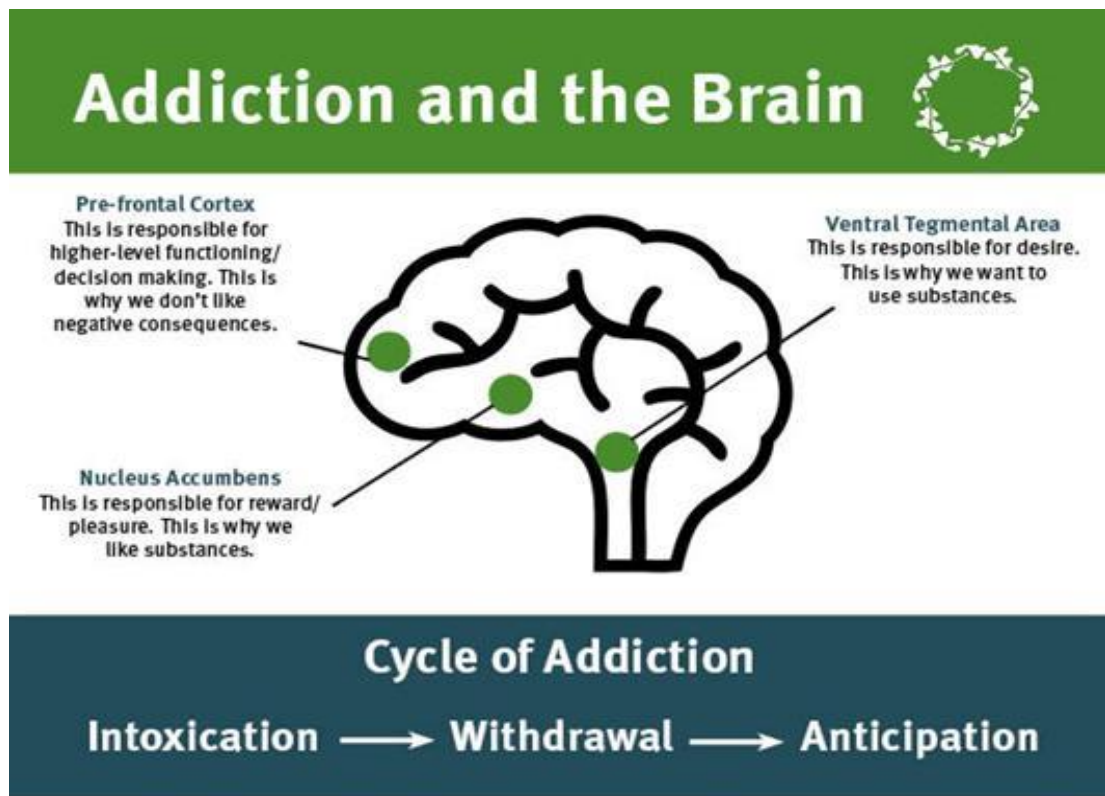
Τα ψυχοδραστικά φάρμακα στοχεύουν το σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου, προκαλώντας θετικά συναισθήματα και αισθήσεις που συνδέονται με τον εθισμό ή την εξάρτηση. Ωστόσο, αυτό το σύστημα εξουδετερώνεται από το σύστημα αντι-ανταμοιβής, υπεύθυνο για το άγχος, την ταλαιπωρία και άλλες δυσμενείς επιπτώσεις που σχετίζονται με την αποχή. Ο εθισμός εμφανίζεται όταν υπάρχει απόκλιση από το ομοιοστατικό σημείο ρύθμισης που δημιουργείται από τα συστήματα ανταμοιβής και αντι-ανταμοιβής στον εγκέφαλο. Κατά τη διάρκεια της έντονης μέθης (acute intoxication), η μεσολυμβική οδός, ένα σύνθετο δίκτυο νευρικών συνδέσεων που περιλαμβάνει την κοιλιακή περιβληματική περιοχή (VTA), τον επικλινή πυρήνα και τον μετωπιαίο φλοιό (Εικόνα 23), γίνεται ιδιαίτερα ενεργό. Αυτό οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης, ιδιαίτερα στον επικλινή πυρήνα, με αποτέλεσμα την αυξημένη αίσθηση ευχαρίστησης και ανταμοιβής. Διάφορα άλλα συστήματα νευροδιαβιβαστών, συμπεριλαμβανομένων των ενδογενών οπιοειδών, του γ-αμινοβουτυρικού οξέος, του γλουταμικού και των γλυκοκορτικοειδών, παίζουν επίσης ρόλο στην ενίσχυση αυτών των θετικών αισθήσεων. Είναι ενδιαφέρον ότι ο μετωπιαίος φλοιός, υπεύθυνος για γνωστικές λειτουργίες όπως η λαχτάρα, η απόδοση αξίας σε ερεθίσματα και ο έλεγχος της παρορμητικής συμπεριφοράς, τείνει να παραμένει σχετικά ανεπηρέαστος στα πρώτα στάδια του εθισμού. Καθώς ο εθισμός προχωρά, το σύστημα αντι-ανταμοιβής ενεργοποιείται, επάγοντας μονοπάτια στρες που ενισχύονται από αυξημένα επίπεδα δυνορφινών και της νοραδρεναλίνης. Οι δυνορφίνες (πεπτίδια οπιοειδών που διανέμονται ευρέως στο ΚΝΣ), αναγνωρίζονται πλέον ως σημαντικοί παράγοντες που συμβάλλουν στις αρνητικές συναισθηματικές καταστάσεις. Στο πλαίσιο του εθισμού, οι δυνορφίνες πιστεύεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία δυσφορικών αισθήσεων, στην απώλεια ευχαρίστησης και στην ψυχαναγκαστική συμπεριφορά αναζήτησης ναρκωτικών (Kakko J, et al. 2019). Σε απόκριση στην έντονη μέθη, η υπερβολική ενεργοποίηση των υποδοχέων ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της παραγωγής δυνορφίνης. Οι δυνορφίνες, δρώντας μέσω των υποδοχέων κ των οπιοειδών, ρυθμίζουν αρνητικά την απελευθέρωση ντοπαμίνης και του γλουταμικού στον επικλινή πυρήνα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της δραστηριότητας της ντοπαμίνης στο μεσολυμβικό σύστημα, οδηγώντας σε ανηδονία και ανοχή στις ευχάριστες επιδράσεις των οπιοειδών. Ως εκ τούτου, η εντατικοποίηση της κατανάλωσης ουσιών αντιστοιχεί σε αύξηση της ικανοποίησης, επιταχύνοντας έτσι τη διέγερση του μηχανισμού της αντι-ανταμοιβής, αυξάνοντας έτσι την ανοχή απέναντι στην αίσθηση της ευχαρίστησης, οδηγώντας σε όλο και μεγαλύτερο craving. Τέλος, είναι ενδιαφέρον ότι οι θεραπείες με αγωνιστές οπιοειδών όπως η βουπρενορφίνη και η μεθαδόνη έχουν δείξει την ικανότητα να αποκαθιστούν την ισορροπία στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA axis), ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη ρύθμιση των αντιδράσεων στο στρες. Αυτό υποδηλώνει μια πιθανή θεραπευτική οδό για την ομαλοποίηση της απόκρισης του σώματος στο στρες σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία με οπιοειδή (Kakko J, et al. 2019).

Η ψυχολογία του εθισμού: Η πλειονότητα των ατόμων που παλεύουν με τον εθισμό στρέφονται σε ουσίες ως μέσο για να αντιμετωπίσουν τις προκλήσεις της ζωής ή να ανακουφίσουν αρνητικά συναισθήματα. Η αίσθηση που προκαλείται από τα οπιοειδή έχει τη δύναμη να μειώνει ή να εξαλείφει συναισθήματα που μπορεί να αποδειχθούν συντριπτικά για ένα άτομο να χειριστεί. Ενώ η σωματική εξάρτηση βασίζεται στα συμπτώματα στέρησης, δεν είναι ο μοναδικός λόγος πίσω από τη συνεχιζόμενη χρήση μιας επιβλαβούς και εθιστικής ουσίας από ένα άτομο. Η ψυχολογική πτυχή παίζει επίσης ρόλο στη διατήρηση αυτής της συμπεριφοράς. Οι άνθρωποι καταφεύγουν σε ψυχοτρόπα φάρμακα για διάφορους λόγους, ωστόσο όλοι μοιράζονται ένα κοινό νήμα: η χρήση ναρκωτικών αποφέρει ευχαρίστηση, ανακουφίζει τη δυσαρέσκεια ή κερδίζει την αποδοχή από έναν συγκεκριμένο κοινωνικό κύκλο. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις, η επαναλαμβανόμενη κατάχρηση ουσιών οδηγεί σε δυσμενή αποτελέσματα, που περιλαμβάνουν σωματικές, ψυχολογικές ή κοινωνικές επιπτώσεις (Winger, G. et al. 2005).

Παράγοντες που συμβάλλουν στην εξάρτηση:

Η περίπλοκη έρευνα που αποσαφηνίζει γιατί ένα άτομο υποκύπτει στον εθισμό ενώ ένα άλλο, που επιδίδεται στις ίδιες ουσίες, παραμένει αλώβητο, συνεχίζει να προκαλεί σύγχυση στους ειδικούς στον τομέα της χρήσης ουσιών και του εθισμού. Η ανάπτυξη της εξάρτησης από ουσίες είναι ένα σύνθετο φαινόμενο που επηρεάζεται από μυριάδες παράγοντες που διαμορφώνουν την κλίση κάποιου προς την αναζήτηση και την κατανάλωση αυτών των ουσιών. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν:

- Γενετική: Το οικογενειακό ιστορικό εθισμού και άλλοι-ακόμη άγνωστοι-βιολογικοί παράγοντες μπορεί να προδιαθέσουν κάποιον στον εθισμό.
- Ηλικία έναρξης: Όσο νωρίτερα ξεκινά η χρήση ουσιών, τόσο μεγαλύτερες είναι οι πιθανότητες το άτομο να αναπτύξει διαταραχή χρήσης ουσιών αργότερα στη ζωή του.
- Χαρακτηριστικά της προσωπικότητας. Η μοναδική ψυχολογική σύνθεση, οι δεξιότητες αντιμετώπισης προβλημάτων, η ιδιοσυγκρασία και η προσωπικότητα του ατόμου είναι καθοριστικά στοιχεία στην έναρξη ή όχι της χρήσης ουσιών.
- Περιβάλλον: Η δυναμική της οικογένειας και οι εμπειρίες της πρώιμης παιδικής ηλικίας διαμορφώνουν την ψυχική ευημερία ενός ατόμου. Ένα ιστορικό κατάχρησης, παραμέλησης, διαταραχής προσκόλλησης και οικογενειακής διχόνοιας μπορεί να δημιουργήσει το έδαφος για μια διαταραχή χρήσης ουσιών αργότερα στη ζωή.
- Αρνητικά γεγονότα ζωής: Η εμπειρία τραύματος ή απώλειας ενός γονέα ή ενός αδερφού ή οποιοδήποτε καταστροφικό γεγονός της ζωής μπορεί να οδηγήσει κάποιον να αρχίσει να αυτο-θεραπεύει συμπτώματα κατάθλιψης ή άγχους (National Institute on Drug Abuse, 2018).

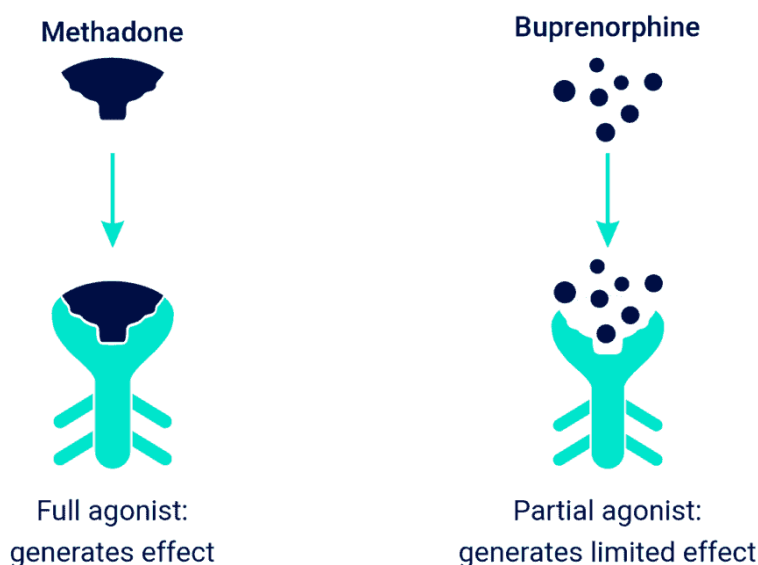


Εικόνα 23: Στάδιο 1: Μέθη (Intoxication). Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου, τα άτομα μπορεί να βιώσουν ευχάριστα αποτελέσματα από την ουσία καθώς απελευθερώνεται ντοπαμίνη στον εγκέφαλο. Με την πάροδο του χρόνου, δημιουργείται μια σύνδεση μεταξύ των απολαυστικών επιδράσεων και της ουσίας, οδηγώντας σε συνεχή χρήση. **Στάδιο 2: Απομάκρυνση (Withdrawal).** Μόλις ο εγκέφαλος προσαρμοστεί στην ουσία, τα άτομα μπορεί να υπομείνουν τις οδυνηρές συνέπειες της απόσυρσης μετά την απουσία της. Κατά συνέπεια, επιμένουν στην κατανάλωση της εν λόγω ουσίας προκειμένου να αποφύγουν ανεπιθύμητες παρενέργειες. **Στάδιο 3: Προσμονή (Anticipation).** Μετά την υποχώρηση των επιπτώσεων της ουσίας, τα άτομα μπορούν να αναζητήσουν ενεργά αυτήν. Αυτή η συμπεριφορά αναζήτησης καθοδηγείται από διαταραχές στη χημεία του εγκεφάλου, υποτάσσοντας αποτελεσματικά την ικανότητα του για τη συναισθηματική ρύθμιση, τη λήψη αποφάσεων, τον έλεγχο των παρορμήσεων και την ιεράρχηση των εργασιών. Ως αποτέλεσμα, τα άτομα χάνουν τον έλεγχο της χρήσης των ουσιών, οδηγώντας τους σε έναν επαναλαμβανόμενο κύκλο εθισμού (Ashley Addiction Treatment, 2023).

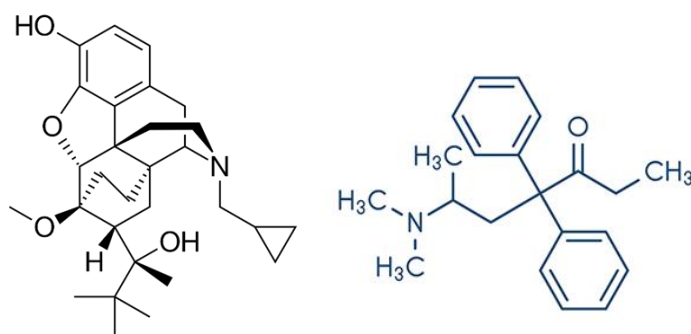
1.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η επαναλαμβανόμενη χρήση οπιοειδών έχει βρεθεί ότι έχει επιβλαβείς επιπτώσεις στον οργανισμό, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου, μείωσης της αντοξιδωτικής ικανότητας και διαταραχών στη συναπτική πλαστικότητα, τα οποία συμβάλλουν στην ανάπτυξη εθισμού (Salarian, et al., 2018). Τα άτομα που εξαρτώνται από οπιοειδή υποβάλλονται σε ένα εξειδικευμένο θεραπευτικό πρόγραμμα που συνδυάζει συμπεριφορικές και οργανικές παρεμβάσεις. Η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει συμβουλευτική και ομαδικές ή ατομικές συνεδρίες θεραπείας που στοχεύουν στον εντοπισμό και την αντιμετώπιση των ψυχοκοινωνικών παραγόντων που συμβάλλουν στην κατάχρηση ουσιών (Idris, et al., 2018). Οι οργανικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν τη χορήγηση ουσιών μείωσης της βλάβης οπιοειδών για την καταπολέμηση των εθιστικών συμπεριφορών

και τη διαχείριση των συμπτωμάτων στέρησης. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Κλινικής Αριστείας (NICE) υποστηρίζει τη χρήση της βουπρενορφίνης και της μεθαδόνης ως πρωταρχικές παρεμβάσεις για άτομα που επιθυμούν να απεξαρτηθούν από την ηρωίνη ή άλλα οπιοειδή, καθώς και για όσους χρειάζονται συνεχή υποστήριξη συντήρησης (Whelan, P., 2012). Η μεθαδόνη, ένας πλήρης αγωνιστής των μ-υποδοχέων οπιοειδών (Εικόνα 24α-β), έχει παρατεταμένο χρόνο ημιζωής και σταδιακά συσσωρεύεται στους ιστούς, επιτυγχάνοντας ένα επίπεδο σταθερής κατάστασης μέσα σε λίγες ημέρες (κατάσταση όπου η χορηγούμενη ποσότητα ανά μονάδα χρόνου είναι ίση με την αυτήν που αποβάλλεται έτσι ώστε το σώμα να είναι σε ένα σταθερό επίπεδο) (Leventelis et al., 2020). Από την άλλη πλευρά, η βουπρενορφίνη, ένας μερικός αγωνιστής μ-υποδοχέα και ανταγωνιστής του κ-υποδοχέα, εμφανίζει «φαινόμενο οροφής» (ceiling effect), που σημαίνει ότι η αποτελεσματικότητά της αυξάνεται μετά από μια ορισμένη δόση, μειώνοντας τον κίνδυνο υπερδοσολογίας (Leventelis et al., 2020). Αυτά τα φάρμακα μπορούν να συνδεθούν ανταγωνιστικά με υποδοχείς οπιοειδών χωρίς να προκαλέσουν τα ίδια ευφορικά αποτελέσματα με τα οπιοειδή, αν και μπορεί να οδηγήσουν σε παρενέργειες όπως δυσκοιλιότητα, αϋπνία, αύξηση βάρους, ορμονικές αλλαγές και καρδιακές αρρυθμίες (Idris et al., 2018).



Εικόνα 24α: Σχηματική απεικόνιση της δράσης της μεθαδόνης και της βουπρενορφίνης.



Εικόνα 24β: Στερεοχημική απεικόνιση των χημικών δομών της Βουπρενορφίνης (αριστερά) και της Μεθαδόνης (δεξιά).

1.5.1 ΜΕΘΑΔΟΝΗ

Η μεθαδόνη είναι ένας συνθετικός αγωνιστής, στοχεύει κυρίως τον υποδοχέα μ-οπιοειδών και επίσης επηρεάζει τον υποδοχέα NMDA (N-methyl-D-aspartate receptor, ιοντοτροπικός υποδοχέας γλουταμινικού οξέος). Τυπικά, δίνεται ως συνδυασμός (R)- και (S)-μεθαδόνης, με τη μορφή (R)- να έχει την πιο σημαντική επίδραση στις βιολογικές διεργασίες. Η μεθαδόνη χρειάζεται χρόνο για να δράσει και παραμένει ενεργή στον οργανισμό για μεγάλο χρονικό διάστημα, που διαρκεί από 24 έως 36 ώρες (Oesterle, et al., 2019). Συνήθως χορηγείται από το στόμα, επεξεργάζεται από το ήπαρ και αποβάλλεται μέσω της ούρησης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν υπνηλία, μειωμένη αναπνοή και δυσκοιλιότητα. Συγκεκριμένα, η φάση αποχής για τη μεθαδόνη μπορεί να είναι σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή των άλλων οπιοειδών, καθώς εκτείνεται από δύο εβδομάδες έως αρκετούς μήνες (ΕΚΠΑ-Τμήμα Χημείας, 2009).

Μεθαδόνη-NMDA: Η δεξτρομεθαδόνη (το εναντιομερές S), δεν επηρεάζει τους υποδοχείς οπιοειδών. Αντίθετα, συνδέεται με τον γλουταμινεργικό υποδοχέα NMDA και λειτουργεί ως ανταγωνιστής του γλουταμινικού οξέος. Το γλουταμινικό οξύ χρησιμεύει ως ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι υποδοχείς NMDA παίζουν κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της μακροπρόθεσμης διέγερσης και του σχηματισμού μνήμης. Οι επιστήμονες διερευνούν επί του παρόντος ανταγωνιστές NMDA όπως η δεξτρομεθορφάνη (DXM, που βρίσκεται στα κατασταλτικά του βήχα) και η κεταμίνη (φάρμακο που χρησιμοποιείται κυρίως για την πρόκληση και τη διατήρηση της αναισθησίας) για τη δυνατότητά τους να αποτρέψουν την ανάπτυξη ανοχής στα οπιοειδή και να ανατρέψουν τον εθισμό και τα συμπτώματα στέρησης. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με διακοπή του κυκλώματος μνήμης. Η ικανότητα της μεθαδόνης να μειώνει την επιθυμία και την ανοχή για οπιοειδή θα μπορούσε να αποδοθεί στη δράση της ως ανταγωνιστής των NMDA (Davis MP, et al., 2009).

Μεταβολισμός της μεθαδόνης: Η μεθαδόνη μεταβολίζεται αργά και εμφανίζει πολύ υψηλή λιποδιαλυτότητα. Όταν χορηγείται από το στόμα, η μεθαδόνη υπόκειται σε επίδραση πρώτης διέλευσης, μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ και γίνεται ανιχνεύσιμη στην κυκλοφορία του αίματος περίπου 30 λεπτά μετά την κατάποση. Ωστόσο, τα άτομα διαφέρουν σημαντικά στους μεταβολικούς ρυθμούς τους, λόγω γενετικών παραλλαγών στην παραγωγή ορισμένων ενζύμων κυτοχρώματος, συγκεκριμένα των CYP3A4, CYP2B6 και CYP2D6. Το CYP3A4, το οποίο έχει μελετηθεί εκτενώς, βρίσκεται τόσο στο λεπτό έντερο όσο και στο ήπαρ και συνεπώς επηρεάζει τον εντερικό και ηπατικό μεταβολισμό της μεθαδόνης. Ο κύριος παράγοντας που συμβάλλει στις διακυμάνσεις της βιοδιαθεσιμότητας της μεθαδόνης έγκειται στα ποικίλα επίπεδα έκφρασης του CYP3A4. Επιπλέον, αυτό το ένζυμο παίζει ρόλο στο μεταβολισμό άλλων φαρμάκων, όπως οι βενζοδιαζεπίνες, οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και τα αντισπασμωδικά (Ferrari et al., 2004). Ορισμένες ουσίες όπως η κετοконаζόλη και η φλουοξετίνη, καθώς και διατροφικά συστατικά όπως ο χυμός γκρέιπφρουτ, μπορούν περαιτέρω να διεγείρουν, να αναστείλουν ή να εξουδετερώσουν τη δραστηριότητα αυτού του ενζύμου, επηρεάζοντας έτσι τον χρόνο ημιζωής της μεθαδόνης. Ο παρατεταμένος χρόνος ημιζωής της, της επιτρέπει τη χορήγηση μία φορά την ημέρα σε προγράμματα αποτοξίνωσης και συντήρησης από οπιοειδή (Ahmad et al., 2018).

Κυτόχρωμα P450: Ο μεταβολισμός και η απέκκριση της μεθαδόνης επηρεάζονται κυρίως από την αναστολή ή την επαγωγή του κυτοχρώματος P450, μιας ομάδας ενζύμων που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των φαρμάκων και ξеноβιοτικών (Ferrari et al., 2004). Αυτή η διαδικασία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση ή μείωση της συγκέντρωσης της μεθαδόνης στην κυκλοφορία του αίματος και στους ιστούς (Ferrari et al., 2004). Τα κυτοχρώματα P450, τα οποία είναι ένζυμα που

περιέχουν την αίμη ως συμπαράγοντα, λειτουργούν ως μονοοξυγενάσες. Είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό περίπου του 75% όλων των φαρμάκων (Holmquist, 2009). Μεταξύ των 57 ενεργών ανθρώπινων γονιδίων CYP, μόνο δώδεκα ανήκουν στις οικογένειες CYP1, CYP2 ή CYP3, οι οποίες είναι κρίσιμες για τον μεταβολισμό πάνω από το 95% των θεραπευτικών φαρμάκων. Οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τη λειτουργία των ενζύμων P450. Αυτές οι γενετικές παραλλαγές μπορεί να οδηγήσουν σε μετάλλαξη απώλειας λειτουργίας, μείωση ή αλλαγή της δομής της κωδικοποιημένης πρωτεΐνης ή μετάλλαξη κέρδους λειτουργίας, με αποτέλεσμα αυξημένη επεξεργασία του υποστρώματος λόγω περίσσειας λειτουργικών γονιδίων. Τελικά, τα SNPs μπορούν να διαταράξουν τη δραστηριότητα των ενζύμων CYP, οδηγώντας σε επιπλοκές στον χρόνο ημιζωής και στις επιπτώσεις της μεθαδόνης (Ahmad et al., 2018).

Προβλήματα της θεραπείας υποκατάστασης με μεθαδόνη: Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας με μεθαδόνη, μπορεί κανείς να παρατηρήσει αναπνευστική καταστολή, στένωση της κόρης του οφθαλμού, γνωστή ως μύωση, συντριπτική αίσθηση υπνηλίας και λήθαργου, πιθανό σοκ ή ακόμα και βαθιά κατάσταση απώλειας των αισθήσεων, μυϊκή αδυναμία, αίσθηση ρίγους στο δέρμα, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, μειωμένος καρδιακός ρυθμός και χαμηλή αρτηριακή πίεση. Σε πιο σοβαρές καταστάσεις, η ανάπτυξη υγρού στους πνεύμονες, η κυκλοφορική ανεπάρκεια, η καρδιακή ανακοπή και, τελικά, ο θάνατος μπορεί να εμφανιστεί (Corkery et al., 2004).

1.5.2 ΒΟΥΠΡΕΝΟΡΦΙΝΗ

Η βουπρενορφίνη, ένα παράγωγο του αλκαλοειδούς θηβαΐνη, είναι μια ημισυνθετική, εξαιρετικά λιπόφιλη ένωση, ενώ εμφανίζει μερική αγωνιστική συμπεριφορά στον υποδοχέα μ-οπιοειδών, και μερικές ή πλήρεις τάσεις αγωνιστή στον υποδοχέα δ-οπιοειδών. Επιδεικνύει επίσης ρόλο ανταγωνιστή στον υποδοχέα κ-οπιοειδών. Αυτή η ισχυρή ανταγωνιστική δράση στον υποδοχέα κ διακρίνει τη βουπρενορφίνη από τη μεθαδόνη, προσφέροντας ένα πιο ευνοϊκό προφίλ ανοχής λόγω των μειωμένων δυσφορικών της επιπτώσεων (Whelan, P., 2012). Ως μερικός αγωνιστής οπιοειδών, η ισχύς του υπολείπεται αυτής των πλήρους αγωνιστών, περιορίζοντας δυνητικά την αποτελεσματικότητά του στη διαχείριση του πόνου. Ωστόσο, η παρουσία ενός «φαινόμενου οροφής» καθιστά τη βουπρενορφίνη μια σχετικά ασφαλή επιλογή σε περιπτώσεις τυχαίας ή εσκεμμένης υπερδοσολογίας. Με ισχυρή συγγένεια αλλά χαμηλή εγγενή δραστηριότητα στους υποδοχείς μ-οπιοειδών, η βουπρενορφίνη ανταγωνίζεται άλλους πλήρεις αγωνιστές οπιοειδών, όπως η μορφίνη και η μεθαδόνη για την κατάληψη των υποδοχέων. Η αργή διάσπασή της συμβάλλει στην παρατεταμένη διάρκεια δράσης της, με τελικό χρόνο ημιζωής που κυμαίνεται από τρεις ώρες ενδοφλεβίως και έως 28-37 ώρες υπογλώσσια (Πίνακας 2). Αυτός ο παρατεταμένος χρόνος ημιζωής επιτρέπει στους ασθενείς να διατηρούν σταθερότητα όλη την ημέρα και να συμμετέχουν στις κανονικές καθημερινές τους δραστηριότητες (Zoorob et al., 2018).

Προβλήματα χρήσης: Στον τομέα της θεραπείας του εθισμού στα οπιοειδή, η βουπρενορφίνη είναι ένας σχετικά νέος υποψήφιος σε σύγκριση με τη μακροχρόνια χρήση της μεθαδόνης. Ενώ η βουπρενορφίνη χρησιμοποιείται ως αναλγητικό για πολλά χρόνια, η αποτελεσματικότητά της στην καταπολέμηση του εθισμού εξακολουθεί να διερευνάται. Όπως συμβαίνει με κάθε νέα ιατρική προσέγγιση, υπάρχει η πιθανότητα να προκύψουν απρόβλεπτες επιπλοκές καθώς επεκτείνεται η χρήση της. Έχουν ήδη αναφερθεί περιπτώσεις ηπατίτιδας που προκαλείται από βουπρενορφίνη, ιδιαίτερα όταν χορηγείται

ενδοφλεβίως. Συνεπώς, συνιστάται πλέον η τακτική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι εναλλακτικές θεραπείες ενέχουν επίσης τους δικούς τους σημαντικούς κινδύνους. Πρόσφατες ανακαλύψεις έχουν αποκαλύψει ότι οι υψηλές δόσεις μπορεί δυνητικά να οδηγήσουν σε καρδιακά προβλήματα, όπως το Torsades de Pointes (Whelan, P., 2012). Ένα άλλο εμπόδιο βρίσκεται στη συγχορήγηση βουπρενορφίνης-ναλτρεξόνης. Τόσο η βουπρενορφίνη όσο και η ναλτρεξόνη εμφανίζουν παρόμοια συγγένεια για τον μ υποδοχέα οπιοειδών, που σημαίνει ότι μια σημαντική δόση ναλτρεξόνης μπορεί να εκτοπίσει τη βουπρενορφίνη. Ωστόσο, μια τέτοια δράση μπορεί να μειώσει τη δράση των αγωνιστών οπιοειδών και να προκαλέσει συμπτώματα στέρησης (Shulman et al., 2019).

Συμπεράσματα: Πολυάριθμες επιστημονικές έρευνες και μετα-αναλύσεις έχουν επιβεβαιώσει αναμφίβολα την αποτελεσματικότητα της βουπρενορφίνης στην ενίσχυση των αποτελεσμάτων της θεραπείας και στον περιορισμό της χρήσης οπιοειδών. Ωστόσο, όταν συνδυάζεται με ορισμένες ουσίες, η πιθανότητα εκτροπής και θανατηφόρων υπερβολικών δόσεων παραμένει. Πρόσφατες έρευνες για τη σύνθεση της βουπρενορφίνης, όπως διενεργήθηκαν από τους Shulman et al. (2019), έχουν αποφέρει εξελίξεις στην προσκόλληση, αυξάνοντας έτσι τη συνολική αποτελεσματικότητα αυτής της φαρμακευτικής παρέμβασης.

Επιλογή μεταξύ βουπρενορφίνης και μεθαδόνης: Κατά την επιλογή μεταξύ βουπρενορφίνης και μεθαδόνης για συντήρηση ή αποτοξίνωση οπιοειδών, συμβάλλουν αρκετοί παράγοντες, όπως η προτίμηση του ασθενούς και του γιατρού καθώς και οι τοπικές οδηγίες. Ωστόσο, η σοβαρότητα της εξάρτησης του ασθενούς από τα οπιοειδή είναι κρίσιμης σημασίας. Λόγω της χαμηλότερης αποτελεσματικότητάς της, η βουπρενορφίνη είναι γενικά πιο κατάλληλη για άτομα με ήπια έως μέτρια εξάρτηση, ενώ η μεθαδόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για όλα τα επίπεδα εξάρτησης. Η ισχυρή συγγένεια της βουπρενορφίνης με τον υποδοχέα μ έχει ως αποτέλεσμα τη μετατόπιση τυχόν οπιοειδών που υπάρχουν ήδη στον οργανισμό. Αυτό αποτελεί μια μοναδική πρόκληση κατά την έναρξη θεραπείας με βουπρενορφίνη για την εξάρτηση από οπιοειδή, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε φαινόμενο ταχείας στέρησης. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να επιδεικνύεται μεγάλη σύνεση κατά την έναρξη της θεραπείας από χρήστες ηρωίνης, ειδικά στην περίπτωση ασθενών που βρίσκονται σε μετάβαση από τη μεθαδόνη, καθώς ο παρατεταμένος χρόνος ημιζωής της μεθαδόνης τους θέτει σε υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρό στερητικό σύνδρομο. Η σημασία αυτού του κινδύνου είναι τέτοια που τα πρωτόκολλα συνταγογράφησης αποθαρρύνουν τη μετάβαση ασθενών με δόσεις που υπερβαίνουν τα 60 mg μεθαδόνης σε βουπρενορφίνη και να μην ξεπεραστεί η ημερήσια δόση μεθαδόνης των 30 mg. Κατά τη διαχείριση της εξάρτησης από την ηρωίνη στην περίοδο της εγκυμοσύνης, η ασφάλεια της υποκατάστασης οπιοειδών γίνεται κρίσιμη ανησυχία, λαμβάνοντας υπόψη τις πιθανές αρνητικές επιπτώσεις στο έμβρυο τόσο από τις συνταγογραφούμενες ενώσεις όσο και από τη συνεχιζόμενη χρήση παράνομων ναρκωτικών. Ενώ η βουπρενορφίνη δεν έχει άδεια για αυτόν τον σκοπό, αυξανόμενα στοιχεία υποδηλώνουν τη σχετική ασφάλειά της σε σύγκριση με τη μεθαδόνη (Whelan, P., 2012).

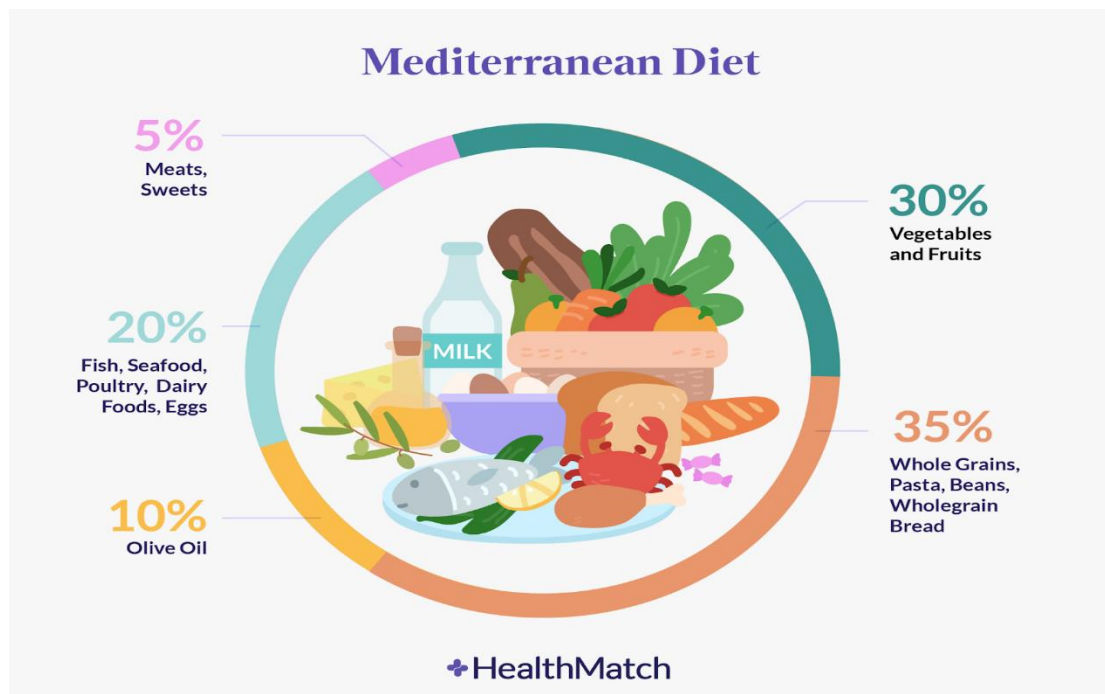
Πίνακας 2: Σύγκριση χαρακτηριστικών φαρμακευτικής χορήγησης μεθαδόνης και βουπρενορφίνης, ως προς τον μηχανισμό δράσης, τον τρόπο χορήγησης και τη συχνότητα της δόσης (American Society of Addiction Medicine, 2015).

Θεραπεία	Μηχανισμός Δράσης	Οδός χορήγησης	Συχνότητα δόσης
<u>Μεθαδόνη</u>	Πλήρης αγωνιστής	Χάπι / ρόφημα	Καθημερινά
<u>Βουπρενορφίνη</u>	Μερικός αγωνιστής	Χάπι ή φιλμ (κάτω από τη γλώσσα)/Από του στόματος χρήση. Εμφύτευμα (κάτω από το δέρμα)	Καθημερινά Κάθε έξι μήνες.

1.6 ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ (Mediterranean Diet)

1.6.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Η Μεσογειακή Διατροφή (ΜΔ) είναι μια διατροφική μέθοδος που δίνει βάση στις φυτικές τροφές και παροτρύνει την κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως, ελαιόλαδου, φρούτων, λαχανικών, φασολιών και άλλων οσπρίων, ξηρών καρπών, βοτάνων, μέτριας ποσότητας κόκκινου κρασιού, και υγιεινών λιπαρών σε καθημερινή βάση (Εικόνα 25). Τροφές που καταναλώνονται σε μικρότερες ποσότητες αποτελούν οι ζωικές πρωτεΐνες, με τα ψάρια και τα θαλασσινά να είναι οι προτιμώμενες πηγές αυτών (Harvard Health Publishing, 2023). Ο όρος ΜΔ επινοήθηκε για πρώτη φορά από τον Ancel Keys στη «Μελέτη Επτά Χωρών» με βάση την παρατήρησή του στις διατροφικές συνήθειες-παραδοσιακά διατροφικά πρότυπα-ορισμένων πληθυσμών στην περιοχή της Μεσογείου, όπως τους Έλληνες, τους Ιταλούς, τους Ισπανούς, τους Βορειοαφρικανούς και τους κατοίκους της Μέσης Ανατολής. Σε σύγκριση με άλλους πληθυσμούς που ερευνήθηκαν, τα χωριά της Μεσογείου είχαν αξιοσημείωτα χαμηλή συχνότητα καρδιαγγειακών παθήσεων, κάτι που πιστεύεται ότι οφείλεται κυρίως στις ξεχωριστές διατροφικές τους πρακτικές. Η ΜΔ μπορεί να οριστεί ως το διατροφικό μοτίβο που ακολουθήθηκε στις ελαιοκαλλιεργούμενες περιοχές της Μεσογείου στα τέλη της δεκαετίας του 1950 και στις αρχές της δεκαετίας του 1960, όταν η περιοχή ανέκαμπε ακόμη από τις επιπτώσεις του Β' Παγκοσμίου Πολέμου και δεν είχε ακόμη επηρεαστεί από την άνοδο της βιομηχανίας του γρήγορου φαγητού (fast food). Παρόλα αυτά, θα πρέπει να γίνει αντιληπτό ότι δεν υπάρχει μια και μοναδική ΜΔ, αντίθετα, σχεδόν καθ'ολοκληρία οι περιοχές στην λεκάνη της Μεσογείου έχουν τις δικές τους παραλλαγές, οι οποίες ποικίλλουν σε διάφορες πτυχές από τον κύριο άξονα, ωστόσο διατηρούν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά (Georgoulis, M. et al., 2014).

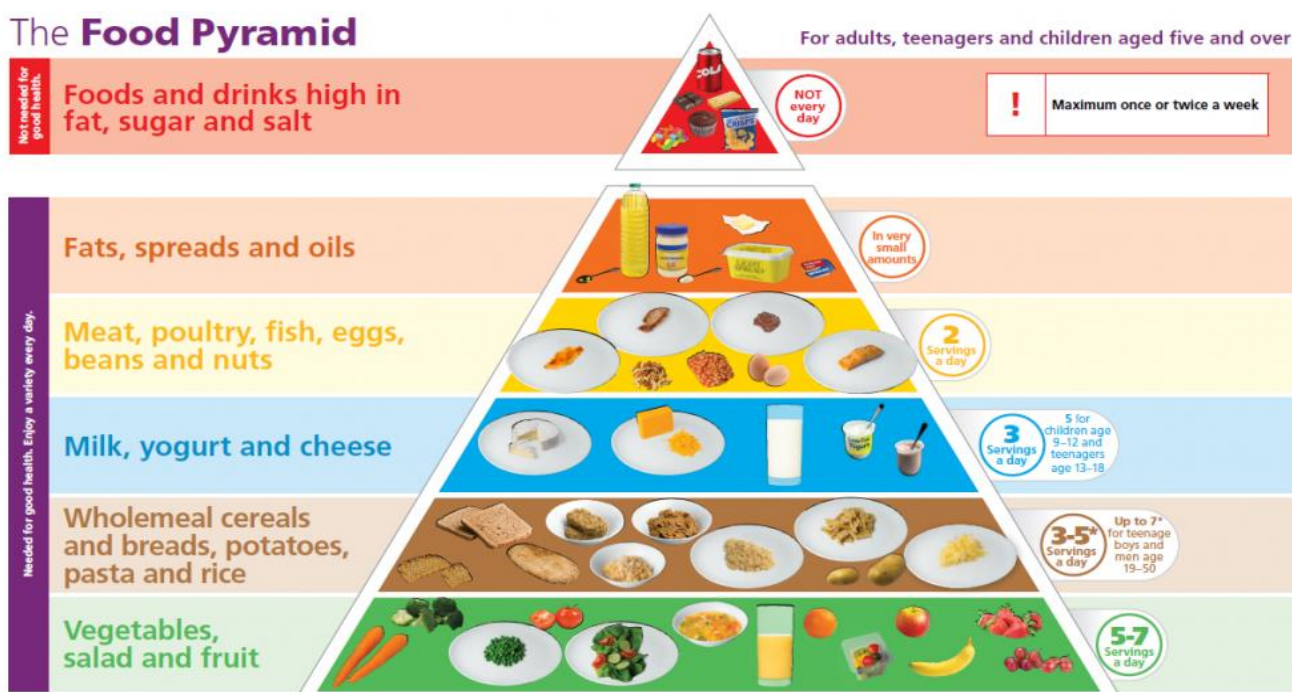


Εικόνα 25: Κατανάλωση τροφών (food groups) σύμφωνα με τις αρχές της μεσογειακής διατροφής.

Η πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής (Εικόνα 26) αναπτύχθηκε το 1993 από τον οργανισμό «Oldways Preservation and Exchange Trust», το Ευρωπαϊκό Γραφείο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και τη Σχολή Δημόσιας Υγείας του Χάρβαρντ ως εργαλείο για να βοηθήσει τον κόσμο να εξοικειωθεί περισσότερο με τις τροφικές ομάδες. Οι τροφικές πυραμίδες θεωρούνται πολύτιμη μέθοδος για την οπτική αναπαράσταση των βασικών αρχών μιας ισορροπημένης διατροφής, που περιλαμβάνει οδηγίες κατά προσέγγιση δοσολογίας για διαφορετικές κατηγορίες τροφίμων (Harvard Health Publishing, 2023). Παρά την ένδειξη της αναλογίας γεύματος προς κατανάλωση, το σύστημα-πυραμίδα δεν καθορίζει ακριβή μεγέθη μερίδων ή ποσοτήτων. Η ποσότητα τροφής που πρέπει να καταναλωθεί κατά τη διάρκεια κάθε γεύματος εξαρτάται από το άτομο, καθώς και από το επίπεδο σωματικής καταπόνησης και σύστασης του σώματος του. Τα σημεία που κάνουν αυτό το πρόγραμμα διατροφής μοναδικό είναι τα εξής:

- Έμφαση σε λίπη που είναι υγιή για την καρδιά. Στη θέση άλλων ελαίων και λιπών (βούτυρο, μαργαρίνη), το ελαιόλαδο συνιστάται ως το κύριο προστιθέμενο λίπος. Τονίζεται η σημασία άλλων φυτικών υγιεινών τροφίμων που περιέχουν λίπος. Αυτά περιλαμβάνουν αβοκάντο, ξηρούς καρπούς και λιπαρά ψάρια όπως ο σολομός και οι σαρδέλες. Φυσικά στην κατηγορία περιλαμβάνονται καρύδια και ψάρια, με τα τελευταία να είναι ιδιαίτερα πλούσια σε ωμέγα-3 λιπαρά οξέα.
- Επιλογή ιχθύων ως προτιμώμενη ζωική πρωτεΐνη τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα. Επιπλέον, λήψη σε μικρότερες ποσότητες πουλερικών, αυγών και γαλακτοκομικών (τυρί/γιαούρτι) ενδείκνυται σε καθημερινή βάση, ωστόσο η κατανάλωση κόκκινου κρέατος είναι θεμιτή μόνο λίγες φορές το μήνα.
- Επιλογή άφθονου νερού ως κύριο καθημερινό ρόφημα, με ταυτόχρονη πρόσληψη ενός έως δύο ποτήρια κρασί την ημέρα για τους άνδρες και ένα ποτήρι την ημέρα για τις γυναίκες έπειτα από τα γεύματα (Davis, C. et al., 2015).

The Food Pyramid



Εικόνα 26: Σύνοψη διατροφικών συστάσεων σχετικά με την κατανάλωση των διατροφικών ομάδων σε μορφή πυραμίδας. Κάθε τμήμα διευκρινίζει τη συνιστώμενη συχνότητα με την οποία κάποιος πρέπει να λαμβάνει συγκεκριμένα φαγητά, είτε σε καθημερινή, μηνιαία ή διακεκομμένη βάση, ενώ παράλληλα εξηγεί τις ακριβείς ποσότητες που κρίνονται κατάλληλες για τη χρήση της δίαιτας.

1.6.2 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

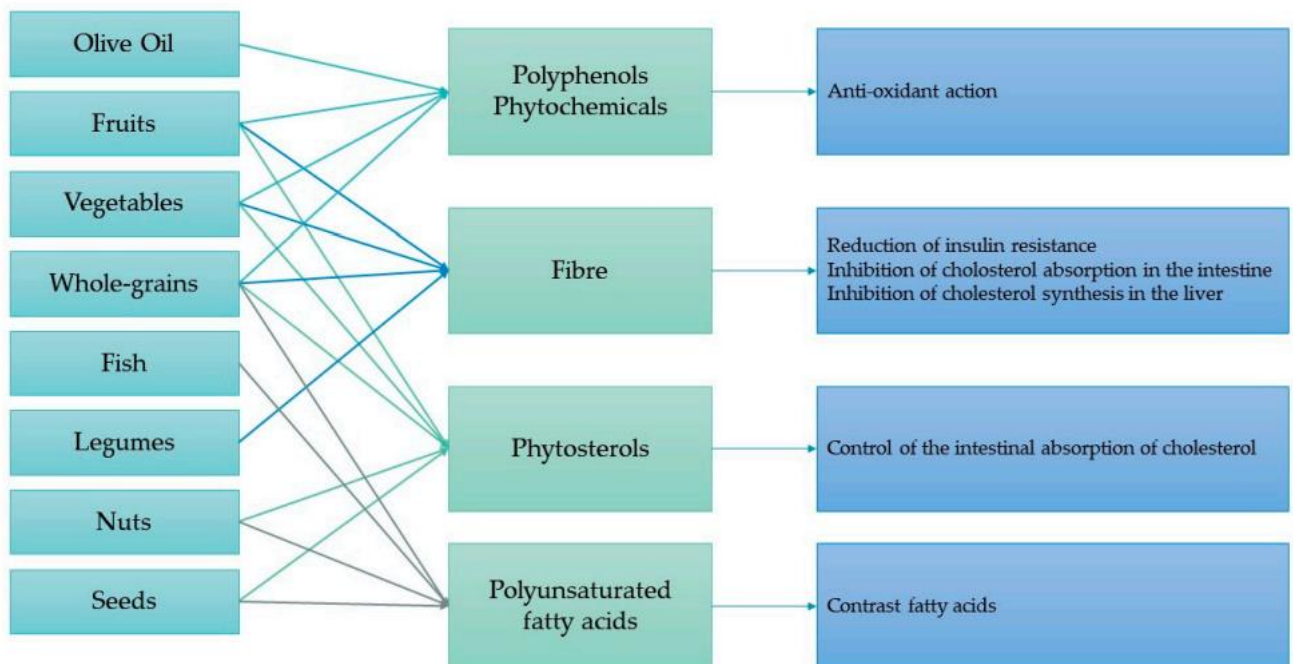
Τα φρούτα, το ελαιόλαδο, οι ξηροί καρποί, τα όσπρια και τα λαχανικά στη μεσογειακή διατροφή παρέχουν μια ισχυρή δεξαμενή πολυφαινόλων. Εκτός ότι διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην καταπολέμηση των ελεύθερων ριζών, της φλεγμονής και της κυτταρικής σηματοδότησης, οι πολυφαινόλες έχουν επίσης συνδεθεί με μειωμένο κίνδυνο ορισμένων ασθενειών, μερικές από τις οποίες θα συζητηθούν λεπτομερώς παρακάτω, όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση, η ευαισθησία σε ινσουλίνη, προφίλ λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών, φλεγμονή, οξειδωτικό στρες, καθώς και μειωμένη θνησιμότητα από κάθε αιτία (παρατεταμένο προσδόκιμο ζωής), μεταξύ άλλων (Davis, C. et al., 2015).

Συνεπώς, η μεσογειακή διατροφή μπορεί να έχει προστατευτική δράση, σύμφωνα με μια σειρά πληθυσμιακών και επιδημιολογικών μελετών, έναντι:

- Παχυσαρκίας.
- Καρδιαγγειακών παθήσεων.
- Διαβήτη, υπέρτασης, αρτηριακής πίεσης και χοληστερόλης.
- Κινδύνου μεταβολικού συνδρόμου.
- Ανισορροπίας της μικροχλωρίδας του εντέρου (βακτήρια και άλλοι μικροοργανισμοί) στο πεπτικό σύστημα.
- Αρκετών τύπων καρκίνου.
- Εκφυλισ της εγκεφαλικής λειτουργίας αλτσχάιμερ και της νόσου του Πάρκινσον.
- Γήρανσης (Tosti, V., et al., 2017).

→ Τα πλεονεκτήματα της ΜΔ στην ανθρώπινη υγεία:

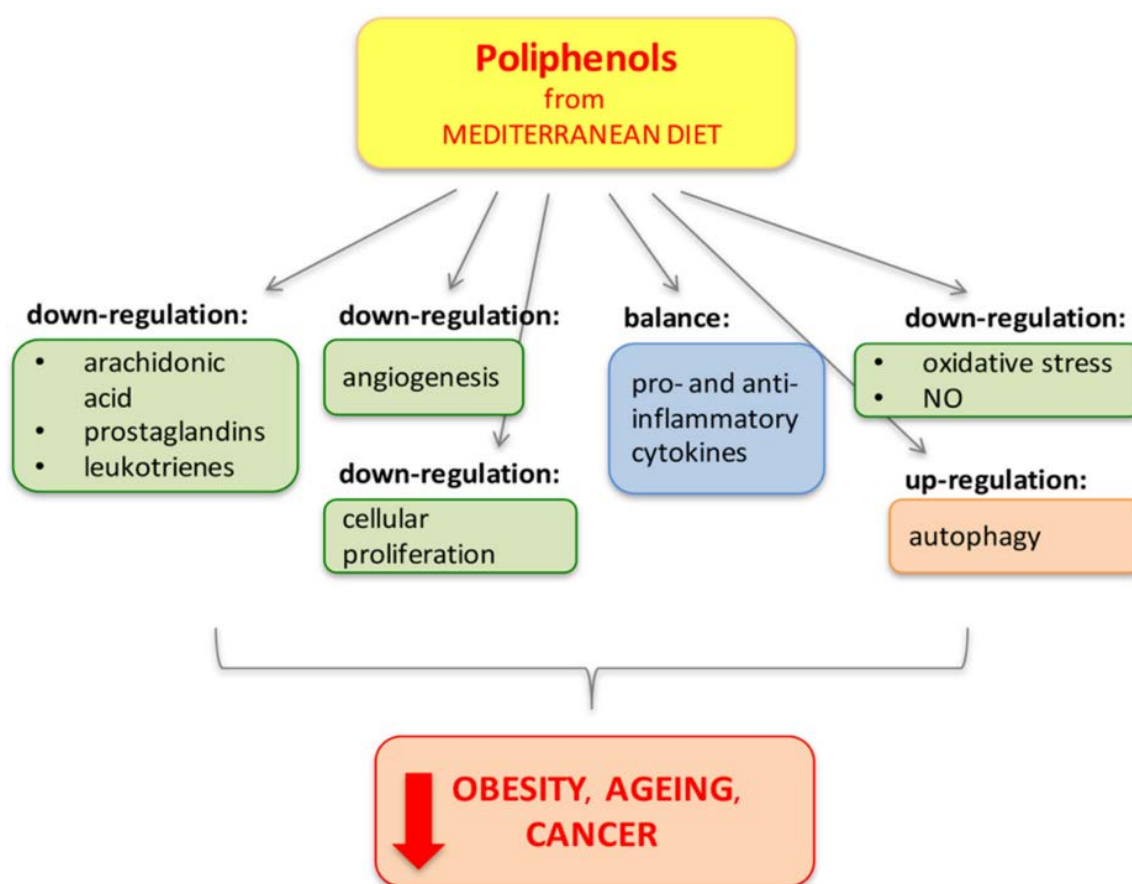
- Περιορίζει τα τρανς και τα κορεσμένα λιπαρά. Η, με μέτρο, η κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών κρίνεται απαραίτητη. Ωστόσο, η υπερβολική πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων (SFA) είναι γνωστό ότι ανεβάζει τα επίπεδα της LDL (κοινώς αναφέρεται ως «κακής») χοληστερόλης. Κατά συνέπεια, αυξημένα επίπεδα LDL ενισχύουν την ευαισθησία στην αθηροσκλήρωση, τη συσσώρευση αρτηριακής πλάκας και εν δυνάμει τη δυνατότητα πρόκλησης φλεγμονής, κάτι που προκαλούν και τα τρανς λιπαρά οξέα.
- Προωθεί την κατανάλωση ωμέγα-3 λιπαρών οξέων και άλλων καλών ακόρεστων λιπαρών. Τα ακόρεστα λιπαρά μειώνουν τη φλεγμονή, ενισχύουν την υγεία του εγκεφάλου και ενθαρρύνουν τα υγιή επίπεδα χοληστερόλης. Επιπλέον, μια δίαιτα πλούσια σε ακόρεστα και περιορισμένη σε κορεσμένα λιπαρά παρέχει απαραίτητη υποστήριξη στη διατήρηση των βέλτιστων επιπέδων σακχάρου στο αίμα.
- Μειώνει το νάτριο. Μια υπερβολικά αλμυρή διατροφή μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση, γεγονός που επίσης αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακής προσβολής ή εγκεφαλικού.
- Περιορίζει τη ζάχαρη και άλλους επεξεργασμένους υδατάνθρακες. Τα επίπεδα σακχάρων μπορεί να αυξηθούν σε υψηλή κατανάλωση πολλών επεξεργασμένων τροφίμων με υδατάνθρακες. Επιπλέον, οι επεξεργασμένοι υδατάνθρακες είναι υψηλοί σε θερμίδες αλλά χαμηλή σε θρεπτική αξία (περιέχουν λίγες ή καθόλου φυτικές ίνες).
- Δίνει έμφαση σε τροφές πλούσιες σε αντιοξειδωτικά και φυτικές ίνες, κάτι που βοηθά στη μείωση της φλεγμονής σε όλο το σώμα. Επιπλέον, οι φυτικές ίνες εμποδίζουν τα απόβλητα να συσσωρευθούν στο παχύ έντερο, ενώ τα αντιοξειδωτικά προστατεύουν τον οργανισμό από τον καρκίνο επειδή καταπολεμούν τις ελεύθερες ρίζες (Εικόνα 27) (Cleveland Clinic, 2023).



Εικόνα 27: Μηχανισμός μεταξύ συστατικών της μεσογειακής διατροφής και ευεργετικών επιδράσεων (Mentella et al., 2019).

1.6.3 ΠΟΛΥΦΑΙΝΟΛΕΣ ΚΑΙ ΜΔ

Λόγω της εντυπωσιακής περιεκτικότητάς της σε πολυφαινόλες, η ΜΔ, μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα (Εικόνα 28). Μια ποικιλία μη θρεπτικών μορίων που πιστεύεται ότι έχουν πλεονεκτήματα για την υγεία αναφέρονται ως βιοδραστικές ενώσεις, και αυτές περιλαμβάνουν φυτοστερόλες και πολυφαινολικές ενώσεις. Μεταξύ αυτών των ενώσεων, τα φλαβονοειδή ξεχωρίζουν ως οι πιο σημαντικές πολυφαινόλες, τα οποία είναι υδατοδιαλυτές φυτικές ουσίες με αποδεδειγμένη *in vitro* αντιοξειδωτική δράση. Οι πρωταρχικές πηγές αυτών των ευεργετικών ουσιών περιλαμβάνουν το κόκκινο κρασί, το ελαιόλαδο, τον καφέ, το τσάι, τους ξηρούς καρπούς, τα φρούτα, τα λαχανικά, καθώς και διάφορα βότανα και μπαχαρικά (Davis, C. et al., 2015).



Εικόνα 28: Πολυφαινόλες στη Μεσογειακή Διατροφή. Οι πολυφαινόλες προστατεύουν και μειώνουν τη φλεγμονή με διαφορετικές οδούς (μέσω μηχανισμών down-regulation, ισορροπίας και up-regulation) αποτρέποντας την παχυσαρκία, τον καρκίνο και τις ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία, στις οποίες η φλεγμονή έχει σημαντικό παθολογικό ρόλο (Di Daniele et al., 2016).

→ Εκχυλίσματα Πολυφαινολών από Μεσογειακές Τροφές:

• **Εκχύλισμα σπόρων σταφυλιού:** Πλούσια σε πολυφαινόλες, τα εκχυλίσματα σπόρων σταφυλιού προστατεύουν σημαντικά τα αιμοφόρα αγγεία μειώνοντας την οξειδωμένη LDL χοληστερόλη, η οποία είναι πρόδρομος της αθηροσκλήρωσης. Είναι σημαντικό ότι τα εκχυλίσματα σπόρων σταφυλιού μειώνουν επίσης τη σύνθεση φλεγμονωδών μορίων σηματοδότησης (κυτοκινών), τα οποία αποτελούν

την κύρια αιτία φλεγμονής, η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις και αθηροσκλήρωση (Bali, EB. et al., 2014).

- **Εκχύλισμα φύλλων ελιάς:** Βασικό στοιχείο της μεσογειακής διατροφής είναι οι ελιές. Έχει αποδειχθεί ότι τα εκχυλίσματα πολυφαινόλης φύλλων ελιάς προστατεύουν αποτελεσματικά τα κύτταρα του καρδιακού μυός από την καταστροφή που προκαλείται από σοβαρό οξειδωτικό στρες, σε περιβάλλον καλλιέργειας (Coban J. et al., 2014). Επιπλέον, μειώνουν τη βλάβη των ιστών που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες.

- **Εκχύλισμα ροδιού:** Τα άτομα που διατρέχουν κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις μπορούν να ωφεληθούν πολύ από τις διαφορετικές αντιφλεγμονώδεις αντιοξειδωτικές και αντικαρκινικές ιδιότητες των εκχυλισμάτων φλούδας ροδιού. Σύμφωνα με έρευνες, τα εκχυλίσματα ροδιού μπορούν να ελαχιστοποιήσουν τη συσσώρευση οξειδωμένης LDL χοληστερόλης στα αφρώδη κύτταρα που υπάρχουν στα πρώιμα στάδια της αθηροσκλήρωσης και μπορούν να μειώσουν το μέγεθος της πλάκας έως και 39% (Sanchez-Gonzalez C., et al., 2015).

- **Εκχύλισμα καρυδιού:** Τα εκχυλίσματα από καρύδια, άφθονα σε πολυφαινόλες, παρουσιάζουν αξιοσημείωτη αποτελεσματικότητα στην καταστολή της οξειδωτικής βλάβης που προκαλείται στην LDL στο ανθρώπινο πλάσμα. Επιπλέον, τα καρύδια έχουν επιδείξει μια εντυπωσιακή ικανότητα να περιορίζουν τον σχηματισμό αορτικής πλάκας σε ποντίκια κατά 55%, συνοδευόμενη από μείωση 36% στα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα, μείωση 23% στη χοληστερόλη και αναστολή της προθρομβίνης, ενός ισχυρού προαγωγού πήξης, κατά 21% σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου (Rajaram S., et al. 2001).

- **Εκχύλισμα πεκάν:** Τα πεκάν αυξάνουν την αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος την κρίσιμη ώρα μετά το γεύμα, βοηθώντας στην ελαχιστοποίηση της οξείδωσης της LDL χοληστερόλης που προκαλεί αθηροσκλήρωση (Hudthagosol C, et al. 2011).

Αυτά τα εκχυλίσματα τροφίμων παρέχουν το ευρύ φάσμα μοναδικών πολυφαινολών που δίνουν στη μεσογειακή διατροφή τα απαραίτητα αποτελέσματα μακροζωίας που δύναται να παρέχει.

→ Τροφές προς αποφυγή στη μεσογειακή διατροφή:

Τα συστατικά της μεσογειακής διατροφής είναι αυτά που της δίνουν τα πλεονεκτήματα για την υγεία. Ωστόσο, υπάρχουν τρόφιμα τα οποία θα ήταν καλό να περιοριστεί η κατανάλωση τους:

- Τα επεξεργασμένα κόκκινα κρέατα, όπως το μπέικον, τα χοτ ντογκ και τα λουκάνικα.
- Η κατανάλωση ζαχαρούχων και ανθρακούχων ποτών και κατεψυγμένων γευμάτων με υψηλή περιεκτικότητα σε νάτριο (Rishor-Olney CR, Hinson MR., 2023).

1.6.4 ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

1. Κόστος: Τα υλικά για τα μεσογειακά πιάτα —ελαιόλαδο, αμύγδαλα, φρέσκα φρούτα και λαχανικά, ψάρι, κόκκινο κρασί κ.λπ.— είναι ακριβά, με την τιμή ορισμένων από αυτά τα τρόφιμα να έχει αυξηθεί κατακόρυφα τα τελευταία χρόνια. Σύμφωνα με μια μελέτη του 2018 στο British Journal of Nutrition, η σθεναρή τήρηση της Μεσογειακής Διατροφής συνδέθηκε με υψηλότερα έξοδα διατροφής (Tong, T.Y.N. et al. 2018).

2. Αύξηση βάρους: Η πιθανότητα κατανάλωσης περίσσειας θερμίδων υπάρχει όταν δεν επισημαίνονται συγκεκριμένες ποσότητες φαγητού και τα μεγέθη των μερίδων, με αποτέλεσμα πιθανώς αύξηση βάρους. Η μεσογειακή κουζίνα, όταν συνδυάζεται με τακτική σωματική δραστηριότητα, συμβάλλει τόσο στην υγεία όσο και στην απώλεια βάρους. Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η συμπερίληψη ελαιολάδου και ξηρών καρπών, αν και πλούσια σε θερμίδες, αποτελούν θεμελιώδη συστατικά αυτής της δίαιτας. Η απεριόριστη κατανάλωση αυτών των ειδών μπορεί να συμβάλει στην αύξηση βάρους (Harvard Health Publishing, 2023).

3. Απαιτούνται περισσότερες συμβουλές: Τα μεσογειακά γεύματα είναι ευεργετικά και προφυλάσσουν από την εμφάνιση χρόνιων ασθενειών. Ωστόσο, οι διατροφικοί περιορισμοί μπορεί να μην ισχύουν για άτομα με συγκεκριμένα ιατρικά προβλήματα.

4. Η μετάβαση: Η αλλαγή σε μια υγιεινή μεσογειακή διατροφή μπορεί να είναι δύσκολη για μερικούς ανθρώπους, ειδικά εκείνους που είναι συνηθισμένοι σε δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε επεξεργασμένα τρόφιμα και ζάχαρη. Ενδεχομένως, μπορεί να υπάρξει δυσκολία στην προσαρμογή σε αυτόν τον υγιεινό τρόπο ζωής.

5. Ελλείψεις σε θρεπτικά συστατικά: Το ανθρώπινο σώμα χρειάζεται επαρκή ποσότητα θρεπτικών συστατικών για να λειτουργήσει σωστά. Ωστόσο, η προσεκτική τήρηση ενός διατροφικού προγράμματος και ο περιορισμός συγκεκριμένων τροφών χωρίς τη βοήθεια διαιτολόγου ή γιατρού μπορεί περιστασιακά να οδηγήσει σε ανεπαρκή πρόσληψη θρεπτικών συστατικών με αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία.

6. Χρονοβόρο: Απαιτείται μαγείρεμα για την προετοιμασία της μεσογειακής κουζίνας. Σε σύγκριση με το γρήγορο-έτοιμο φαγητό, το μαγείρεμα ενός γεύματος είναι πιο δύσκολο, σαφώς για ορισμένους ανθρώπους η προετοιμασία μαγειρεμένου φαγητού καθίσταται ιδιαίτερα επίπονη (MedlinePlus. National Library of Medicine-US, 2020).

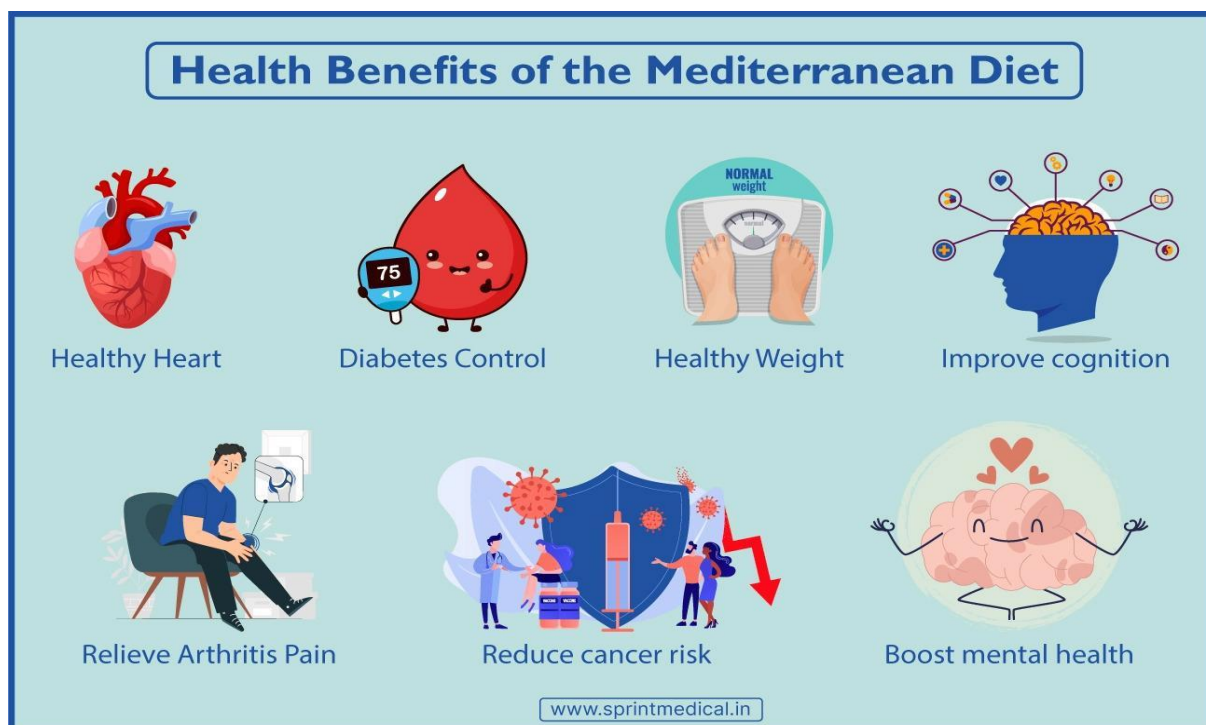
1.6.5. ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΚΑΙ ΜΑ

Η μεσογειακή διατροφή, εγκεκριμένη από την UNESCO, επαινείται για την ικανότητά της να προάγει την υγεία και τη μακροζωία (Di Daniele et al., 2016). Εκτεταμένα επιστημονικά στοιχεία και επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η τήρηση αυτής της δίαιτας μπορεί να προστατεύσει, όπως προαναφέρθηκε, από καρδιαγγειακά προβλήματα, παχυσαρκία, διαβήτη, καρκίνο ακόμη και νόσους όπως το Αλτσχάιμερ και το Πάρκινσον (Tosti, V., et al., 2017). Συνδυάζοντας αντιοξειδωτικά, φυτικές ίνες και πολυακόρεστα λίπη, η μεσογειακή διατροφή προσφέρει σημαντική προστασία σε ασθένειες, μειώνοντας τελικά το κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ενώ οι επιδημιολογικές μελέτες παρέχουν πολύτιμες γνώσεις, δεν δημιουργούν σχέσεις αιτίου-αποτελέσματος.

Η παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή πιστεύεται ότι έχει βαθιά επίδραση στην υγεία και τη μακροζωία και λειτουργεί μέσω των κάτωθι βασικών οδών:

- Μείωση των λιπιδίων,
- Προστασία από το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή και την συσσώρευση αιμοπεταλίων,
- Ρύθμιση ορμονών και αυξητικών παραγόντων που εμπλέκονται στον καρκίνο.

Πρόσφατες κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε όλο τον κόσμο παρείχαν πειστικά στοιχεία που υποστηρίζουν τα οφέλη της μεσογειακής διατροφής για την υγεία. Αυτά τα ευρήματα, που απεικονίζονται στην Εικόνα 29, είναι απλώς μια γεύση του θετικού αντίκτυπου που μπορεί να έχει αυτή η δίαιτα. Πιο εις βάθος συζητήσεις και συγκεκριμένα παραδείγματα θα παρουσιαστούν αργότερα (Tosti, V., et al., 2017).



Εικόνα 29: Τα οφέλη της μεσογειακής διατροφής στην ανθρώπινη υγεία (Sprintmedical, 2023).

★ Έλεγχος Διαβήτη

Η υπεργλυκαιμία, ένα σύμπτωμα των μεταβολικών ασθενειών που συλλογικά είναι γνωστές ως σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), προκαλείται από προβλήματα με την έκκριση ή τη δράση της ινσουλίνης. Η ανάπτυξη του διαβήτη αποτελεί μια πολύπλοκη και αλληλένδετη διαδικασία (American Diabetes Association, 2009). Στον διαβήτη τύπου 2 (ΔΤ2), το κύριο φυσιολογικό χαρακτηριστικό είναι η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία λόγω της μειωμένης παραγωγής ινσουλίνης ή/και της κυτταρικής αντίστασης στην ινσουλίνη (IR) στα β κύτταρα του παγκρέατος. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή παραγωγή ινσουλίνης, αποτυχία παροχής γλυκόζης στα κύτταρα ή και στα δύο, οδηγώντας τελικά σε απορρύθμιση του μεταβολισμού των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και της γλυκόζης, αναπτύσσοντας έτσι μακρο- και μικρο-αγγειακά προβλήματα (Martín-Peláez, S. et al., 2020).

Διάφοροι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των γενετικών αλλοιώσεων, της γήρανσης και άλλων μεταβλητών, μπορούν να επηρεάσουν τη σωστή έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να περιλαμβάνουν λιποτοξικότητα β-κυττάρων, οξειδωτικό στρες, ενεργοποίηση φλεγμονωδών οδών, αντίσταση στην ινσουλίνη και μείωση της επίδρασης της ινκρετίνης στα β κύτταρα (Martín-Peláez, S. et al., 2020).

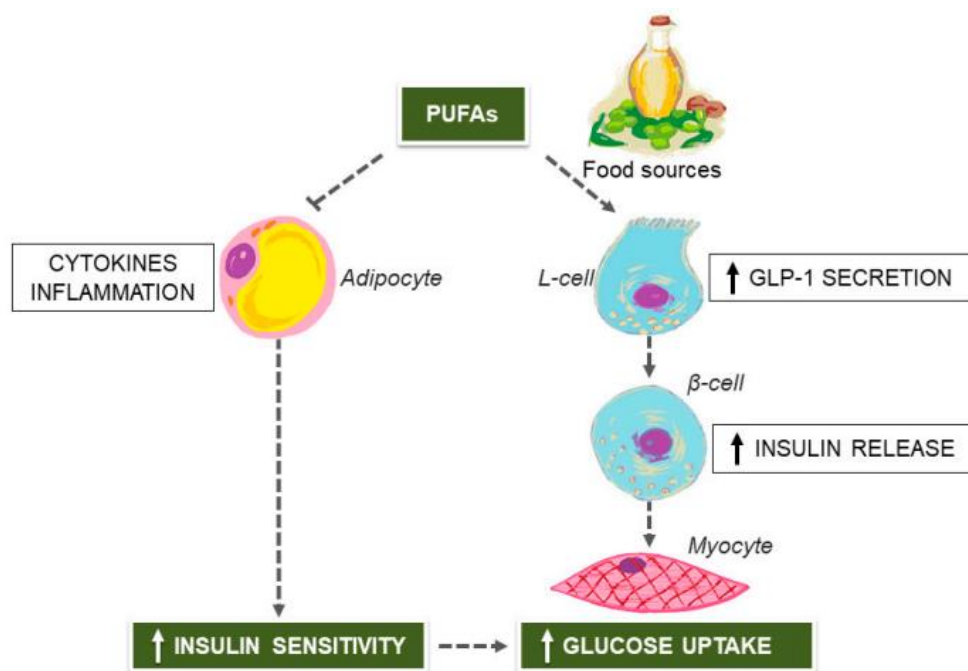
Δεδομένων των σοβαρών επιπλοκών του ΣΔ, όπως οι καρδιαγγειακές παθήσεις και ο καρκίνος (το προσδόκιμο ζωής μειώνεται κατά περίπου έξι χρόνια, εν μέρει επειδή ο διαβήτης διπλασιάζει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων και καρκίνου), οι στρατηγικές για την πρόληψη της νόσου είναι ζωτικής σημασίας για τη δημόσια υγεία. Σύμφωνα με δεδομένα για τον διαβήτη που έχουν επαληθευτεί από τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (International Diabetes Federation: IDF) ο παγκόσμιος επιπολασμός του διαβήτη αναμένεται να επηρεάσει σημαντικό μέρος του πληθυσμού τα επόμενα χρόνια (Georgoulis, M., Kontogianni, M., & Yiannakouris, N., 2014). Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να εστιάσουμε σε διατροφικά πρότυπα που έχει βρεθεί ότι σχετίζονται αντιστρόφως με τον κίνδυνο διαβήτη. Η μεσογειακή διατροφή (δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υδατάνθρακες), ειδικότερα, έχει δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη και άλλων παραγόντων κινδύνου (Martín-Peláez, S. et al., 2020).

Η υψηλή πρόσληψη μονοακόρεστων κορεσμένων λιπαρών οξέων, η χαμηλή πρόσληψη τρανς λιπαρών οξέων, η υψηλή πρόσληψη διαιτητικών ινών, αντιοξειδωτικών και ελαιολάδου μπορούν ενισχύουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης, να ρυθμίσουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, τα λιπίδια του αίματος και την καρδιαγγειακή υγεία. Όσον αφορά τα διαιτητικά λίπη, η σημασία της αντικατάστασης των κορεσμένων και τρανς λιπαρών οξέων με πολυακόρεστα και/ή μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΔΤ2. Επιπλέον, η υψηλή πρόσληψη διαιτητικών ινών (ιδίως ινών δημητριακών) και αντιοξειδωτικών, καθώς και η υψηλή κατανάλωση τροφών όπως φρούτα, λαχανικά, όσπρια και δημητριακά ολικής αλέσεως που περιέχουν αυτές τις ουσίες, σχετίζεται με βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, βελτιωμένη ικανότητα έκκρισης παγκρεατικών β-κυττάρων και μειωμένου κινδύνου ανάπτυξης ΔΤ2 (Georgoulis, M., Kontogianni, M., & Yiannakouris, N., 2014).

→ Μεσογειακή διατροφή και ακόρεστα λιπαρά οξέα στη διαχείριση του διαβήτη τύπου 2 (ΔΤ2)

Επιπλέον, ακόμη αν και δεν υπάρχει περιορισμένη θερμιδική πρόσληψη, η τακτική κατανάλωση μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFAs) ή πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs) που βρίσκονται στο ελαιόλαδο και τους σπόρους, σε αντίθεση με τα κορεσμένα ή τρανς λιπαρά, μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΤ2 σε ασθενείς υψηλού κινδύνου έως και 83%. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι τα PUFAs μπορεί να μειώσουν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις στον λιπώδη ιστό, οδηγώντας σε βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Καθώς ο δυσλειτουργικός λιπώδης ιστός στην παχυσαρκία παράγει υπερβολικές προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και χημειοκίνες όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (tumor necrosis factor alfa-TNF-α), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και η ρεζιστίνη (resistin), που ενεργοποιούν ενδοκυτταρικές οδούς προκαλώντας αντίσταση στην ινσουλίνη στους ιστούς στόχους, οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των PUFA μπορεί έμμεσα να ενισχύσουν την περιφερειακή απόκριση της ινσουλίνης, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα γλυκο-μεταβολικών αλλαγών σε ασθενείς με IR. Επιπλέον, τα PUFA μπορούν να συνδεθούν και να διεγείρουν υποδοχείς συζευγμένους με πρωτεΐνη G (GPCRs), οι οποίοι διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης. Αυτό αυξάνει την απελευθέρωση του πεπτιδίου τύπου γλυκαγόνης 1 (GLP-1) από τα εντεροενδοκρινικά L-κύτταρα. Προάγοντας την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και κατά συνέπεια ενισχύοντας την απορρόφηση γλυκόζης στους σκελετικούς μύες, τα αυξημένα επίπεδα του GLP-1 μπορεί με τη σειρά τους να περιορίσουν τις αυξήσεις σακχάρων στο αίμα μετά το γεύμα. Επιπλέον, το GLP-1 έχει την ικανότητα να ρυθμίζει τον κορεσμό στο κεντρικό νευρικό σύστημα, οδηγώντας σε μειωμένη όρεξη και, κατά συνέπεια, μείωση της κατανάλωσης τροφής κατά τη διάρκεια των γευμάτων, διασφαλίζοντας έτσι ότι η ενεργειακή πρόσληψη παραμένει σε ισορροπία με

τις δαπάνες. Η εικόνα 30 παρουσιάζει μια οπτική απεικόνιση που διευκρινίζει την πιθανή επίδραση των PUFA στη ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα. (Mirabelli, M. et al., 2020).



Εικόνα 30: Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs) από ελαιόλαδο, ξηρούς καρπούς και σπόρους, δείχνουν να βελτιώνουν τις γλυκαιμικές εκρήξεις (Mirabelli, M. et al., 2020).

Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν μειωμένες αποκρίσεις GLP-1 στη γλυκόζη σε σύγκριση με εκείνα με φυσιολογικό βάρος, ανεξάρτητα από τη γλυκαιμική τους κατάσταση, οι επιδράσεις απελευθέρωσης GLP-1 των PUFAs μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικές όσον αφορά την πρόληψη του διαβήτη. Τέλος, τα οφέλη της Μεσογειακής Διατροφής στην πρόληψη και τη θεραπεία του ΔΤ2 εκτείνονται πέρα από ορισμένα συγκεκριμένα λειτουργικά τρόφιμα εμπλουτισμένα με PUFA ή/και MUFA, περιλαμβάνοντας πρόσθετα και συνεργιστικά πλεονεκτήματα που προκύπτουν από την κατανάλωση μιας ποικιλίας βιοδραστικών πολυφαινολών, οι οποίες μελετώνται επί του παρόντος. (Mirabelli, M. et al., 2020).

→ ΜΔ & φλαβονοειδή για την πρόληψη του ΔΤ2

Τα διαιτητικά φλαβονοειδή, μια διαφορετική ομάδα πολυφαινολών που βρίσκονται σε διάφορα τρόφιμα όπως τα φρούτα, τα λαχανικά και το τσάι, έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα στη θεραπεία και την πρόληψη του διαβήτη. Ένα συγκεκριμένο φλαβονοειδές, η κερσετίνη, έχει βρεθεί ότι ενεργοποιεί την οδό της AMPK (insulin-independent 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase) των κυττάρων των σκελετικών μυών. Αυτή η οδός επιβραδύνει την κατανάλωση οξυγόνου της διφωσφορικής αδενοσίνης σε απομονωμένα μιτοχόνδρια βοηθώντας στη ρύθμιση των επιπέδων ινσουλίνης (Mirabelli, M. et al., 2020). Επιπλέον, αρκετές in vitro μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι τα φλαβονοειδή μπορεί να έχουν ισχυρές ανασταλτικές δραστηριότητες στο ένζυμο α-γλυκοσιδάση του εντέρου, που καταλύει τη διάσπαση της γλυκόζης από δισακχαρίτες, καθυστερώντας έτσι την απορρόφηση της γλυκόζης, περιορίζοντας μεταγευματικά υπερινσουλιναϊκές/υπεργλυκαιμικές εκκρίσεις.

Επιπλέον, μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση του ελαιολάδου, ενός βασικού συστατικού της μεσογειακής διατροφής, στη διαχείριση του διαβήτη. Έρευνα δείχνει ότι η τακτική κατανάλωση έξτρα παρθένου ελαιολάδου μπορεί να οδηγήσει σε βελτιωμένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα και γενικό γλυκαιμικό έλεγχο σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 και παχυσαρκία. Η υψηλή περιεκτικότητα σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα στο ελαιόλαδο έχει επίσης συσχετιστεί με μειωμένη αντίσταση στην ινσουλίνη και ποσοστά θνησιμότητας (Martín-Peláez, S. et al., 2020).

★ Φλεγμονές και ΜΔ

Η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες είναι δύο ξεχωριστές πτυχές του ίδιου φαινομένου. Επομένως, είναι λογικό τα αντιοξειδωτικά να προσφέρουν προστασία από τη φλεγμονή. Οι πολυφαινόλες του ελαιολάδου έχουν συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα δεικτών οξειδωτικού στρες, όπως η οξειδωμένη LDL, τα συζευγμένα με χοληστερόλη διένια και τα προϊόντα οξειδωτικής βλάβης του DNA, καθώς και με αυξημένους μεταβολίτες του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Το ελαιόλαδο ενδείκνυται ως ένα από τα κύρια συστατικά της μεσογειακής διατροφής υπεύθυνο για τις ευεργετικές του ιδιότητες. Είναι κυρίως πηγή ελαϊκού οξέος (70-80% των λιπαρών οξέων που βρίσκονται στο ελαιόλαδο), βιταμίνης E και πολυφαινόλων. Κατανάλωση ελαιολάδου στην ποσότητα 25 ml ημερησίως μειώνει κατά 13% τις βλάβες του DNA που προκαλούνται από ROS (Górska, P. et al. 2020). Η ελαιοκανθάλη, ένα πρόσφατα ανακαλυφθέν φαινολικό μόριο του ελαιόλαδου, έχει δείξει φαρμακολογικές ομοιότητες με την ιβουπροφαίνη και μοιράζεται τα αντιφλεγμονώδη χαρακτηριστικά της (Koloverou, E., & Panagiotakos, D. B., 2017). Η σπερμιδίνη (Spermidine) είναι επίσης γνωστό ότι προάγει την αυτοφαγία, ενισχύει την ανθεκτικότητα στο οξειδωτικό στρες, εμποδίζει τις ακετυλοτρανσφεράσες ιστόνης, μειώνει σημαντικά την υποκλινική φλεγμονή που σχετίζεται με τη γήρανση και την κυτταρική νέκρωση. Εκατό γραμμάρια έξτρα παρθένου ελαιολάδου περιέχουν 20-500 mg ελευρωπαΐνης, 98-185 mg φυτοστερόλες και έως 25 mg α-τοκοφερόλης, δύο από τα οποία είναι ισχυρά αντιοξειδωτικά (Tosti, V., et al., 2017). Σύμφωνα με τους (Tsigalou, C., et al., 2020) το ελαιόλαδο αναστέλλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) και της ιντερλευκίνης-6 (IL-6).

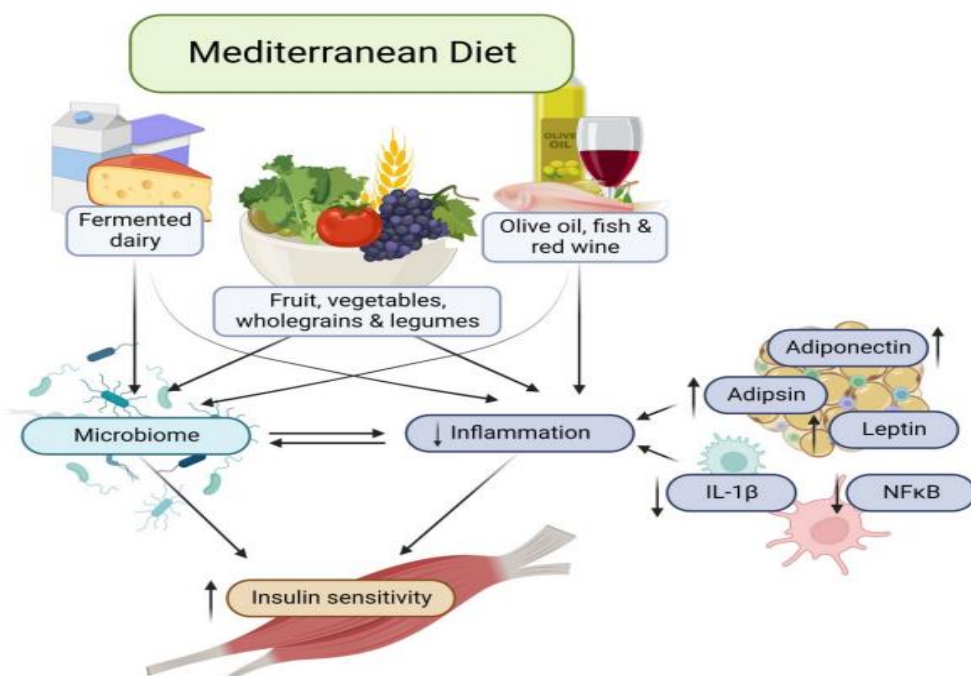
Η κατανάλωση αυτής της δίαιτας αυξάνει τα επίπεδα αντιοξειδωτικών πλάσματος που προέρχονται από τη διατροφή, ενισχύει το αντιοξειδωτικό δυναμικό στο πλάσμα, μειώνει τα επίπεδα c-αντιδρώσας πρωτεΐνης και προστατεύει από τις επιδράσεις της οξείας υπεργλυκαιμίας στη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και την ενδοθηλιακή λειτουργία. Οι φαινολικές ενώσεις (PC), ιδιαίτερα τα φλαβονοειδή, είναι τα πιο διαδεδομένα αντιφλεγμονώδη/αντιοξειδωτικά συστατικά που βρίσκονται στη μεσογειακή διατροφή. Η ελευρωπαΐνη, η υδροξυτυροσώλη και η τυροσώλη στο ελαιόλαδο, έχουν αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Σε αυτό το πλαίσιο, έχει βρεθεί ότι οι PC στο έξτρα παρθένο ελαιόλαδο (EVOO) μειώνει την ενεργοποίηση των προφλεγμονωδών μεσολαβητών, αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO και βελτιώνει την εξαρτώμενη από την αγγειοδιασταλτική απόκριση του ενδοθηλίου στο οξειδωτικό στρες. Εκτός από τις PC, το EVOO έχει υψηλή συγκέντρωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων που μειώνουν τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις στον λιπώδη ιστό και βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Martín-Peláez, S. et al., 2020).

Το ελαιόλαδο έχει θετικές επιδράσεις στους φλεγμονώδεις δείκτες και στην υγεία του ενδοθηλίου. Αναστέλλοντας τη δραστηριότητα και την έκφραση της οξειδάσης NADPH, το έξτρα παρθένο έλαιο, το οποίο είναι πλούσιο σε ισχυρά αντιοξειδωτικά φαινολικά συστατικά, έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να ελέγχει τις αγγειογενετικές αποκρίσεις που προκαλείται από τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF). Ο VEGF παίζει σημαντικό ρόλο σε αρκετές φυσιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένων της δημιουργίας των αγγείων κατά την εμβρυογένεση, της επούλωσης των

πληγών, της ωορρηξίας, της εμμήνου ρύσεως, της διατήρησης της αρτηριακής πίεσης και της εγκυμοσύνης. Ο VEGF έχει επίσης συσχετιστεί με διάφορες παθολογικές διεργασίες που περιλαμβάνουν αγγειογένεση. Γενικά, η ανάπτυξη και εξάπλωση των όγκων έχει αποδειχθεί ότι εξαρτάται από την ανάπτυξη αυξημένης αγγείωσης κοντά στον όγκο, ώστε να υπάρχει επαρκής οξυγόνωση των καρκινικών κυττάρων. Σε παθολογικούς ιστούς, ο VEGF αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα. Έτσι, θεωρείται ότι συμβάλλει στη μετάσταση των όγκων προωθώντας τόσο την αγγειογένεση όσο και την αιματογενή διασπορά των καρκινικών κυττάρων.

Οι φυτικές ίνες ολικής αλέσεως μπορεί να εμποδίσουν την απορρόφηση λίπους, απλών υδατανθράκων ή τοξινών, γεγονός που εξηγεί γιατί φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένη φλεγμονή, βελτιωμένο μεταβολισμό γλυκόζης, ακόμη και μείωση της διαχείρισης βάρους. Η ΜΔ περιέχει επίσης σημαντικές ποσότητες φρούτων και λαχανικών, τα οποία έχουν συνδεθεί με μειωμένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και πολλές προφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Η αντιφλεγμονώδης δράση υποστηρίζεται ότι προκαλείται από τη συνολική κατανάλωση και όχι από μεμονωμένα φρούτα και λαχανικά (Calder PC, et al. 2011) τα οποία παρέχουν ποικιλία μικροθρεπτικών συστατικών, όπως τα αντιοξειδωτικά.

Επιπλέον, η κατανάλωση κόκκινου κρασιού βρέθηκε ότι μειώνει την ενεργοποίηση του NF- κ B (Εικόνα 31) μετά από ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά σε σύγκριση με την κατανάλωση ενός γεύματος πλούσιου σε λιπαρά. Η χρήση κόκκινου κρασιού και αλκοόλ έχει πρόσφατα συνδεθεί με μείωση της μη ειδικής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και χαμηλού βαθμού φλεγμονής στους ηλικιωμένους. Ωστόσο, δεν είναι ακόμη σαφές εάν τα οφέλη για την υγεία από τη μέτρια πρόσληψη αλκοόλ προκαλούνται μόνο από την αιθανόλη ή από πρόσθετες ουσίες που περιλαμβάνονται σε αυτά τα ποτά που έχουν υποστεί ζύμωση, όπως οι φαινολικές ενώσεις (Koloverou, E., & Panagiotakos, D. B., 2017).



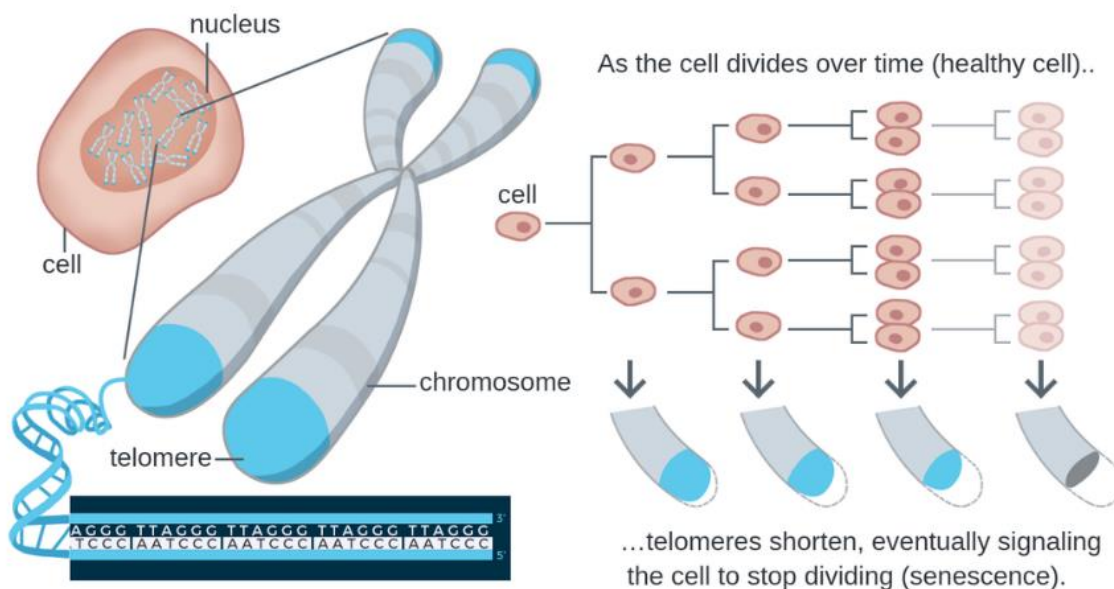
Εικόνα 31: Οι κύριοι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την προστασία από την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη φλεγμονή που ρυθμίζονται από τη μεσογειακή διατροφή (Sood, S. et al. 2022).

★ Μακροζωία

Η απώλεια των κυτταρικών φυσιολογικών δραστηριοτήτων, που συμβαίνει σταδιακά με την πάροδο του χρόνου, είναι αυτό που προκαλεί κυτταρική γήρανση. Η βράχυνση των τελομερών, η οποία μειώνει το προσδόκιμο ζωής και αυξάνει την ευαισθησία του ατόμου στην εμφάνιση χρόνιων ασθενειών, είναι ο πιο σημαντικός βιολογικός δείκτης αυτής της διαδικασίας (Εικόνα 32). Οι διατροφικές συνήθειες και οι μεταβολικοί παράγοντες (ιδιαίτερα ο αυξημένος σπλαχνικός λιπώδης ιστός και τα επίπεδα γλυκόζης στην κυκλοφορία) προκαλούν ταχύτερη βράχυνση των τελομερών και μείωση της δραστηριότητας της τελομεράσης, υποδηλώνοντας έναν βασικό ρόλο του περιβάλλοντος στην κυτταρική γήρανση. Μια δίαιτα πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, θαλασσινά και γεύματα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά συνδέεται με χαμηλότερο επιπολασμό χρόνιων ασθενειών και υψηλότερη επιβίωση. Για παράδειγμα, μεγαλύτερο μήκος τελομερών λευκοκυττάρων, υψηλότερη δραστηριότητα τελομεράσης, χαμηλότερα επίπεδα πλασματικών προφλεγμονωδών κυτοκινών (συμπεριλαμβανομένης της IL-6 και του TNF) και η μείωση του οξειδωτικού στρες συσχετίστηκαν ισχυρά με άτομα που ακολουθούν πιστά την ΜΔ. Συνεπώς, η σύνδεση μεταξύ της αφοσίωσης στην ΜΔ και του μήκους των κυτταρικών τελομερών, συμβάλλει στην επιμήκυνση της διάρκειας ζωής και της καλής υγείας.

Οι χρόνιες εκφυλιστικές ασθένειες μπορούν να προληφθούν και η εξέλιξή τους να επιβραδυνθεί χάρη στην ΜΔ. Επιστήμονες απέδειξαν ότι η κατανάλωση πολλών φρέσκων φρούτων και λαχανικών συνδέεται με χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας, το οποίο πιθανότατα οφείλεται στην υψηλή συγκέντρωση βιταμίνης C, προβιταμίνης A, καροτενοειδών και λυκοπενίου, τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε αντιοξειδωτικά συστατικά. Οι αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ενώσεις που βρίσκονται στο εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο, τα λαχανικά, τα φρέσκα φρούτα, οι ξηροί καρποί, το κρασί και τα ψάρια περιλαμβάνουν μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, λιπαρά οξέα ωμέγα 3, πολυφαινόλες, φλαβονοειδή, φυτοστερόλες, βιταμίνες, αντιοξειδωτικά, μέταλλα και μικροθρεπτικά συστατικά. Αυτοί οι παράγοντες δρουν στη μακροζωία και επιβραδύνουν την ανάπτυξη χρόνιων ασθενειών που σχετίζονται με τη γήρανση (Di Daniele et al., 2016).

Τα τελομερή είναι ένα συγκεκριμένο τμήμα του DNA που έχει συνδεθεί με κυτταρική βλάβη που προκαλείται από το στρες και τη φλεγμονή που μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές που σχετίζονται με την ηλικία. Αυτές οι δομές γίνονται φυσικά μικρότερες με την ηλικία και το μέγεθος του μήκους τους μπορεί να υποδηλώνει τόσο την πιθανότητα απόκτησης διαταραχών που σχετίζονται με την ηλικία όσο και το προσδόκιμο ζωής. Τα μακρά τελομερή πιστεύεται ότι προστατεύουν από χρόνιες ασθένειες και έναν πρόωρο θάνατο, ενώ τα κοντά τελομερή αυξάνουν τον κίνδυνο. Καταναλώνοντας τροφές πλούσιες σε αντιοξειδωτικές ενώσεις, όπως φρούτα, λαχανικά, ξηρούς καρπούς και δημητριακά ολικής αλέσεως, τα αντιοξειδωτικά μπορούν να βοηθήσουν στην καταπολέμηση του στρες των κυττάρων και στη διατήρηση του μήκους των τελομερών. Αυτό φάνηκε στη μελέτη Nurses' Health Study, 4676 υγιών μεσήλικων γυναικών, όπου οι συμμετέχουσες βρέθηκαν να έχουν μεγαλύτερο μήκος τελομερών όταν τηρούσαν πιο στενά τη μεσογειακή διατροφή (Harvard Health Publishing, 2023) (Singh, A. et al. 2019).



Εικόνα 32: Βράχυνση των τελομερών με την πάροδο του χρόνου. Από αριστερά προς τα δεξιά: Σχηματική εικόνα που δείχνει ένα ανθρώπινο κύτταρο με DNA μέσα στον πυρήνα. Η μεγεθυμένη εικόνα δείχνει ένα χρωμόσωμα με τελομερή, που απεικονίζονται με μπλε χρώμα στην άκρη του χρωμοσώματος. Τέλος, στα δεξιά αναπαρίστανται η κυτταρική διαίρεση και η σχετική σταδιακή βράχυνση του προστατευτικού καλύμματος τελομερούς λόγω ηλικίας ή ασθενειών

★ Εθισμός και ΜΑ

Ο εθισμός στα οπιοειδή είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα κατάσταση που ορίζεται από μια ανεξέλεγκτη επιθυμία λήψης της ουσίας και την αδυναμία περιορισμού της χρήσης της παρά τις αρνητικές συνέπειες. Η κύρια δυσκολία στη θεραπεία του εθισμού στα οπιοειδή είναι η υποτροπή, η οποία μπορεί να προκληθεί από έκθεση σε ναρκωτικά, ενδείξεις που σχετίζονται αλλαγές συμπεριφοράς, συμπεριλαμβανομένου του άγχους και της ανησυχίας κατά τη διάρκεια της αποχής. Ο εθισμός στα ναρκωτικά σχετίζεται στενά με το κύκλωμα ανταμοιβής του εγκεφάλου, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το οποίο μπορεί να αλλάξει μέσω διατροφικών συμπεριφορών, ειδικά εκείνων που περιλαμβάνουν δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Η κατανάλωση γευμάτων με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά μπορεί να ενεργοποιήσει εγκεφαλικές οδούς και μηχανισμούς που σχετίζονται με τον εθισμό (αύξηση της ευαισθησίας του συστήματος ντοπαμίνης), καθώς τέτοια γεύματα είναι ευχάριστα στην κατανάλωση. Η αυξημένη περιεκτικότητα σε ντοπαμίνη στον επικλινή πυρήνα μπορεί να συνοδεύεται από πιθανή ευαισθητοποίηση της οδού ντοπαμίνης, χρησιμεύοντας έτσι ως πιθανή νευρολογική βάση για τον εθισμό.

Δεδομένου ότι οι ζωικοί οργανισμοί δεν μπορούν να παράγουν απαραίτητα λιπαρά οξέα, πρέπει να τα λαμβάνουν από τη διατροφή τους, ιδιαίτερα τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Λόγω της ισορροπημένης πρόσληψης PUFA, η μεσογειακή διατροφή είναι γνωστή για τα οφέλη της για την υγεία, ενώ οι δυτικού τύπου δίαιτες, από την άλλη πλευρά, τείνουν να είναι πλούσιες σε κορεσμένα λιπαρά οξέα, κάτι που τις συνδέει με εθιστικές συμπεριφορές, ενώ μπορούν δυνητικά να αλλάξουν τα επίπεδα ντοπαμίνης στον εγκέφαλο, δημιουργώντας μια σύνδεση μεταξύ περιβαλλοντικών ενδείξεων και αισθήσεων ανταμοιβής. Η σύγχρονη δυτική διατροφή ορίζεται από την αφθονία επεξεργασμένων τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε trans και κορεσμένα λιπαρά. Η κατανάλωση μιας διατροφής πλούσιας σε κορεσμένα λίπη μπορεί να έχει αρνητικές μεταβολικές συνέπειες, όπως αύξηση του σπλαχνικού λίπους, ανάπτυξη

διαβήτη τύπου II και αυξημένα επίπεδα στρες Έχει αποδειχθεί πώς δίαιτες, οι οποίες είναι πλούσιες σε PUFA και χαμηλές σε SFA, μπορούν πραγματικά να βοηθήσουν στην αποκατάσταση του εθισμού στη μορφίνη, ενώ η αύξηση της διατροφικής πρόσληψης SFA οδηγεί σε αγχώδεις διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου του εθισμού στα ναρκωτικά. Αυτό υποδηλώνει μια πιθανή ευαισθητοποίηση του μεσολυμβικού συστήματος ντοπαμίνης (ML-DA) με αποτέλεσμα αυξημένη δραστηριότητα των νευρώνων ντοπαμίνης, απελευθέρωση ντοπαμίνης και άρα αυξημένη περιεκτικότητα σε DA στον επικλινή πυρήνα (NAc) υποδεικνύοντας πιθανούς νευρικούς μηχανισμούς για τον εθισμό.

Η χρόνια κατανάλωση μιας δυτικής δίαιτας ενισχύει την ευαισθησία της μεσολυμβικής DA, οδηγώντας σε συμπτώματα στέρησης και υποτροπή στον εθισμό στα οπιοειδή. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα τρανς λιπαρά που ενσωματώνονται στα φωσφολιπίδια της νευρικής μεμβράνης αυξάνουν τις εθιστικές ιδιότητες τόσο της μορφίνης όσο και της αμφεταμίνης. Πιθανές εξηγήσεις περιλαμβάνουν τις επιζήμιες επιδράσεις της δυτικής δίαιτας στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, που μπορεί να διευκολύνει την ανάπτυξη συμπτωμάτων που μοιάζουν με άγχος και την ικανότητα της δυτικής δίαιτας να αυξάνει την ευαισθησία του μεσολυμβιακού συστήματος ντοπαμίνης σε εθιστικά φάρμακα όπως η μορφίνη. Το ντοπαμινεργικό σύστημα, συγκεκριμένα οι υποδοχείς ντοπαμίνης και ο μεταφορέας της ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα, παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανταμοιβή, το συναίσθημα και τις εθιστικές συμπεριφορές. Ως εκ τούτου, τα αυξημένα ποσοστά υποτροπής που παρατηρούνται μεταξύ των ατόμων που ακολουθούν δυτικές δίαιτες μπορούν να αποδοθούν στην ενεργοποίηση μεταφορέων ντοπαμίνης, στην αύξηση της έκφρασης του υποδοχέα D2 και στην απευαισθητοποίηση του D1R (Dopamine receptor 1), παράλληλα με μια εντατική απελευθέρωση ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα. Με βάση αυτά τα ευρήματα, αξίζει να εξεταστούν οι ακόλουθες υποθέσεις: i) Οι δυτικές δίαιτες μπορεί να έχουν επιβλαβείς επιπτώσεις στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, διευκολύνοντας έτσι την εμφάνιση συμπτωμάτων που μοιάζουν με άγχος. ii) Οι δυτικού τύπου δίαιτες μπορεί να ενισχύσουν την ευαισθησία του μεσολυμβιακού συστήματος ντοπαμίνης σε εθιστικές ουσίες όπως η μορφίνη.

Συμπερασματικά, οι δυτικού τύπου δίαιτες που είναι υψηλές σε SFA και χαμηλές σε PUFA μπορούν να διευκολύνουν την επανέναρξη της χρήσης μορφίνης. Σύμφωνα με την παρούσα έρευνα, η αυξημένη διατροφική πρόσληψη σε PUFA έχει θετικά αποτελέσματα στις αγχώδεις διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου του εθισμού στα ναρκωτικά (Milanesi, L. H. et al, 2019).

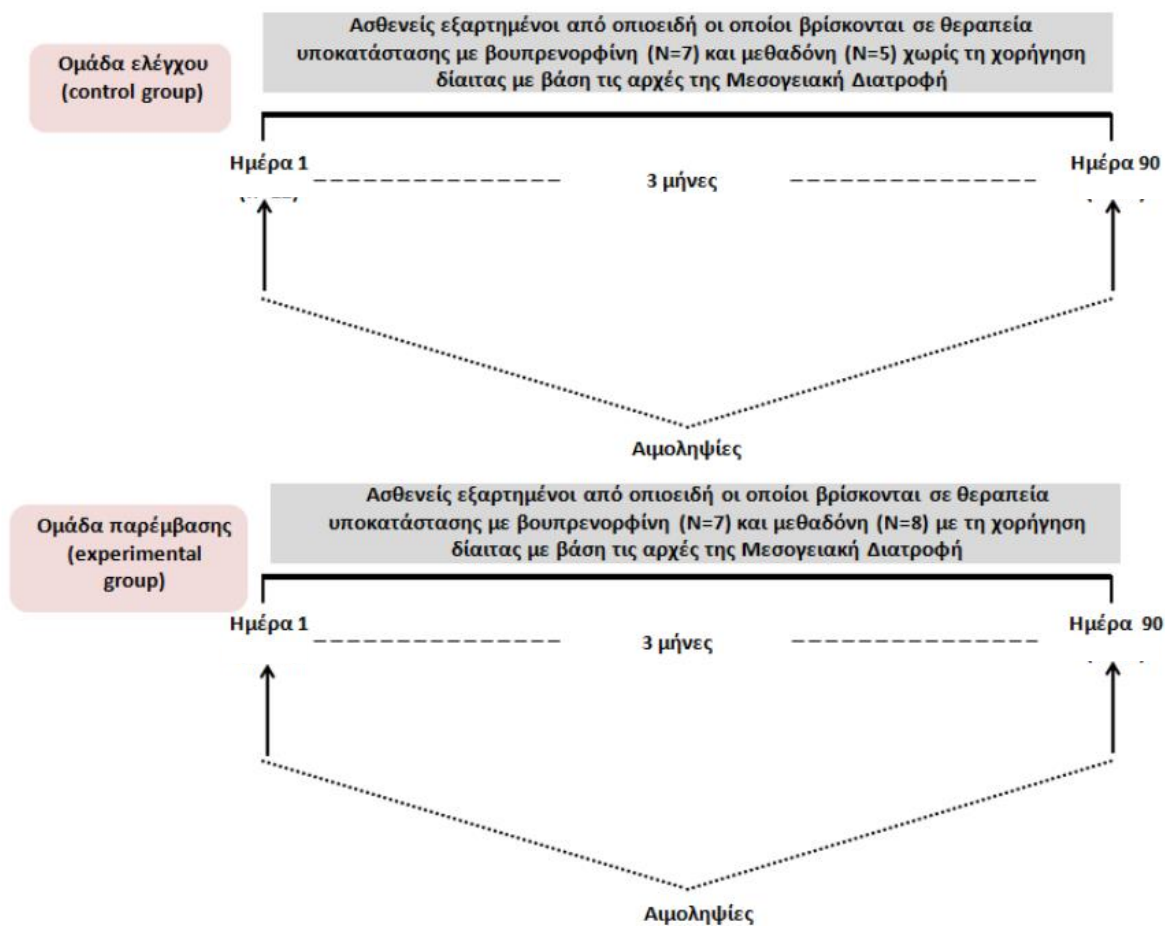
2. ΣΚΟΠΟΣ

Η χρήση της βουπρενορφίνης και της μεθαδόνης ως θεραπείες υποκατάστασης για άτομα που εξαρτώνται από οπιοειδή έχει γίνει όλο και πιο διαδεδομένη τα τελευταία χρόνια. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα αυτών των θεραπειών δεν είναι πάντα η αναμενόμενη, καθώς η έρευνα δείχνει ότι αυτά τα φάρμακα προκαλούν οξειδωτικό στρες στους ασθενείς. Κατά συνέπεια, μια διατροφική παρέμβαση με βάση τις αρχές της Μεσογειακής Διατροφής (ΜΔ) πλούσια σε αντιοξειδωτικά συστατικά θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως υποστηρικτικό μέτρο για τη διευκόλυνση της διαδικασίας αποτοξίνωσης σε ασθενείς που είναι εξαρτημένοι από οπιοειδή. Έτσι, ο στόχος αυτής της μελέτης, η οποία αποτελεί μέρος μιας ευρύτερης ερευνητικής προσπάθειας, είναι να διερευνήσει την πιθανή πλεονεκτική επίδραση της ΜΔ στην οξειδοαναγωγική κατάσταση ασθενών υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη. Απώτερος στόχος είναι να ενσωματωθεί αυτό το διατροφικό πρότυπο στο πρόγραμμα των ασθενών του Οργανισμού Κατά των Ναρκωτικών (ΟΚΑΝΑ), παράλληλα με τη φαρμακευτική αγωγή, προκειμένου να ξεπεράσουν τον εθισμό στα ναρκωτικά, να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής τους και να επανενταχθούν ομαλά και επιτυχώς στην κοινωνία.

3. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Σχεδιασμός και περιγραφή μελέτης

Στο πλαίσιο αυτής της τρέχουσας έρευνας, η συμμετοχή των ασθενών με εξάρτηση στα οπιοειδή, έγινε εθελοντικά. Οι ασθενείς αυτοί υποβάλλονται σε θεραπεία με βουπρενορφίνη και μεθαδόνη στον ΟΚΑΝΑ στην Αθήνα. Κάθε ασθενής παρείχε γραπτή συγκατάθεση έπειτα από πληροφόρηση σχετικά με την έρευνα. Όλα τα προσωπικά δεδομένα και οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν είναι αυστηρά απόρρητα και είναι αποθηκευμένα με ασφάλεια στον ΟΚΑΝΑ, χωρίς εξωτερική κοινή χρήση, με προσβασιμότητα μόνο σε ερευνητές. Οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια για να συμπεριληφθούν στην μελέτη, όπως να είναι άνω των 20 ετών και να έχουν σωματική ή ψυχολογική εξάρτηση δραστικών ουσιών. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν σοβαρές οργανικές ασθένειες, που θα εμπόδιζαν την παρακολούθηση του προγράμματος, και χρήσεις άλλων ουσιών από αυτές που χορηγήθηκαν. Πραγματοποιήθηκαν τακτικές εξετάσεις ούρων (εβδομαδιαίες ουροληψίες) για την παρακολούθηση της ταυτόχρονης χρήσης άλλων οπιοειδών. Η μεθαδόνη χορηγείται από το στόμα ως καθαρό διάλυμα αραιωμένο σε νερό σε αναλογία 1:10, με μέση ημερήσια δόση που κυμαίνεται από 65 έως 75 mg. Η βουπρενορφίνη διατίθεται σε μορφή δισκίου, είτε 8 mg είτε 2 mg, με μέση ημερήσια δόση 14-16 mg. Όλες οι δόσεις συμμορφώνονται με τα εθνικά και διεθνή πρότυπα. Η κατανομή των ασθενών για τη μελέτη έγινε τυχαία χρησιμοποιώντας λογισμικό υπολογιστή με βάση τον πειραματικό σχεδιασμό. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: την πειραματική ομάδα (experimental group), η οποία ακολούθησε ένα μεσογειακό διατροφικό μοτίβο για τα γεύματά της και την ομάδα ελέγχου (control group), η οποία δεν τηρούσε αυτή τη δίαιτα (Σχήμα 2). Επιπλέον, οι δύο ομάδες χωρίστηκαν περαιτέρω σε ξεχωριστές υποομάδες ανάλογα με τον τύπο της φαρμακευτικής αγωγής υποκατάστασης οπιοειδών που λάμβαναν. Η ομάδα παρέμβασης περιελάμβανε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία υποκατάστασης βουπρενορφίνης (n=7) και θεραπεία υποκατάστασης με μεθαδόνη (n=8), ενώ η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία υποκατάστασης βουπρενορφίνης που δεν έλαβαν παρέμβαση (n=7) και ασθενείς θεραπείας υποκατάστασης με μεθαδόνη που επίσης δεν έλαβαν καμία παρέμβαση (n=5).



Σχήμα 2: Ο πειραματικός σχεδιασμός της μελέτης.

Παρέμβαση

Για μια περίοδο τριών μηνών, ακολουθήθηκε το μεσογειακό διατροφικό πρότυπο, με γεύματα για πρωινό, μεσημεριανό και βραδινό. Υπό την ευγενική χορηγία της εταιρείας catering “Γευσήνους” (Κρυονέρι Αττικής), παραχωρήθηκαν τα διατροφικά γεύματα της μελέτης. Κάθε γεύμα ακολουθούσε το πρότυπο της μεσογειακής διατροφής, που αποτελείται από 55-60% υδατάνθρακες, 10-15% πρωτεΐνες και 30-35% λιπαρά οξέα. Αυτά τα γεύματα παραδόθηκαν σε έτοιμη μορφή γευμάτων στους ασθενείς και περιλάμβαναν μια ποικιλία από υγιεινά τρόφιμα όπως δημητριακά ολικής αλέσεως, ψωμί, ζυμαρικά, ρύζι, ελαιόλαδο, φρούτα (συγκεκριμένα μήλα) και εποχιακά λαχανικά όπως λάχανο, μαρούλι, καρότο, ντομάτα και κρεμμύδι. Επιπλέον, παρείχε καθημερινή μερίδα κίτρινου τυριού με χαμηλά λιπαρά και γάλα, μαζί με όσπρια σε ένα γεύμα. Κάθε εβδομάδα, οι ασθενείς απολάμβαναν επίσης αυγά σε τρία γεύματα, κοτόπουλο σε δύο γεύματα, ψάρι σε τρία γεύματα και κόκκινο κρέας (είτε χοιρινό είτε βοδινό) σε ένα γεύμα. Όλα τα διατροφικά παρασκευάσματα τηρούν τα πρότυπα ποιότητας HACCP για την προετοιμασία, την παρασκευή, τη συσκευασία και τη διανομή τους. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η παρακολούθηση μιας μεσογειακής διατροφής για παρόμοια διάρκεια βελτιώνει σημαντικά τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (Estruch et al. 2006, Lairon 2007, Vincent-Baudry et al. 2005). Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος από όλους τους συμμετέχοντες πριν και μετά την τρίμηνη παρέμβαση προκειμένου να μετρηθούν τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών ενζύμων του αίματος καταλάση, αναγωγή της γλουταθειόνης και υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, καθώς επίσης προσμετρήθηκε και ο δείκτης καταστροφής πρωτεϊνών, τα πρωτεϊνικά καρβονύλια στο πλάσμα.

Συλλογή και χειρισμός αίματος

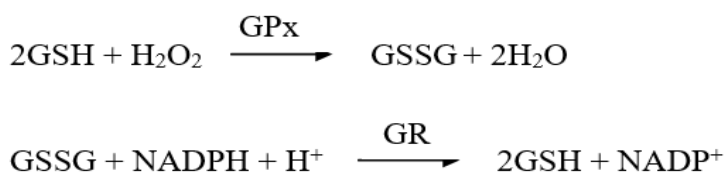
Πριν από την έναρξη της παρέμβασης, η οποία αφορούσε την παροχή γευμάτων, συλλέχθηκαν δείγματα αίματος για ανάλυση. Αυτό έγινε την Ημέρα 1, πριν από την παροχή των γευμάτων, και ξανά την Ημέρα 90, αμέσως μετά το τέλος της παροχής γευμάτων. Το αίμα συλλέχθηκε χρησιμοποιώντας φιαλίδια που περιείχαν αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ (EDTA) ως αντιπηκτικό. Για να διαχωριστεί το πλάσμα από το ερυθροκυτταρικό αιμόλυμα, το αίμα που συλλέχθηκε φυγοκεντρήθηκε στα 1370 g για 10 λεπτά σε θερμοκρασία 4°C. Το προκύπτον υπερκείμενο πλάσμα αποθηκεύτηκε στη συνέχεια σε πλαστικά φιαλίδια σε θερμοκρασία -80°C, όπου και χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της ολικής πρωτεΐνης των δειγμάτων μέσω της μεθόδου Bradford καθώς και των πρωτεϊνικών καρβονυλίων. Απιονισμένο νερό προστέθηκε στα καθιζάνοντα ερυθροκύτταρα σε αναλογία 1:1 (v/v) και το μίγμα φυγοκεντρήθηκε στα 4000 g για 15 λεπτά στους 4°C. Το υπερκείμενο που προέκυψε συλλέχθηκε και διατηρήθηκε σε πλαστικά φιαλίδια σε θερμοκρασία -80°C. Αυτό το υπερκείμενο υγρό αναφέρεται ως ερυθροκυτταρικό αιμόλυμα (red blood cell lysate, RBCL) και χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της δραστηριότητας των προαναφερθέντων ενζύμων. Τα πρωτόκολλα μέτρησης για αυτούς τους βιοδείκτες περιγράφονται λεπτομερώς παρακάτω.

Φασματοφωτομετρικός προσδιορισμός της δραστηριότητας των αντιοξειδωτικών ενζύμων στα ερυθροκύτταρα (ερυθροκυτταρικό αιμόλυμα) και των πρωτεϊνικών καρβονυλίων στο πλάσμα

1. Φασματοφωτομετρικός προσδιορισμός της δραστηριότητας της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GPx) στο ερυθροκυτταρικό αιμόλυμα.

Αρχή της μεθόδου

Ο προσδιορισμός της δραστηριότητας της GPx βασίζεται στην παρακολούθηση της οξείδωσης του NADPH. Πιο συγκεκριμένα, η οξειδωμένη μορφή της γλουταθειόνης (GSSG) που παράγεται κατά την αναγωγή ενός οργανικού υδροϋπεροξειδίου από την GPx μειώνεται άμεσα και συνεχώς από περίσσεια του ενζύμου αναγωγάση της γλουταθειόνης παρέχοντας την ανηγμένη μορφή της γλουταθειόνης (GSH). Η ταυτόχρονη οξείδωση του NADPH σε NADP⁺ παρακολουθείται φασματοφωτομετρικά στα 340 nm. Η διαδικασία ξεκινά με τη μετατροπή της αιμοσφαιρίνης σε κυανομεθαιμοσφαιρίνη πριν από τον προσδιορισμό με την επεξεργασία του προϊόντος λύσης ερυθρών αιμοσφαιρίων με 1,2 φορές περίσσεια εξακυανοφερρικού (III) και 12 φορές περίσσεια κυανίου έναντι της συγκέντρωσης αίμης. Αυτό το βήμα συνιστάται καθώς ακόμη και ίχνη μεθαιμοσφαιρίνης θα παρεμποδίζουν τον ορθό τον προσδιορισμό της δραστηριότητας του GPx. Οι αντιδράσεις στις οποίες βασίζεται το παρόν πρωτόκολλο προσδιορισμού της δραστηριότητας της GPx φαίνονται παρακάτω.



Αντιδραστήρια

- Ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών (Phosphate buffer) 100 mM (pH=7)

(KH_2PO_4) MW: 136 g/mol

(K_2HPO_4) MW: 174 g/mol

Για την παρασκευή 500 ml ρυθμιστικού διαλύματος φωσφορικών, απαιτούνται 250 ml KH_2PO_4 και 250 ml K_2HPO_4 . Για το KH_2PO_4 ζυγίστηκαν 6,8 g και διαλύθηκαν σε 250 ml dH_2O . Για το K_2HPO_4 ζυγίστηκαν 8,7 g και διαλύθηκαν σε 250 ml dH_2O . Σε ποτήρι ζέσεως που πραγματοποιείται η ανάμειξη των διαλυμάτων, προστέθηκαν 186 mg δινάτριου EDTA (η συγκέντρωση EDTA είναι 1 mM). Εάν απαιτείται, το pH ρυθμίζεται στην τιμή 7 με προσθήκη NaOH ή HCl 1 N.

- Ανηγμένη Γλουταθειόνη (GSH) ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$) MW: 307,3 g/mol

Για την παρασκευή ενός διαλύματος 10 mM διαλύθηκαν 31 mg GSH σε 10 ml dH_2O . Η ετοιμασία του πρέπει να πραγματοποιηθεί την ημέρα των μετρήσεων.

- NADPH ($\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_{17}\text{P}_3$) MW: 744,41 g/mol

Για την παρασκευή ενός διαλύματος NADPH 1,5 mM σε διάλυμα NaHCO_3 0,1%, διαλύθηκαν 11,2 mg NADPH και 10 mg NaHCO_3 σε 10 ml dH_2O . Η ετοιμασία του πρέπει να πραγματοποιηθεί την ημέρα των μετρήσεων.

- Αναγωγή της γλουταθειόνης (GR)

Για την παρασκευή ενός διαλύματος GR 2,4 U/ml απαιτείται αραίωση 10 μl του εμπορικού αποθέματος (500 U, 5 mg/ml, 120 U/mg πρωτεΐνης) σε 4990 μl φωσφορικού ρυθμιστικού διαλύματος.

- tert-βουτύλο υδροϋπεροξειδίο (t-BuOOH)

Για την παρασκευή ενός διαλύματος t-BuOOH 12 mM, απαιτείται αραίωση 5 μl διαλύματος του εμπορικού αποθέματος t-BuOOH (συγκέντρωση μητρικού διαλύματος: 6M) σε 2495 μl dH_2O .

Πειραματική διαδικασία

Σε πλαστικά σωληνάρια τοποθετούνται τα παρακάτω αντιδραστήρια και ακολουθεί επώαση για 10 λεπτά:

Αντιδραστήριο	Όγκος (μl)
Ρυθμιστικό διάλυμα	500
Ερυθρ. αιμόλυμα αραιωμένο 1/100 σε dH_2O	100
GR	100
GSH	100

1. Προσθήκη του μείγματος σε μία κυψελίδα.
2. Στη συνέχεια προστίθενται 100 μl διαλύματος NADPH και ακολουθεί επώαση για 3 λεπτά σε RT (αυτή είναι η ανεξάρτητη από το υδροϋπεροξειδίου κατανάλωση του NADPH).
3. Η εξαρτώμενη από το υδροϋπεροξειδίου αντίδραση ξεκινά με την προσθήκη 100 μl προθερμασμένου t-BuOOH και η μείωση της απορρόφησης στα 340 nm παρακολουθείται για 3 λεπτά.

Υπολογισμοί

Δραστικότητα της GPx (U/g αιμοσφαιρίνης) = $0,868 \times \Delta_{\text{abs NADPH}_{2.5\text{min}}} / 10 \times 10 \times 100 \times 2$ / ολική πρωτεΐνη

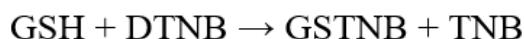
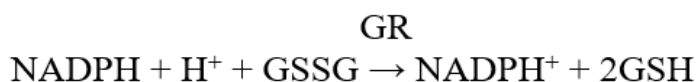
Διαιρούμε με 10, που είναι η συγκέντρωση της GSH (10 mM), πολλαπλασιάζουμε με 10 για να ληφθεί υπόψη ο συντελεστής αραίωσης του δείγματος στην αντίδραση (1000 μl/100 μl), πολλαπλασιάζουμε με 100 για να ληφθεί υπόψη η 1/100 αραίωση του δείγματος, πολλαπλασιάζουμε με 2 για να ληφθεί υπόψη η πρώτη αραίωση που έγινε με dH₂O (1:1) κατά τη λύση των ερυθροκυττάρων. Στη συνέχεια, διαιρείται με τη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (mg/ml).

U = μmol/min

2. Φασματοφωτομετρικός προσδιορισμός της δραστικότητας της αναγωγάσης της γλουταθειόνης (GR) στο ερυθροκυτταρικό αιμόλυμα.

Αρχή της μεθόδου

Η δοκιμασία για τον προσδιορισμό της δραστικότητας της GR βασίζεται στην οξείδωση της GSH από το 5,5'-διθειοδισ (2-νιτροβενζοϊκό οξύ) (DTNB) σύμφωνα με τις ακόλουθες αντιδράσεις.



Η GR καταλύει την παραγωγή της GSH μέσω αναγωγής της GSSG. Στη συνέχεια, η GSH αντιδρά με το DTNB και δημιουργεί TNB, το οποίο έχει μέγιστη απορρόφηση στα 412 nm. Η ενζυμική δραστηριότητα της GR αξιολογείται με παρακολούθηση της μεταβολής στην απορρόφηση στα 412 nm για 1 λεπτό.

Αντιδραστήρια

- Ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών (Phosphate buffer) 200 mM, 1 mM EDTA (pH=7,5)

K₂HPO₄ MW: 136 g/mol

KH₂PO₄ MW: 174 g/mol

Άνυδρο EDTA (C₁₀H₁₆N₂O₈) MW: 292,24 g/mol ή διένυδρο άλας δινάτριου EDTA (C₁₀H₁₄N₂Na₂O₈*2H₂O) MW: 372,24 g/mol

Για την παρασκευή 500 ml ρυθμιστικού διαλύματος φωσφορικών, απαιτούνται 250 ml KH_2PO_4 και 250 ml K_2HPO_4 . Για το KH_2PO_4 ζυγίστηκαν 13,6 g και διαλύθηκαν σε 250 ml dH_2O . Για το K_2HPO_4 ζυγίστηκαν 17,4 g και διαλύθηκαν σε 250 ml dH_2O . Σε ποτήρι ζέσεως αναμίχθηκαν τα διαλύματα και έπειτα προστέθηκαν 146 mg δινάτριου EDTA άνυδρου ή 186 mg δινάτριου EDTA ένυδρου. Εάν απαιτείται, το pH ρυθμίζεται στην τιμή 7,8 με προσθήκη NaOH ή HCl 1 N.

- DTNB [$\text{SC}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{H}]_2$ MW: 396,35 g/mol, 3 mM σε ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών 10 mM.

Για την παρασκευή 10 ml από 3 mM DTNB διαλύθηκαν 11,9 mg DTNB σε 10 ml ρυθμιστικού φωσφορικού διαλύματος. Το DTNB είναι ένα φωτοευαίσθητο διάλυμα. Η ετοιμασία του πρέπει να πραγματοποιηθεί την ημέρα των μετρήσεων.

- β -NADPH ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{Na}_4\text{O}_{17}\text{P}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) MW: 833,35 g/mol, 2mM

Για την παρασκευή 1 ml από το β -NADPH 2 mM, διαλύθηκαν 1,49 mg σε 1 ml ρυθμιστικού φωσφορικού διαλύματος. Η ετοιμασία του πρέπει να πραγματοποιηθεί την ημέρα των μετρήσεων.

- GSSG ($\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}_2$) MW: 612,6 g/mol, 20 mM

Για την παρασκευή 1 ml GSSG 20 mM, διαλύθηκαν 50 mg GSSG σε ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών. Η ετοιμασία του πρέπει να πραγματοποιηθεί την ημέρα των μετρήσεων.

- Αναγωγή γλουταθειόνης (GR)

Για την παρασκευή διαλύματος 1 U/ml αραιώθηκαν 5 μl (5 μl ίσα με 31,9 U/ml) του αρχικού διαλύματος (stock solution 500 U/280 μl) σε 154,4 μl dH_2O .

Πειραματική διαδικασία

Σε πλαστικά σωληνάρια τοποθετούνται τα ακόλουθα ανιδραστήρια σύμφωνα με τον πίνακα και ακολουθεί ανάδυσή.

Αντιδραστήριο	Δείγμα ελέγχου (Όγκος σε μl)	Δείγμα μελέτης (Όγκος σε μl)
Ρυθμιστικό διάλυμα	700	700
DTNB	250	250
β -NADPH	50	50

1. Το περιεχόμενο των σωληναρίων με το δείγμα ελέγχου μεταφέρθηκε σε πλαστική κυψελίδα, προστέθηκαν 50 μl GSSG και 25 μl GR και καταγράφηκε η μεταβολή της απορρόφησης στα 412 nm για 1 λεπτό.
2. Το περιεχόμενο των σωληναρίων με το δείγμα ελέγχου μεταφέρθηκε σε πλαστική κυψελίδα, προστέθηκαν 50 μl GSSG και 25 μl ερυθροκυτταρικού αιμολύματος αραιωμένου 1/100 και καταγράφηκε η μεταβολή της απορρόφησης στα 412 nm για 1 λεπτό.

Υπολογισμοί

Δραστικότητα GR (U/gHb) = $[\Delta\text{abs}(\text{δείγμα}) \times 0,026 / \Delta\text{abs}(\text{control}) \times 38 \times 100 \times 2] / \text{Hb (g/l)}$

Δabs =αλλαγή απορρόφησης σε 1 λεπτό

38: Ο συντελεστής αραιώσης του δείγματος στην κυψελίδα (950 μl/25 μl δείγμα),

2: Η αραιώση του δείγματος κατά τη λύση των ερυθρών αιμοσφαιρίων

100: Η 1/100 αραιώση του ερυθροκυτταρικού αιμολύματος στην αντίδραση

0,026 U/ml: Η τελική δραστικότητα της GR (προτύπου) στην κυψελίδα

Η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (Hb) σε RBCL προσδιορίστηκε φασματοφωτομετρικά σε g/l χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμο kit.

3. Προσδιορισμός ολικής ποσότητας πρωτεΐνης μέσω του αντιδραστηρίου Bradford.

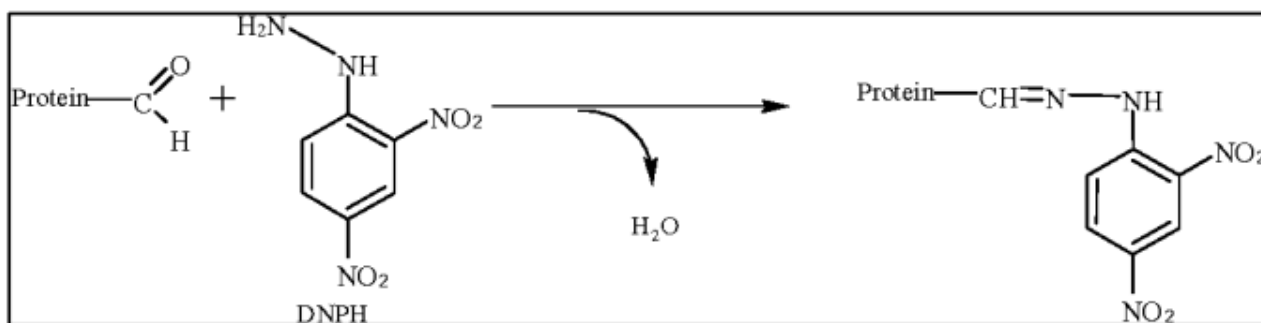
Ο προσδιορισμός συνολικής ποσότητας πρωτεΐνης των δειγμάτων έγινε μέσω της πρότυπης καμπύλης της πρωτεΐνης αλβουμίνης, μέσω του αντιδραστηρίου Bradford. Η μέθοδος βασίζεται στην αλληλεπίδραση της χρωστικής Coomassie Brilliant Blue G-250 του αντιδραστηρίου με τα αμινοξέα των πρωτεϊνών, οδηγώντας στο σχηματισμό χρωμογόνου προϊόντος με μπλε χρώμα το οποίο έχει οπτική απορρόφηση στα 595 nm (Bradford M.M 1976). Για το σκοπό αυτό: σε 20μL δείγματος προστίθεται 1 ml αντιδραστηρίου Bradford (Blank: αντί για 20μL δείγμα, προσθέτω 20μL buffer ομογενοποίησης), ακολουθεί ανάδευση, επώαση στο σκοτάδι για 15 min και μέτρηση οπτικής απορρόφησης στα 595nm με γυάλινη κυψελίδα.

Υπολογισμοί: Η ποσότητα της ολικής πρωτεΐνης, υπολογίζεται σύμφωνα με τους συντελεστές που προκύπτουν κάθε φορά, από την εξίσωση της πρότυπης καμπύλης αλβουμίνης σε mg/ml.

4. Προσδιορισμός της συγκέντρωσης των πρωτεϊνικών καρβονυλίων (CARBs) στο πλάσμα.

Αρχή της μεθόδου

Τα πρωτεϊνικά καρβονύλια είναι ένας αξιόπιστος δείκτης της οξείδωσης των πρωτεϊνών και χρησιμοποιείται ευρέως λόγω της σταθερότητας αυτών των μορίων. Οι καρβονυλικές ομάδες (αλδεϋδες και κετόνες) που αποτελούνται από ένα άτομο άνθρακα σε διπλό δεσμό με ένα άτομο οξυγόνου C = O, ως συνήθως αποτελούν μέρος σε άλλες μεγαλύτερες λειτουργικές ομάδες. Παράγονται κυρίως στις προσθετικές ομάδες της προλίνης (pro), της αργινίνης (arg), της λυσίνης (lys) και της θρεονίνης (thr). Ο σχηματισμός των καρβονυλίων (Σχήμα 3) συνήθως ανιχνεύεται με την αντίδρασή τους με το DNPH (2,4-δίνιτριφαινυλδραζίνη) προς σχηματισμό του 2,4-δίνιτροφαινυλδραζονίου (2,4-DNPH). Ο προσδιορισμός των καρβονυλίων βασίστηκε στη μέθοδο Patsoukis et. al., (2004).



Σχήμα 3: Σύνδεση πρωτεΐνης με την DNPH και σχηματισμός του 2,4-DNPH.

Αντιδραστήρια

- **Διάλυμα HCl 2.5 N.** HCl: MB 36.46; stock 37% (10.1 N)

Για την παρασκευή 100 mL διαλύματος 2.5 N HCl, απαιτείται προσθήκη 24.6mL του 37% HCl (ίσο με 10.1 N HCl) σε ≈ 70 mL απεσταγμένου νερού, μέχρι τελικού όγκου 100 mL με αποσταγμένο νερό. Κατά την παρασκευή του διαλύματος του 2,5 N HCl χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή επειδή το διάλυμα του 37 % είναι πολύ καυστικό. Πάντα η παρασκευή γίνεται κάτω από τον απαγωγό με γάντια.

- **DNPH 14 mM.** (MB: 198.1)

Για την παρασκευή 100 mL 14 mM DNPH, απαιτείται διάλυση 0.2833 g DNPH σε 100 mL 2.5 N HCl. Το διάλυμα αυτό παρασκευάζεται πάντα την ημέρα του πειράματος. Όταν ετοιμαστεί, καλύπτεται με αλουμινόχαρτο, λόγω φωτοευαισθησίας. Απαιτούνται 0.5 mL για κάθε δείγμα. Χρειάζεται ένα τυφλό για κάθε δείγμα.

- **Ουρία 5 M (pH 2.3).** (MB: 60.06)

Για την παρασκευή 100 mL 5 M ουρίας (pH 2.3, ρύθμιση με 2N HCl), διαλύονται 30 g ουρίας σε ≈ 70 mL αποσταγμένου νερού και ρυθμίζεται σε τελικό όγκο 100 mL με αποσταγμένο νερό.

Πειραματική διαδικασία

1. Σε 50 μL ομογενοποιημένου ιστού προστίθενται 50 μL 20% TCA (κατακρημνιση πρωτεΐνων πλάσματος) σε eppendorfs. Ακολουθεί ανάδευση στο vortex (κάθε δείγμα έχει το τυφλό του). Το τυφλό ΔΕΝ περιέχει τα 0.5 mL DNPH, τα οποία αντικαθίστανται με 0.5 mL HCL 2.5 N.
2. Στη συνέχεια, γίνεται επώαση στον πάγο για 15 λεπτά, φυγοκέντρωση στα 15000 g για 5 λεπτά στους 4oC και απόρριψη υπερκείμενου. Στο ίζημα που προκύπτει προστίθενται 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 (κάθε δείγμα έχει το δικό του τυφλό), ακολουθεί διαλυτοποίηση του ιζήματος, αναδευση και επώαση στο σκοτάδι σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα με ενδιάμεση ανάδευση στο vortex/15'.
3. Μετά την πάροδο της μίας ώρας, φυγοκέντρωση στα 15.000 g για 5 λεπτά στους 4oC.
4. Απομάκρυνση του υπερκείμενου και προσθήκη 1 mL από το 10% TCA, ανάδευση (διαλυτοποίηση του ιζήματος αν χρειάζεται) και φυγοκέντρωση στα 15.000 g για 5' στους 4oC.

5. Απορρίψη εκ νέου του υπερκειμένου και προσθήκη 0.5 mL αιθανόλης και 0.5 mL οξικού αιθυλεστέρα (αναλογία μίγματος, 1:1 v/v), vortex και φυγοκέντρωση στα 15.000 g για 5' στους 4oC. Αυτή τη διαδικασία επαναλαμβάνεται άλλες δύο (2) φορές με ακόλουθη απομάκρυνση του υπερκειμένου.
6. Τέλος, προστίθενται 1 mL 5 M ουρία (pH 2.3), με επακόλουθη ανάδευση και επώαση στους 37oC για 15'. Η ουρία προκαλεί μετουσίωση των πρωτεϊνών (διασπώντας τους ομοιοπολικούς δεσμούς) αυξάνοντας έτσι τη διαλυτότητά τους.
7. Φυγοκέντρωση στα 15000 g για 3' στους 4oC και μέτρηση της απορρόφησης στα 375 nm.

Υπολογισμοί

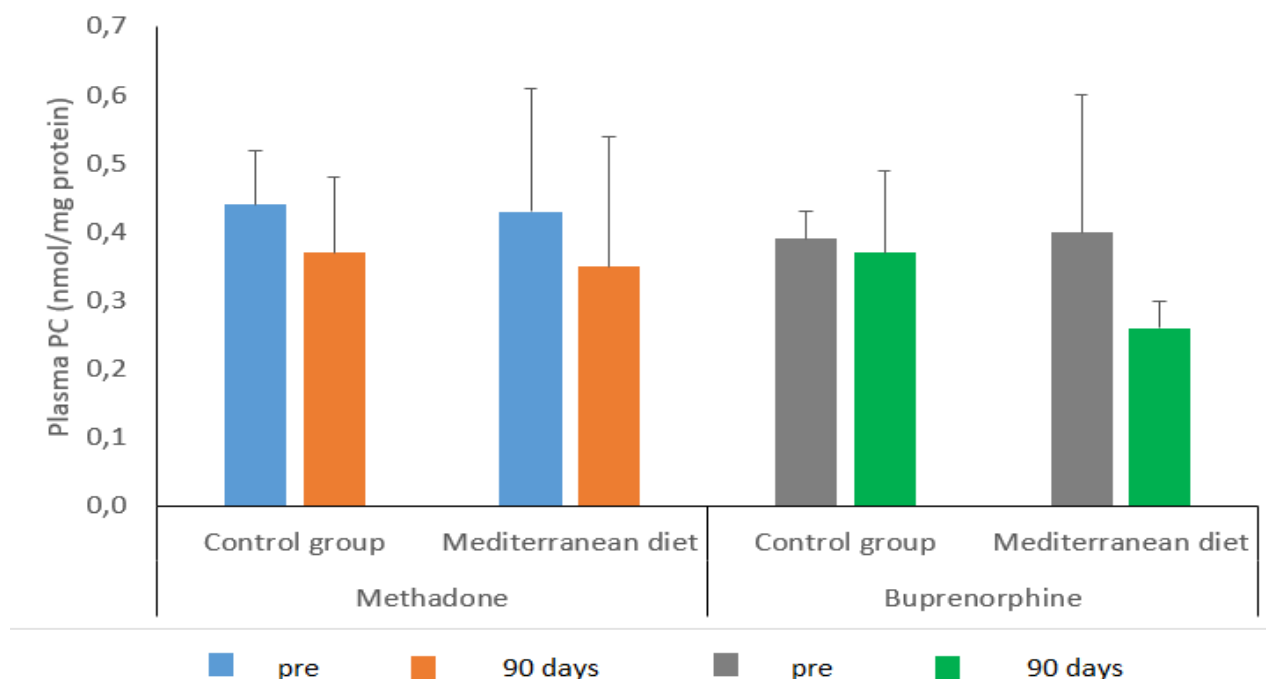
Συγκέντρωση πρωτεϊνικών καρβονυλίων (nmol/mg total prot.)= Αδείγματος Ατυφλού/0.022×1000/50 x 4 x 2/Συγκ. πρωτεΐνης (mg/mL). 22 mM x cm-1: συντελεστής μοριακής απόσβεσης του DNPH, 1000/50: συντελεστής αραίωσης (1000 μ L στην κυψελίδα/50 μ L δείγματος). 4:αραίωση ομογενοποίησης, 2:2 φορές αραίωση κατά τη μέτρηση.

Στατιστική Ανάλυση

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε μέσω της ανάλυσης διακύμανσης τριών παραγόντων με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (3-way ANOVA, repeated measures). Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση (Mean $\pm$ SD). Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0,05$. Για όλες τις στατιστικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα IBM SPSS Statistics, version 20.0.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

I. Πρωτεϊνικά καρβονύλια (CARBs).



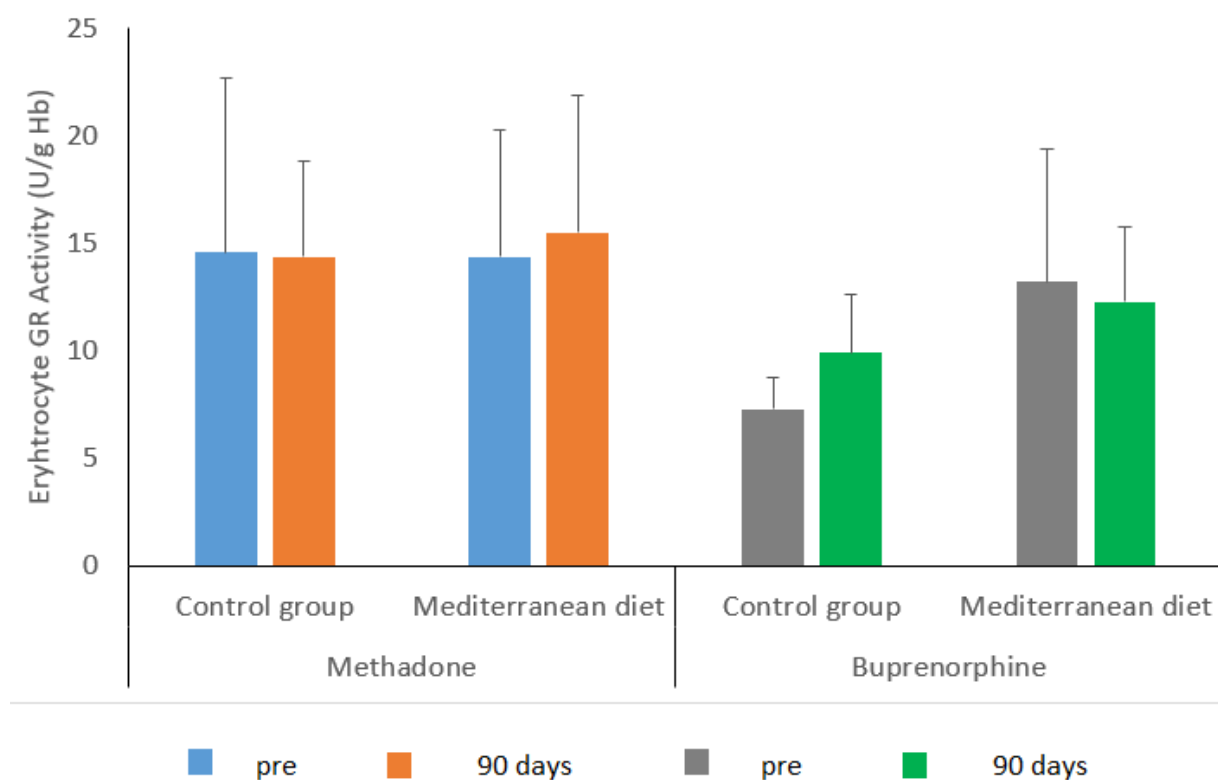
Διάγραμμα 1: Αποτελέσματα της επίδρασης της χορήγησης γευμάτων με βάση τις αρχές της ΜΔ στη συγκέντρωση των πρωτεϊνικών καρβονυλίων (CARBs) του πλάσματος.

Στο παραπάνω διάγραμμα απεικονίζονται:

- Η ομάδα των ασθενών υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή με ΜΕΘΑΔΟΝΗ. Η ομάδα αυτή χωρίζεται σε δύο επιπλέον κατηγορίες, στην ομάδα ελέγχου (control group) όπου οι ασθενείς λάμβαναν μεθαδόνη ως θεραπεία υποκατάστασης χωρίς παράλληλα να έχουν καταναλώσει γεύματα με βάση τις αρχές της ΜΔ και στην πειραματική ομάδα (Mediterranean diet group) όπου οι ασθενείς λάμβαναν μεθαδόνη ως θεραπεία υποκατάστασης και κατανάλωσαν γεύματα με βάση τις αρχές της ΜΔ. Οι **μπλε** στήλες υποδηλώνουν τους ασθενείς και των δυο υποομάδων πριν (pre) την έναρξη του πειράματος, ενώ με **πορτοκαλί** χρώμα διακρίνονται οι στήλες των ασθενών των δυο υποομάδων στο τέλος της πειραματικής διαδικασίας (90d).
- Η ομάδα των ασθενών υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή με ΒΟΥΠΡΕΝΟΡΦΙΝΗ. Η ομάδα αυτή χωρίζεται σε δύο επιπλέον κατηγορίες, στην ομάδα ελέγχου (control group) όπου οι ασθενείς λάμβαναν βουπρενορφίνη ως θεραπεία υποκατάστασης χωρίς παράλληλα να έχουν καταναλώσει γεύματα με βάση τις αρχές της ΜΔ και στην πειραματική ομάδα (Mediterranean diet group) όπου οι ασθενείς λάμβαναν βουπρενορφίνη ως θεραπεία υποκατάστασης και κατανάλωσαν γεύματα με βάση τις αρχές της ΜΔ. Οι **γκρι** στήλες υποδηλώνουν τους ασθενείς και των δυο υποομάδων πριν (pre) την έναρξη του πειράματος, ενώ με **πράσινο** χρώμα διακρίνονται οι στήλες των ασθενών των δυο υποομάδων στο τέλος της πειραματικής διαδικασίας (90d).

Συμπερασματικά: Βρέθηκε κύρια επίδραση του χρόνου χωρίς ωστόσο να βρεθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις ζευγαρωτές συγκρίσεις. Με βάση αυτά τα δεδομένα, φαίνεται ότι τα πρωτεϊνικά καρβονύλια μειώνονται στην ομάδα της Μεσογειακής Διατροφής, τόσο στους ασθενείς υπό μεθαδόνη όσο και σε εκείνους υπό βουπρενορφίνη.

II. Αναγωγή της γλουταθειόνης (GR).



Διάγραμμα 2: Αποτελέσματα της επίδρασης της χορήγησης γευμάτων με βάση τις αρχές της ΜΔ στη δραστικότητα της αναγωγής της γλουταθειόνης (GR) των ερυθροκυττάρων.

Στο παραπάνω διάγραμμα απεικονίζονται:

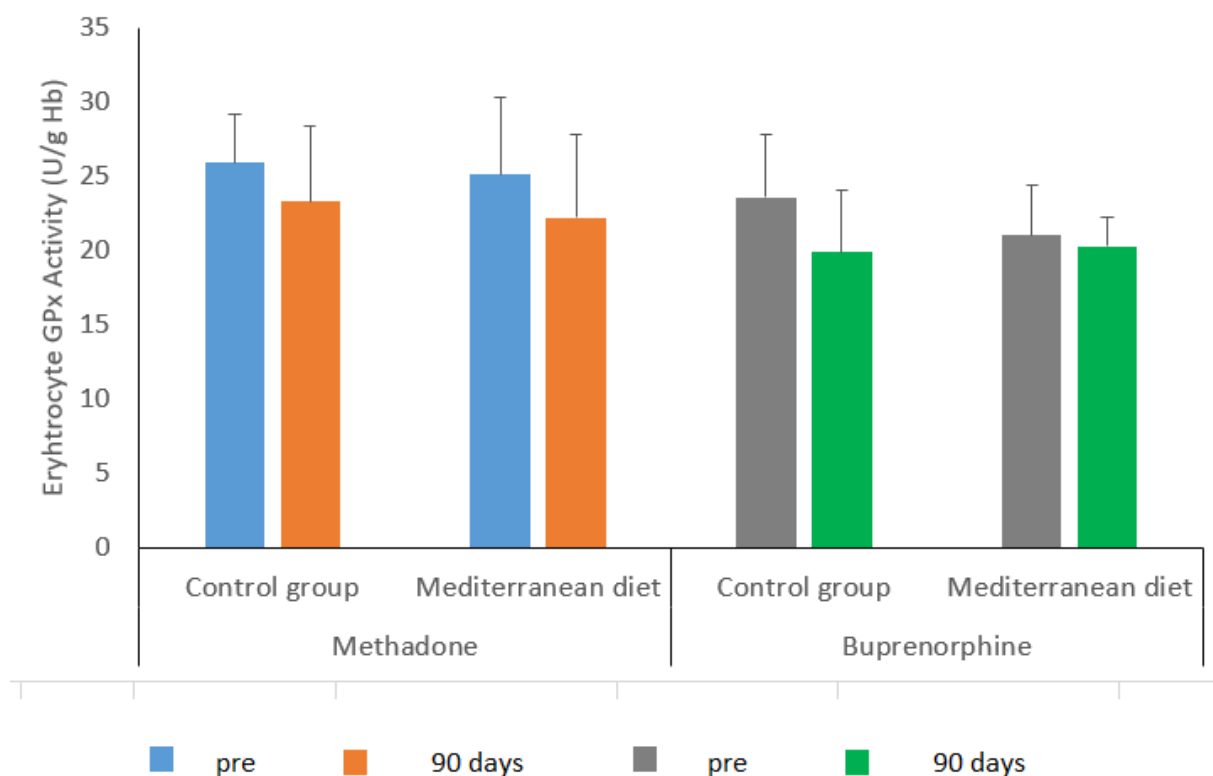
- Η ομάδα των ασθενών υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή με ΜΕΘΑΔΟΝΗ. Η ομάδα αυτή χωρίζεται σε δύο επιπλέον κατηγορίες, στην ομάδα ελέγχου (control group) όπου οι ασθενείς λάμβαναν μεθαδόνη ως θεραπεία υποκατάστασης χωρίς παράλληλα να έχουν καταναλώσει γεύματα με βάση τις αρχές της ΜΔ και στην πειραματική ομάδα (Mediterranean diet group) όπου οι ασθενείς λάμβαναν μεθαδόνη ως θεραπεία υποκατάστασης και κατανάλωσαν γεύματα με βάση τις αρχές της ΜΔ. Οι μπλε στήλες υποδηλώνουν τους ασθενείς και των δυο υποομάδων πριν (pre) την έναρξη του πειράματος, ενώ

με **πορτοκαλί** χρώμα διακρίνονται οι στήλες των ασθενών των δυο υποομάδων στο τέλος της πειραματικής διαδικασίας (90d).

- Η ομάδα των ασθενών υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή με **ΒΟΥΠΡΕΝΟΡΦΙΝΗ**. Η ομάδα αυτή χωρίζεται σε δύο επιπλέον κατηγορίες, στην ομάδα ελέγχου (control group) όπου οι ασθενείς λάμβαναν βουπρενορφίνη ως θεραπεία υποκατάστασης χωρίς παράλληλα να έχουν καταναλώσει γεύματα με βάση τις αρχές της ΜΔ και στην πειραματική ομάδα (Mediterranean diet group) όπου οι ασθενείς λάμβαναν βουπρενορφίνη ως θεραπεία υποκατάστασης και κατανάλωσαν γεύματα με βάση τις αρχές της ΜΔ. Οι **γκρι** στήλες υποδηλώνουν τους ασθενείς και των δυο υποομάδων πριν (pre) την έναρξη του πειράματος, ενώ με **πράσινο** χρώμα διακρίνονται οι στήλες των ασθενών των δυο υποομάδων στο τέλος της πειραματικής διαδικασίας (90d).

Συμπερασματικά: Από τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων *δεν βρέθηκε καμία* στατιστικά σημαντική επίδραση της ΜΔ στην δραστικότητα του ενζύμου GR.

III. Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx).



Διάγραμμα 3: Αποτελέσματα της επίδρασης της χορήγησης γευμάτων με βάση τις αρχές της ΜΔ στη δραστικότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GPx) των ερυθροκυττάρων.

Στο παραπάνω διάγραμμα απεικονίζονται:

- Η ομάδα των ασθενών υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή με ΜΕΘΑΔΟΝΗ. Η ομάδα αυτή χωρίζεται σε δύο επιπλέον κατηγορίες, στην ομάδα ελέγχου (control group) όπου οι ασθενείς λάμβαναν μεθαδόνη ως θεραπεία υποκατάστασης χωρίς παράλληλα να έχουν καταναλώσει γεύματα με βάση τις αρχές της ΜΔ και στην πειραματική ομάδα (Mediterranean diet group) όπου οι ασθενείς λάμβαναν μεθαδόνη ως θεραπεία υποκατάστασης και κατανάλωσαν γεύματα με βάση τις αρχές της ΜΔ. Οι **μπλε** στήλες υποδηλώνουν τους ασθενείς και των δυο υποομάδων πριν (pre) την έναρξη του πειράματος, ενώ με **πορτοκαλί** χρώμα διακρίνονται οι στήλες των ασθενών των δυο υποομάδων στο τέλος της πειραματικής διαδικασίας (90d).
- Η ομάδα των ασθενών υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή με ΒΟΥΠΡΕΝΟΡΦΙΝΗ. Η ομάδα αυτή χωρίζεται σε δύο επιπλέον κατηγορίες, στην ομάδα ελέγχου (control group) όπου οι ασθενείς λάμβαναν βουπρενορφίνη ως θεραπεία υποκατάστασης χωρίς παράλληλα να έχουν καταναλώσει γεύματα με βάση τις αρχές της ΜΔ και στην πειραματική ομάδα (Mediterranean diet group) όπου οι ασθενείς λάμβαναν βουπρενορφίνη ως θεραπεία υποκατάστασης και κατανάλωσαν γεύματα με βάση τις αρχές της ΜΔ. Οι **γκρι** στήλες υποδηλώνουν τους ασθενείς και των δυο υποομάδων πριν (pre) την έναρξη του πειράματος, ενώ με **πράσινο** χρώμα διακρίνονται οι στήλες των ασθενών των δυο υποομάδων στο τέλος της πειραματικής διαδικασίας (90d).

Συμπερασματικά: Από τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική επίδραση της ΜΔ στην δραστηριότητα του ενζύμου GPx.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η διαταραχή της χρήσης οπιοειδών (opioid use disorder, OUD) έχει αναδειχθεί ως σοβαρή ανησυχία για τη δημόσια υγεία, κλιμακούμενη σε διαστάσεις επιδημίας σε ορισμένες χώρες. Αυτή η περίπλοκη και διαρκής νευροβιολογική πάθηση συνδέεται εγγενώς με επαναλαμβανόμενες υποτροπές λήψης ουσιών. Η επιθυμία (craving), που χαρακτηρίζεται από μια ακατανίκητη επιθυμία ή καταναγκασμό να επιδοθεί κανείς στην κατανάλωση ουσιών, αποτελεί βασική πτυχή στο OUD και σε άλλες διαταραχές χρήσης ουσιών (Kakko J. et al. 2019). Η σωστή διατροφή και ένα καλά σχεδιασμένο διατροφικό πρόγραμμα είναι επιτακτική ανάγκη για την επίτευξη της μέγιστης σωματικής και ψυχικής ευεξίας. Αυτό γίνεται ακόμη πιο κρίσιμο κατά την ανάρρωση ατόμων που αντιμετωπίζουν OUDs (Suchismita R., et al. 2020). Διατροφικές παρεμβάσεις, ειδικά με αντιοξειδωτικά, έχουν πολύπλοκο αντίκτυπο στην οξειδοαναγωγική ισορροπία του σώματος, ειδικά σε ασθενείς που εξαρτώνται από οπιοειδή, καθώς η παρουσία οξειδωτικού στρες στο αίμα τους αποτελεί ένα θεμελιώδες βιοχημικό χαρακτηριστικό τους. Πρόσφατες έρευνες οδήγησαν στην εμφάνιση του προτύπου της εξατομικευμένης διατροφής, η οποία εστιάζει στην ενίσχυση της αντιοξειδωτικής άμυνας του οργανισμού μέσω διατροφικών συστατικών. Μελέτες έχουν δείξει ότι μια διατροφή πλούσια σε αντιοξειδωτικά, όπως η Μεσογειακή Διατροφή (ΜΔ), μπορεί να παρέχει στον οργανισμό προστατευτικά συστατικά έναντι ερεθισμάτων που διαταράσσουν την οξειδοαναγωγική του ισορροπία (Kakko J. et al. 2019). Επομένως, η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε για να διερευνήσει τις πιθανές θετικές επιδράσεις που μπορεί να έχει μια διατροφική παρέμβαση, πλούσια σε αντιοξειδωτικά, με βάση τις αρχές της ΜΔ στη βελτίωση της οξειδοαναγωγικής κατάστασης ασθενών εθισμένων στα οπιοειδή που υποβάλλονται σε θεραπεία αποκατάστασης με βουπρενορφίνη και μεθαδόνη. Για την επίτευξη αυτού του στόχου, μετρήθηκαν η δραστηριότητα αντιοξειδωτικών ενζύμων του αίματος, που αποτελούν τους βασικούς αμυντικούς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς στο σώμα, δηλαδή η αναγωγή της γλουταθειόνης (GR), η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx), καθώς και η συγκέντρωση των πρωτεϊνικών καρβονυλίων (CARBs) ως δείκτη οξείδωσης πρωτεϊνών στο πλάσμα. Αξιολογώντας τα αποτελέσματα, παρατηρείται ότι η χορήγηση γευμάτων με βάση τις αρχές της ΜΔ μείωσε τη συγκέντρωση των πρωτεϊνικών καρβονυλίων στην ομάδα της ΜΔ, τόσο στους ασθενείς υπό μεθαδόνη όσο και σε εκείνους υπό βουπρενορφίνη σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου. Επιπλέον, φάνηκε ότι η ΜΔ_δεν είχε καμία στατιστικά σημαντική επίδραση στη δραστηριότητα των ενζύμων GPx & GR. Συμπερασματικά, εκ πρώτης η διατροφική παρέμβαση με βάση τις αρχές της ΜΔ φαίνεται να δρα ευεργετικά στους ασθενείς υπό βουπρενορφίνη και μεθαδόνη περιορίζοντας την οξείδωση των πρωτεϊνών.

Τα τελευταία χρόνια, η ΜΔ έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον των ερευνητών όσον αφορά τις αντιοξειδωτικές της ιδιότητες, που οφείλονται κυρίως στην παρουσία του ελαιολάδου και στη χαμηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων. Επιπλέον, η ΜΔ περιλαμβάνει μια πλούσια ποικιλία από πολυφαινόλες που βρίσκονται στα λαχανικά, τα φρούτα, τους ξηρούς καρπούς και τα όσπρια. Είναι ενδιαφέρον ότι όταν αυτές οι πολυφαινόλες διασπώνται από την εντερική μικροχλωρίδα, σχηματίζουν μεταβολίτες που παρουσιάζουν ακόμη ισχυρότερες αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Η ουρολιθίνη Α, για παράδειγμα, είναι ένας μεταβολίτης που παράγεται από τη μικροχλωρίδα του παχέος εντέρου μετά από κατανάλωση προϊόντων που περιέχουν ελλαγικό οξύ. Επιπλέον, η παρουσία ορισμένων διατροφικών συστατικών μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα των πολυφαινολών στη μείωση του οξειδωτικού στρες. Για παράδειγμα, η ταυτόχρονη χορήγηση καροτενοειδών και βιταμίνης Ε, διεγείρει την αντιοξειδωτική δράση της βιταμίνης C, η οποία με τη σειρά της μπορεί να επαναφέρει τη βιταμίνη Ε, όταν αυτή έχει οξειδωθεί. Η βιταμίνη Ε είναι γνωστή για τις ισχυρές αντιοξειδωτικές της ιδιότητες, προστατεύοντας κυρίως τα λιπίδια και σταθεροποιώντας τις κυτταρικές μεμβράνες από την οξειδωτική βλάβη. Ωστόσο, σε όλα αυτά είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη παράγοντες όπως η κατάλληλη δόση, ο χρόνος και η διάρκεια χορήγησης ενός αντιοξειδωτικού (Górska, P. et al. 2020). Συνεπώς, η ΜΔ που περιέχει πλήθος μορίων όπως σάκχαρα, οργανικά οξέα, πολυφαινόλες, και αλκαλοειδή, μπορεί να λειτουργήσει ευεργετικά στη διατήρηση της οξειδοαναγωγικής ομοιόστασης, στην πρόληψη του

οξειδωτικού στρες και στην επιτυχή έκβαση των θεραπειών αποκατάστασης ασθενών εθισμένων σε οπιοειδή (Idris, et al., 2018). Σε σύγκριση και με άλλες μελέτες φαίνεται ότι αυτή η υπόθεση επιβεβαιώνεται. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι η αποκατάσταση της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας αναστέλλει τη δράση οπιούχων όπως η μορφίνη. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αντιοξειδωτικών κατά τη διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης της εξάρτησης με οπιοειδή μπορεί να προσφέρει πρόσθετο όφελος αποκαθιστώντας την οξειδοαναγωγική ομοιοστάση των ασθενών (Pavlek et al., 2019).

Σε άλλη μελέτη, έχει βρεθεί ότι η ΜΔ αυξάνει τα επίπεδα της μη ενζυμικής αντιοξειδωτικής ικανότητας σε άτομα υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα ένα χρόνο μετά τη δίαιτα (Zamora-Ros, R., et al. 2013), ενώ οι Górska και συνεργάτες έδειξαν ότι η ΜΔ, ιδιαίτερα όταν είναι εμπλουτισμένη με παρθένο ελαιόλαδο, σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα αντιοξειδωτικής ικανότητας στο πλάσμα, καθώς και με αυξημένη ολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος (total antioxidant capacity, TAC). Το ελαιόλαδο ενδείκνυται ως ένα από τα κύρια συστατικά της μεσογειακής διατροφής υπεύθυνο για τις ευεργετικές του ιδιότητες. Είναι κυρίως πηγή ελαϊκού οξέος (70-80% των λιπαρών οξέων που βρίσκονται στο ελαιόλαδο), βιταμίνης E και πολυφαινολών. Κατανάλωση ελαιολάδου στην ποσότητα 25 ml ημερησίως μειώνει κατά 13% τις βλάβες του DNA που προκαλούνται από ROS (Górska, P. et al. 2020). Ομοίως, οι Razquin, C., et al. 2009 βρήκανε επίσης μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης VOO και της TAC του πλάσματος στις μελέτες τους, αποδίδοντας τα υψηλά ποσοστά της αντιοξειδωτικής ικανότητας της ΜΔ στην παρουσία μονοακόρεστων λιπαρών οξέων και πολυφαινολών του παρθένου ελαιολάδου, τα οποία διαθέτουν ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Ακόμη, ευρήματα της σχέσης μεταξύ της ΜΔ και των βιοδεικτών του οξειδωτικού στρες υποδεικνύουν θετικές συσχετίσεις με βιοδείκτες που αντικατοπτρίζουν αντιοξειδωτικούς αμυντικούς μηχανισμούς όπως η δραστηριότητα της SOD και της GPx, καθώς και ο λόγος GSH/GSSG στο αίμα. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η ΜΔ οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα TBARS και 8-oxo-dG [(8-hydroxy-2-deoxyguanosine) που είναι ένα οξειδωμένο παράγωγο της δεοξυγουανωσίνης και ένα από τα κύρια προϊόντα της οξείδωσης του DNA στα ούρα (Aleksandrova, K. et al. 2021). Τέλος, η συμβολή της ΜΔ στην ενίσχυση του αντιοξειδωτικού προφίλ των ατόμων φάνηκε και στη σύνθεση του μητρικού γάλακτος γυναικών που ακολούθησαν πιστά το διατροφικό πρότυπο της ΜΔ. Τα ευρήματα της μελέτης έδειξαν ότι οι μητέρες που ακολουθούσαν αυτή τη διατροφή είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα DPPH και ferric reducing/antioxidant power (FRAP) στο μητρικό γάλα τους, κάτι που επιβεβαιώθηκε και από τα αυξημένα επίπεδα DPPH και FRAP στα ούρα των βρεφών, ενώ επίσης το μητρικό γάλα περιείχε: α) διπλάσιες φαινολικές ενώσεις από τα κοινά βρεφικά παρασκευάσματα, β) αυξημένα επίπεδα συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας και γ) μειωμένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (Karbasi, S., et al. 2023).

Το μονοπάτι της μεσολυμβικής ντοπαμίνης (ML-DA), που βρίσκεται στον υποθάλαμο, την αμυγδαλή και τον ιππόκαμπο, παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της συμπεριφοράς σίτισης και στην επεξεργασία των συναισθημάτων, των ανταμοιβών και της γνώσης. Είναι ενδιαφέρον ότι ο εθισμός στα τρόφιμα έχει ομοιότητες με τον εθισμό στα ναρκωτικά, καθώς και οι δύο επηρεάζονται από την ίδια οδό ML-DA που επηρεάζει την ευαισθησία ενός ατόμου στον εθισμό. Ορισμένες επιλογές τροφίμων, όπως αυτές με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι, λιπαρά και ζάχαρη, μπορούν να προκαλέσουν εθιστική συμπεριφορά, ενεργοποιώντας την οδό ML-DA, προκαλώντας ευφορικά αποτελέσματα. Αυτό φάνηκε και από την έρευνα των Suchismita R. et al. 2020 που παρατηρήθηκε ότι τόσο τα ποντίκια όσο και οι άνθρωποι με ιστορικό εξάρτησης από οπιοειδή έδειξαν προτίμηση σε δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε αλάτι, υποδεικνύοντας την επίδραση της ενδογενούς σηματοδότησης οπιοειδών στην κατανάλωση αλατιού. Επιπλέον, τα οπιούχα διεγείρουν τα κέντρα του εγκεφάλου που ρυθμίζουν την όρεξη, αυξάνοντας ιδιαίτερα τη λαχτάρα για ζάχαρη (Morabia, A., et al. 1989). Τρόφιμα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη προκαλούν γρήγορες διακυμάνσεις στα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης και ορμονών στο αίμα, τα οποία φαρμακοκινητικά μοιάζουν με τις αλλαγές που παρατηρούνται στους νευροδιαβιβαστές μεταξύ ατόμων υπό την επήρεια οπιοειδών. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η κατανάλωση σακχαρώδους οδηγεί σε σταθερή αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης, σε αντίθεση με τη σταδιακή μείωση που συνήθως

παρατηρείται με τις φυσικές ανταμοιβές (Suchismita R. et al. 2020). Αυτά είναι μερικές από τις δυσκολίες που καλείται να καλύψει η ΜΔ, προσφέροντας στα εξαρτημένα άτομα μια κατευθυντήριο διατροφική πορεία που θα βοηθήσει στην επαναφορά της ομοιόστασης τόσο σωματικής όσο και ψυχικής αυτών των ατόμων με ελάχιστα επεμβατικό τρόπο.

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει έλλειψη ερευνητικών δεδομένων σχετικά με την οξειδοαναγωγική κατάσταση των ατόμων που υποβάλλονται σε φαρμακευτική υποκατάσταση για τον εθισμό. Σχετικές, μελέτες έχουν δείξει ότι αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν μειωμένη αντιοξειδωτική άμυνα και εκδηλώνουν οξειδωτικό στρες στην κυκλοφορία του αίματός τους (Leventelis et al., 2019; Arezoomandan et al., 2022). Ωστόσο, δεν έχουν διεξαχθεί έρευνες για τη διερεύνηση της επίδρασης της ΜΔ στην κατάσταση οξειδοαναγωγής τέτοιων ασθενών σε συνδυασμό με τη θεραπεία τους. Όπως διευκρινίστηκε προηγουμένως, ορισμένα αντιοξειδωτικά μπορεί να εμφανίζουν προ-οξειδωτική δράση σε συγκεκριμένους βιοδείκτες ενώ ασκούν αντιοξειδωτική δράση σε άλλα. Αυτό εν μέρη, φαίνεται και στην παρούσα μελέτη καθώς η ΜΔ δείχνει να έδρασε ευεργετικά στους ασθενείς υπό βουπρενορφίνη και μεθαδόνη μειώνοντας τη συγκέντρωση των CARBs, με τους ασθενείς, άρα, να είναι πιο προστατευμένοι μετά τη χορήγηση των γευμάτων που τους παρέχονται. Αντίθετα, τα επίπεδα της δραστηριότητας της GR και της GPx βρέθηκαν σχεδόν σταθερά, γεγονός που πιθανώς καταδεικνύει ότι η δράση της ΜΔ δεν παρείχε τόσο μεγάλη αντιοξειδωτική κάλυψη στους ασθενείς υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη.

Συνοπτικά, αυτή η μελέτη έχει τη δυνατότητα να συμβάλει στην υιοθέτηση νέων, μη φαρμακολογικών μεθόδων τόσο για την πρόληψη όσο και για τη θεραπεία του εθισμού στα οπιοειδή. Αυτές οι μέθοδοι θα μπορούσαν να βελτιώσουν σημαντικά την ευημερία και την υγεία όσων έχουν ανάγκη. Το κύριο ζήτημα που πρέπει να αντιμετωπιστεί είναι το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από τη χρήση ουσιών και τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά τη θεραπεία απεξάρτησης. Είναι ενδιαφέρον ότι η φύση έχει δώσει μερικές εκπληκτικές λύσεις, όπως φρούτα και λαχανικά πλούσια σε αντιοξειδωτικά, τα οποία σε συνδυασμό με ένα εγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο όπως αυτό της ΜΔ, προσφέρουν ελπίδα για εναλλακτικές θεραπείες με λιγότερες παρενέργειες και περισσότερο εύληπτες στο ευρύ κοινό αλλά και στους ασθενείς που ταλαιπωρούνται από εξαρτήσεις. Συμπερασματικά, με βάση τα συνολικά ευρήματα της μελέτης, διαπιστώθηκε ότι η διατροφική παρέμβαση βάση των αρχών της ΜΔ, έχει αντιοξειδωτική δράση, ανάλογα με τη συγκεκριμένη μέτρηση. Απώτερος στόχος της μελέτης είναι η ενσωμάτωση αυτής της διατροφικής παρέμβασης στο εβδομαδιαίο πρόγραμμα του OKANA, προκειμένου να βελτιωθεί η οξειδοαναγωγική κατάσταση των ασθενών και άλλοι βιοχημικοί και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες (όπως επιθυμία εκ νέου χρήσης οπιοειδών (craving), ποιότητα της ζωής, δυσκοιλιότητα, φλεγμονή). Η επιθυμία παίζει ζωτικό ρόλο στην υποτροπή των ασθενών στην κατάχρηση οπιοειδών, καθιστώντας την έναν κρίσιμο στόχο για θεραπευτική παρέμβαση προκειμένου να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής τους. Οι θεραπείες με αγωνιστές οπιοειδών, όπως η βουπρενορφίνη και η μεθαδόνη, έχουν αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματικές στη μείωση τόσο της λαχτάρας όσο και του κινδύνου υποτροπής. Επιπλέον, οι μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις όπως η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία και οι παρεμβάσεις που βασίζονται στην ενσυνειδητότητα έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα ως συμπληρωματικές ενέργειες στη θεραπεία με αγωνιστές οπιοειδών. Συνολικά, όλα αυτά, θα επιτρέψουν τον εντοπισμό και τη βελτιστοποίηση νέων στρατηγικών θεραπείας για τον αυξανόμενο πληθυσμό ατόμων με διαταραχή της χρήσης οπιοειδών. Συμπερασματικά, λοιπόν, η διατροφή παίζει καθοριστικό ρόλο στον προσδιορισμό των επιδράσεων των ξενοβιοτικών μειγμάτων στην οξειδοαναγωγική ισορροπία του σώματος και αναμφίβολα, είναι μια ζωτική πτυχή της ανθρώπινης ύπαρξης και μπορεί να θεωρηθεί ως κοινωνικός δείκτης, που γεφυρώνει το χάσμα μεταξύ επιστήμης και κοινωνίας.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ανισόγλου-Αναστασιάδου, Γ. (2007). Θέματα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής: Υποδοχείς Οπιοειδών. (Σ.25-38). Τόμος 4/ Τεύχος 8/4. Εμβόλιμο Τεύχος Περιλήψεων Διαλέξεων, Στρογγυλών Τραπεζίων, Συμποσίων & Επιστημονικών Εργασιών. Έκδοση της Εταιρείας Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος. (https://Anesthesia.Gr/Download/Tomos_4/Tefhos_8/4.Pdf)
- ΕΚΠΑ-Τμήμα Χημείας. (2009). Η χημική ένωση του μήνα: "ΜΕΘΑΔΟΝΗ". Επιμέλεια σελίδας: Τζούλια Αττά-Πολίτου, Αναπλ. Καθηγήτρια - Θανάσης Βαλαβανίδης, Καθηγητής - Κωνσταντίνος Ευσταθίου, Καθηγητής. (http://195.134.76.37/chemicals/chem_methadone.htm)
- Η θεωρία των ελευθέρων ριζών στην τοξικολογία και ο ρόλος της διατροφής Αριστείδης Σ. Βεσκούκης
- Adams, C., Hwang, P. A., Gilday, D. L., Armstrong, D. C., Becker, L. E., & Hoffman, H. J. (1992). Comparison of SPECT, EEG, CT, MRI, and pathology in partial epilepsy. *Pediatric Neurology*, 8(2), 97–103. doi:10.1016/0887-8994(92)90028-w
- Ahmad, T., Valentovic, M. A., & Rankin, G. O. (2018). Effects of cytochrome P450 single nucleotide polymorphisms on methadone metabolism and pharmacodynamics. *Biochemical Pharmacology*, 153, 196–204. doi:10.1016/j.bcp.2018.02.020
- Aleksandrova, K., Koelman, L., & Rodrigues, C. E. (2021). Dietary patterns and biomarkers of oxidative stress and inflammation: A systematic review of observational and intervention studies. *Redox Biology*, 42, 101869. doi:10.1016/j.redox.2021.101869
- Ali Salarian, Mehri Kadkhodae, Maryam Zahmatkesh, Behjat Seifi, Enayatollah Bakhshi, Shahin Akhondzadeh, Soheila Adeli, Hassan Askari, and Mohammad Arbabi .(2018), Opioid Use Disorder Induces Oxidative Stress and Inflammation: The Attenuating Effect of Methadone Maintenance Treatment, *Iranian Journal of Psychiatry* 13(1):46-54
- American Diabetes Association (2009). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 32 Suppl 1(Suppl 1), S62–S67. doi.org/10.2337/dc09-S062
- American Society of Addiction Medicine, “The ASAM National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use” (2015), (<http://www.asam.org/docs/default-source/practice-support/guidelines-and-consensus-docs/asam-national-practice-guideline-supplement.pdf?sfvrsn=24>) The Pew Charitable Trusts
- Ashley Addiction Treatment. (2023). Havre De Grace, MD 21078, U.S.A. (<https://www.ashleytreatment.org/rehab-blog/how-does-addiction-affect-the-brain/>)
- Ayoka TO, Ezema BO, Eze CN, Nnadi CO. Antioxidants for the Prevention and Treatment of Non-communicable Diseases. *J Explor Res Pharmacol*. 2022;7(3):178-188. doi: 10.14218/JERP.2022.00028.
- Bali EB, Ergin V, Rackova L, et al. Olive leaf extracts protect cardiomyocytes against 4-hydroxynonenal-induced toxicity in vitro: comparison with oleuropein, hydroxytyrosol, and quercetin. *Planta Med*. 2014;80(12):984-92.
- Bardaweel SK, Gul M, Alzweiri M, Ishaqat A, AlSalamat HA, Bashatwah RM. (2018). Reactive Oxygen Species: the Dual Role in Physiological and Pathological Conditions of the Human Body. *Eurasian J Med* 2018; 50(3): 193- 201.

- Beaulieu, J. M. (2005). Morphine-Induced μ -Opioid Receptor Internalization: A Paradox Solved in Neurons. *Journal of Neuroscience*, 25(44), 10061–10063. doi:10.1523/jneurosci.3914-05.2005
- Bechara, A., Berridge, K. C., Bickel, W. K., Morón, J. A., Williams, S. B., & Stein, J. S. (2019). A Neurobehavioral Approach to Addiction: Implications for the Opioid Epidemic and the Psychology of Addiction. *Psychological Science in the Public Interest*, 20(2), 96–127. doi:10.1177/1529100619860513
- Berrios-Cárcamo, P., Quezada, M., Quintanilla, M. E., Morales, P., Ezquer, M., Herrera-Marschitz, M., Israel, Y., & Ezquer, F. (2020). Oxidative Stress and Neuroinflammation as a Pivot in Drug Abuse. A Focus on the Therapeutic Potential of Antioxidant and Anti-Inflammatory Agents and Biomolecules. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 9(9), 830. <https://doi.org/10.3390/antiox9090830>
- Bhattacharyya, A., Chattopadhyay, R., Mitra, S., & Crowe, S. E. (2014). Oxidative Stress: An Essential Factor in the Pathogenesis of Gastrointestinal Mucosal Diseases. *Physiological Reviews*, 94(2), 329–354. doi:10.1152/physrev.00040.2012
- Bui, A. D., Sharma, R., Henkel, R., & Agarwal, A. (2018). Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility. *Andrologia*, e13012. doi:10.1111/and.13012
- Burke, A.R., Miczek, K.A., 2014. Stress in adolescence and drugs of abuse in rodent models: role of dopamine, CRF, and HPA axis. *Psychopharmacology* (Berl.) 231 (8), 1557–1580. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3369-1>
- Calder PC, et al. (2011). Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr.* 2011;106(Suppl 3): S5–78
- Checa, J., & Aran, J. M. (2020). Reactive Oxygen Species: Drivers of Physiological and Pathological Processes . *Journal of Inflammation Research*, Volume 13, 1057–1073. doi:10.2147/jir.s275595
- Coban J, Oztezcan S, Dogru-Abbasoglu S, et al. (2014). Olive leaf extract decreases age-induced oxidative stress in major organs of aged rats. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14(4):996-1002.
- Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH, Oyefeso A. (2004), "The effects of methadone and its role in fatalities", *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 19:565-576
- Couto, N., Wood, J., & Barber, J. (2016). The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radical Biology and Medicine*, 95, 27–42. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028
- Davis MP, Glare P, Hardy JR, Columba Q, eds. (2009). *Opioids in Cancer Pain* (2nd ed.). Oxford, UK: Oxford University Press. pp. 211–212.
- Davis, C., Bryan, J., Hodgson, J., & Murphy, K. (2015). Definition of the Mediterranean Diet; A Literature Review. *Nutrients*, 7(11), 9139–9153. doi:10.3390/nu7115459
- DeCoursey, T. E. (2004). During the Respiratory Burst, Do Phagocytes Need Proton Channels or Potassium Channels, or Both? *Science Signaling*, 2004(233), pe21–pe21. doi:10.1126/stke.2332004pe21
- Desa, Danielle & Nichols, Michael & Jensen-Smith, Heather. (2018). Aminoglycosides rapidly inhibit NAD(P)H metabolism increasing reactive oxygen species and cochlear cell demise. *Journal of Biomedical Optics*. 24. 1. 10.1117/1.JBO.24.5.051403.

- Di Daniele, N., Noce, A., Vidiri, M. F., Moriconi, E., Marrone, G., Annicchiarico-Petruzzelli, M., ... De Lorenzo, A. (2016). Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget*, 8(5). doi:10.18632/oncotarget.13553
- Di Meo, S., & Venditti, P. (2020). Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1–32. doi:10.1155/2020/9829176
- Dias, V., Junn, E., & Mouradian, M. M. (2013). The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 3(4), 461–491. doi:10.3233/jpd-130230
- Didier, A.J.; Stiene, J.; Fang, L.; Watkins, D.; Dworkin, L.D.; Creeden, J.F. (2023). Antioxidant and Anti-Tumor Effects of Dietary Vitamins A, C, and E. *Antioxidants* 2023, 12, 632. <https://doi.org/10.3390/antiox12030632>
- Ferrari A., Coccia C.P., Bertolini A., Sternieri E. (2004). Methadone - metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res.* 50:551–559.
- Finkel, T., & Holbrook, N. J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408(6809), 239–247. <https://doi.org/10.1038/35041687>
- Georgoulis, M., Kontogianni, M., & Yiannakouris, N. (2014). Mediterranean Diet and Diabetes: Prevention and Treatment. *Nutrients*, 6(4), 1406–1423. doi:10.3390/nu6041406
- Gómez, X., Sanon, S., Zambrano, K. et al. Key points for the development of antioxidant cocktails to prevent cellular stress and damage caused by reactive oxygen species (ROS) during manned space missions. *npj Microgravity* 7, 35 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41526-021-00162-8>
- Górska, P., Górna, I., & Przysławski, J. (2020). Mediterranean diet and oxidative stress. *Nutrition & Food Science*, 51(4), 677–689. doi:10.1108/nfs-07-2020-0264
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. (2015). *Free radicals in biology and medicine*, 5th ed. Oxford University Press
- Harvard Health Publishing-T.H. Chan School of Public Health/MedDiet: (<https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-weight/diet-reviews/mediterranean-diet/>)
- He, L., He, T., Farrar, S., Ji, L., Liu, T., & Ma, X. (2017). Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 44(2), 532–553. doi:10.1159/000485089
- Holmquist, G. L. (2009). Opioid Metabolism and Effects of Cytochrome P450. *Pain Medicine*, 10(suppl 1), S20–S29. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00596.x
- Hudthagosol C, Haddad EH, McCarthy K, et al.(2011). Pecans acutely increase plasma postprandial antioxidant capacity and catechins and decrease LDL oxidation in humans. *J Nutr.* 2011;141(1):56-62.
- Idris M., Suleiman D., Umar I., Mohammed H., Mohd R. and Nasir M., .(2018). Therapeutic potential of pomegranate antioxidant compounds in ameliorating opiate addiction, *The Pharma Innovation Journal.* 7. 668-672
- Jeynes, K. D., & Gibson, E. L. (2017). The importance of nutrition in aiding recovery from substance use disorders: A review. *Drug and Alcohol Dependence*, 179, 229–239. doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.07.006

- Jones, D.P. (2006). Redefining Oxidative Stress. *Antioxidants and Redox Signaling*, 8, 1865-1879. (<http://dx.doi.org/10.1089/ars.2006.8.1865>)
- Kakko J, Alho H, Baldacchino A, Molina R, Nava FA and Shaya G (2019) Craving in Opioid Use Disorder: From Neurobiology to Clinical Practice. *Front. Psychiatry* 10:592. doi: 10.3389/fpsy.2019.00592
- Karbasi, S., Mohamadian, M., Naseri, M. et al. A Mediterranean diet is associated with improved total antioxidant content of human breast milk and infant urine. *Nutr J* 22, 11 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12937-023-00841-0>
- Kim, Lee, Seo, Kim, Kim, Kim, ... Youn. (2019). Cellular Stress Responses in Radiotherapy. *Cells*, 8(9), 1105. doi:10.3390/cells8091105
- Koloverou, E., & Panagiotakos, D. B. (2017). Inflammation: a New Player in the Link Between Mediterranean Diet and Diabetes Mellitus: a Review. *Current Nutrition Reports*, 6(3), 247–256. doi:10.1007/s13668-017-0209-7
- Kudla, L., & Przewlocki, R. (2021). Influence of G protein-biased agonists of μ -opioid receptor on addiction-related behaviors. *Pharmacological Reports*, 73(4), 1033–1051. doi:10.1007/s43440-021-00251-1
- Lešnik, S.; Bertalan, É.; Bren, U.; Bondar, A.-N. Opioid Receptors and Protonation-Coupled Binding of Opioid Drugs. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 13353. <https://doi.org/10.3390/ijms222413353>
- Leventelis C, Veskoukis SA, Malliori M, Koutsilieris M, Zyga S, et al. (2020) Validation of Heroin Craving Questionnaire in Greek Patients under Substitution Treatment with Methadone and Buprenorphine: How to Prevent a Relapse. *J Addict Behav Ther Rehabil* 9:1. doi: 10.37532/jabtr.2020.9(1).189
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., ... Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, Volume 13, 757–772. doi:10.2147/cia.s158513
- Liu T, Stern A, Roberts LJ. The isoprostanes: Novel prostaglandin-like products of the free radical catalyzed peroxidation of arachidonic acid. *J Biomed Sci* 1999;6:226-35.
- Liu X, Homolytic and Heterolytic Cleavage, *Organic Chemistry I*, Kwantlen Polytechnic University(KPU) (<https://kpu.pressbooks.pub/organicchemistry/chapter/9-1-homolytic-and-heterolytic-cleavage/>)
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118. doi:10.4103/0973-7847.70902
- Martín-Peláez, S., Fito, M., & Castaner, O. (2020). Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. *Nutrients*, 12(8), 2236. doi:10.3390/nu12082236
- Mentella, Scaldaferri, Ricci, Gasbarrini, & Miggiano. (2019). Cancer and Mediterranean Diet: A Review. *Nutrients*, 11(9), 2059. doi:10.3390/nu11092059

- Mirabelli, M., Chiefari, E., Arcidiacono, B., Corigliano, D. M., Brunetti, F. S., Maggisano, V., ... Brunetti, A. (2020). Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. *Nutrients*, 12(4), 1066. doi:10.3390/nu12041066
- MORABIA, A., FABRE, J., GHEE, E., ZEGER, S., ORSAT, E., & ROBERT, A. (1989). Diet and Opiate Addiction: a quantitative assessment of the diet of non-institutionalized opiate addicts. *Addiction*, 84(2), 173–180. doi:10.1111/j.1360-0443.1989.tb00566.x
- NIDA. "Understanding Drug Use and Addiction DrugFacts." National Institute on Drug Abuse, 6 Jun. 2018, <https://nida.nih.gov/publications/drugfacts/understanding-drug-use-addiction> Accessed 14 Dec. 2023.
- Oesterle, T. S., Thusius, N. J., Rummans, T. A., & Gold, M. S. (2019). Medication-Assisted Treatment for Opioid-Use Disorder. *Mayo Clinic Proceedings*. doi:10.1016/j.mayocp.2019.03.029
- Pavlek, L. R., Dillard, J., & Rogers, L. K. (2020). The Role of Oxidative Stress in Toxicities due to Drugs of Abuse. *Current Opinion in Toxicology*. doi:10.1016/j.cotox.2020.04.003
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., ... Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1–13. doi:10.1155/2017/8416763
- Presley, C., & Lindsley, C. W. (2018). DARK Classics in Chemical Neuroscience: Opium, a historical perspective. *ACS Chemical Neuroscience*. doi:10.1021/acscchemneuro.8b00459
- Rajaram S, Burke K, Connell B, et al. A monounsaturated fatty acid-rich pecan-enriched diet favorably alters the serum lipid profile of healthy men and women. *J Nutr*. 2001;131(9):2275-9.
- Razquin, C., Martinez, J. A., Martinez-Gonzalez, M. A., Mitjavila, M. T., Estruch, R., & Marti, A. (2009). A 3 years follow-up of a Mediterranean diet rich in virgin olive oil is associated with high plasma antioxidant capacity and reduced body weight gain. *European Journal of Clinical Nutrition*, 63(12), 1387–1393. doi:10.1038/ejcn.2009.106
- Rishor-Olney CR, Hinson MR. Mediterranean Diet. [Updated 2023 Mar 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557733/>
- Rubio, C.P., Cerón, J.J. Spectrophotometric assays for evaluation of Reactive Oxygen Species (ROS) in serum: general concepts and applications in dogs and humans. *BMC Vet Res* 17, 226 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02924-8>
- Salarian, A., Kadkhodae, M., Zahmatkesh, M., Seifi, B., Bakhshi, E., Akhondzadeh, S., Adeli, S., Askari, H., and Arbabi, M., (2018), Opioid Use Disorder Induces Oxidative Stress and Inflammation: The Attenuating Effect of Methadone Maintenance Treatment, *Iranian Journal of Psychiatry* 13(1):46-54
- Sanchez-Gonzalez C, Ciudad C, Noe V, et al. Health benefits of walnut polyphenols: An exploration beyond their lipid profile. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015:0.
- Sarmiento-Salinas, F. L., Perez-Gonzalez, A., Acosta-Casique, A., Ix-Ballote, A., Diaz, A., Treviño, S., ... Maycotte, P. (2021). Reactive oxygen species: Role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression. *Life Sciences*, 284, 119942. doi:10.1016/j.lfs.2021.119942

- Schieber, M., & Chandel, N. S. (2014). ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Current Biology*, 24(10), R453–R462. doi:10.1016/j.cub.2014.03.034
- Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., ... Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Frontiers in Physiology*, 11. doi:10.3389/fphys.2020.00694
- Sharma, G. N., Gupta, G., & Sharma, P. (2018). A Comprehensive Review of Free Radicals, Antioxidants, and Their Relationship with Human Ailments. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 28(2), 139–154. doi:10.1615/critreveukaryotgeneex
- Shulman, M., Wai, J. M., & Nunes, E. V. (2019). Buprenorphine Treatment for Opioid Use Disorder: An Overview. *CNS Drugs*. doi:10.1007/s40263-019-00637-z
- Singh R, Manna PP. (2022). Reactive oxygen species in cancer progression and its role in therapeutics. *Explore Med*. 2022;3:43–57. <https://doi.org/10.37349/emed.2022.00073>
- Singh, A., Kukreti, R., Saso, L., & Kukreti, S. (2019). Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, 24(8), 1583. doi:10.3390/molecules24081583
- Smith RA, Hartley RC, Cocheme HM, Murphy MP(2012), Mitochondrial pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2012;33:341-352
- Sood, S.; Feehan, J.; Itsiopoulos, C.; Wilson, K.; Plebanski, M.; Scott, D.; Hebert, J.R.; Shivappa, N.; Mousa, A.; George, E.S.; et al. Higher Adherence to a Mediterranean Diet Is Associated with Improved Insulin Sensitivity and Selected Markers of Inflammation in Individuals Who Are overweight and Obese without Diabetes. *Nutrients* 2022, 14, 4437. <https://doi.org/10.3390/nu14204437>
- Stevens, J. L., Feelisch, M., & Martin, D. S. (2019). Perioperative Oxidative Stress. *Anesthesia & Analgesia*, 129(6), 1749–1760. doi:10.1213/ane.0000000000004455
- Suchismita Ray, Arturo M. Ongkeko Jr. and Alexis Budhi.(2020) Diet, Nutrition and Opioid Addiction. *Journal of Drugs Addiction & Therapeutics*. SRC/JDAT-102. Doi: doi.org/10.47363/JDAT/2020(1)101
- Sugamura, K., & Keaney, J. F., Jr (2011). Reactive oxygen species in cardiovascular disease. *Free radical biology & medicine*, 51(5), 978–992. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.004>
- Tan, J., Chen, B., He, L., Tang, Y., Jiang, Z., Yin, G., ... Jiang, X. (2012). Anacardic acid (6-pentadecylsalicylic acid) induces apoptosis of prostate cancer cells through inhibition of androgen receptor and activation of p53 signaling. *Chinese Journal of Cancer Research*, 24(4), 275–283. doi:10.1007/s11670-012-0264-y
- Tanveer A. Tabish, Shaowei Zhang, Paul G. Winyard, Developing the next generation of graphene-based platforms for cancer therapeutics: The potential role of reactive oxygen species, *Redox Biology*, Volume 15, 2018, Pages 34-40, ISSN 2213-2317, doi.org/10.1016/j.redox.2017.11.018. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231717308479>)
- The Cleveland Clinic. 2023. (<https://my.clevelandclinic.org/health/articles/16037-mediterranean-diet>)
- Tong, T. Y. N., Imamura, F., Monsivais, P., Brage, S., Griffin, S. J., Wareham, N. J., & Forouhi, N. G. (2018). Dietary cost associated with adherence to the Mediterranean diet, and its variation by socio-economic factors in the UK Fenland Study. *British Journal of Nutrition*, 119(6), 685–694. doi:10.1017/s0007114517003993

- Tsigalou, C., Konstantinidis, T., Paraschaki, A., Stavropoulou, E., Voidarou, C., & Bezirtzoglou, E. (2020). Mediterranean Diet as a Tool to Combat Inflammation and Chronic Diseases. An Overview. *Biomedicines*, 8(7), 201. doi:10.3390/biomedicines8070201
- Vanderah, T. W. (2010). Delta and Kappa Opioid Receptors as Suitable Drug Targets for Pain. *The Clinical Journal of Pain*, 26(Supplement 10), S10–S15. doi:10.1097/ajp.0b013e3181c49e3a
- Veskoukis, A. S., Tsatsakis, A. M., & Kouretas, D. (2012). Dietary oxidative stress and antioxidant defense with an emphasis on plant extract administration. *Cell Stress & Chaperones*, 17(1), 11–21. <https://doi.org/10.1007/s12192-011-0293-3>
- Veskoukis, A. S., Tsatsakis, A., & Kouretas, D. (2020). Approaching reactive species in the frame of their clinical significance: A toxicological appraisal. *Food and Chemical Toxicology*, 111206. doi:10.1016/j.fct.2020.111206
- Vučić, V., Grabež, M., Trchounian, A., & Arsić, A. (2019). Composition and Potential Health Benefits of Pomegranate: A Review. *Current Pharmaceutical Design*, 25(16), 1817–1827. doi:10.2174/138161282566619070818
- Wade L.G. (2012). *Organic Chemistry*. Pearson. (<https://books.google.gr/books?id=-5c-ywAACAAJ>)
- Waldhoer, M., Bartlett, S. E., & Whistler, J. L. (2004). Opioid Receptors. *Annual Review of Biochemistry*, 73(1), 953–990. doi:10.1146/annurev.biochem.73.01
- Wang, W., Chen, D., Zhang, X., Liu, D., Cheng, Y., & Shen, F. (2018). Role of plant respiratory burst oxidase homologs in stress responses. *Free Radical Research*, 1–14. doi:10.1080/10715762.2018.1473572
- Wang, Y., Chen, Y., Zhang, X., Lu, Y., & Chen, H. (2020). New insights in intestinal oxidative stress damage and the health intervention effects of nutrients: A review. *Journal of Functional Foods*, 75, 104248. doi:10.1016/j.jff.2020.104248
- Whelan, P., & Remski, K. (2012). Buprenorphine vs methadone treatment: A review of evidence in both developed and developing worlds. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 3(1), 45. doi:10.4103/0976-3147.91934
- Winger, G., Woods, J. H., Galuska, C. M., & Wade-Galuska, T. (2005). Behavioral perspectives on the neuroscience of drug addiction. *Journal of the experimental analysis of behavior*, 84(3), 667–681. <https://doi.org/10.1901/jeab.2005.101-04>
- Zamora-Ros, R., Serafini, M., Estruch, R., Lamuela-Raventós, R. M., Martínez-González, M. A., Salas-Salvadó, J., ... Andres-Lacueva, C. (2013). Mediterranean diet and non enzymatic antioxidant capacity in the PREDIMED study: Evidence for a mechanism of antioxidant tuning. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23(12), 1167–1174. doi:10.1016/j.numecd.2012.12.008
- Zoorob, R., Kowalchuk, A. and Mejia de Grubb M., (2018). Buprenorphine Therapy for Opioid Use Disorder, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, 1;97(5):313-320.

Poseidon and Athena

