

 ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ	ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας	 ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ
--	--	--

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Μελέτη της επίδρασης διατροφικής παρέμβασης με βάση τις αρχές της μεσογειακής διατροφής στην επιθυμία για εκ νέου χρήση οπιοειδών ασθενών υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη:
Συσχέτιση με δείκτες οξειδοαναγωγής**

**Study of the effect of a nutritional intervention on the basis of Mediterranean diet on craving of patients under opioid maintenance treatment with methadone and buprenorphine:
Correlation with redox biomarkers**

Άννα Ελένη Τζήμα 3520029

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
Βεσκούκης Αριστείδης, Επίκουρος Καθηγητής

Τρίκαλα, 2024

Διμελής Επιτροπή

Βεσκούκης Αριστείδης (Επιβλέπων)

Επίκουρος Καθηγητής στην Οξειδοαναγωγική Βιολογία της Διατροφής και της Άσκησης,
Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Λεβεντέλης Χριστόνικος

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

Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1: Χημική δομή της μεθαδόνης και η διαδικασία απομεθυλίωσής της (Volpe et al. 2018)

Εικόνα 2: Χημική δομή της βουπρενορφίνης (Lewis, 1985)

Εικόνα 3: Πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής (Bach-Faig et al. 2011)

Εικόνα 4: Παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της Μεσογειακής Διατροφής

Εικόνα 5: Ο πειραματικός σχεδιασμός της μελέτης

Εικόνα 6: Το Ερωτηματολόγιο Heroin Craving Questionnaire για την εκτίμηση της επίδρασης της ΜΔ στην επιθυμία για εκ νέου χρήση οπιοειδών (craving).

Εικόνα 7: Τα αποτελέσματα της επίδρασης διατροφικής παρέμβασης με βάση τις αρχές της Μεσογειακής Διατροφής στην επιθυμία για εκ νέου χρήση οπιοειδών (Craving) των ασθενών υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση εξάρτησης από οπιοειδή με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη.

Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 1: Συσχέτιση Spearman ανάμεσα στο craving και την συγκέντρωση GSH

Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία ολοκληρώθηκε στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, στο Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας με την πολύτιμη βοήθεια και υποστήριξη αρκετών ανθρώπων, στους οποίους θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου.

Πρώτα απ' όλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Βεσκούκη Σ. Αριστείδη, Επίκουρο καθηγητή Οξειδοαναγωγικής Βιολογίας της Διατροφής και της Άσκησης, για την καθοδήγησή του, τις πολύτιμες συμβουλές και την αμέριστη υποστήριξη που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Λεβεντέλη Χ. για την άριστη συνεργασία, καθώς και τους ασθενείς των Μονάδων Φαρμακευτικής Αντιμετώπισης Εξάρτησης του OKANA.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω πολύ τους γονείς μου και τον αδερφό μου, η στήριξη των οποίων ήταν καθοριστική για την ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας.

Περιεχόμενα

Διμελής Επιτροπή.....	2
Ευχαριστίες.....	4
Περίληψη	6
Abstract.....	7
1.Εισαγωγή.....	8
1.1 Μεθαδόνη.....	8
1.1.1 Μηχανισμός δράσης της μεθαδόνης	8
1.1.2 Απορρόφηση και μεταβολισμός της μεθαδόνης	9
1.2 Βουπρενορφίνη	10
1.2.1 Μεταβολισμός και απορρόφηση της βουπρενορφίνης.....	11
1.3 Μεσογειακή Διατροφή.....	12
1.3.1 Οφέλη της ΜΔ	14
1.3.2 Μεσογειακή Διατροφή και Οξειδωτικό Στρες	16
1.3.3 Μεσογειακή Διατροφή και Εξάρτηση από Οπιοειδή.....	18
Σκοπός της μελέτης.....	21
2. Υλικά και Μέθοδοι.....	22
2.1 Σχεδιασμός της μελέτης.....	22
2.2 Παρέμβαση.....	23
2.3 Ερωτηματολόγιο Heroin Craving Questionnaire.....	24
2.4 Στατιστική ανάλυση.....	28
3. Αποτελέσματα.....	29
3.1 Επιθυμία για εκ νέου χρήση οπιοειδών (Craving).....	29
3.2 Συσχέτιση της επιθυμίας για εκ νέου χρήση οπιοειδών (Craving) με τη συγκέντρωση της ανηγμένης γλουταθειόνης των ερυθροκυττάρων (GSH)	30
4. Συζήτηση.....	31
5. Βιβλιογραφία	33

Περίληψη

Η διαταραχή χρήσης οπιοειδών είναι ένα πολύ σημαντικό πρόβλημα σε παγκόσμια κλίμακα. Κρίνεται, επομένως, αναγκαία η ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών θεραπειών που θα μπορέσουν να διευκολύνουν την απεξάρτηση των ασθενών αυτών. Η Μεσογειακή Διατροφή (ΜΔ) αποτελεί ένα διατροφικό πλάνο που λόγω της πλούσιας σύστασής του σε αντιοξειδωτικά, επιφέρει αποδεδειγμένα πολλαπλά ευεργετικά αποτελέσματα στην υγεία. Σε αυτή την κατεύθυνση, θα μπορούσε να ενισχύσει τη διαδικασία απεξάρτησης από τα οπιοειδή, δεδομένου ότι οι εξαρτημένοι ασθενείς έχουν οξειδωτικό στρες στο αίμα τους ως ένα βιοχημικό σύμπτωμα. Σκοπός, λοιπόν, της συγκεκριμένης μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης μίας διατροφικής παρέμβασης με βάση τις αρχές της ΜΔ, παράλληλα με τη φαρμακευτική αγωγή, στην επιθυμία για εκ νέου χρήση οπιοειδών (craving) ασθενών που βρίσκονται υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη. Στη μελέτη συμμετείχαν εθελοντικά ασθενείς του Οργανισμού Κατά των Ναρκωτικών (ΟΚΑΝΑ) που βρίσκονταν σε πρόγραμμα θεραπείας υποκατάστασης με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη. Οι ασθενείς χωρίστηκαν στην ομάδα παρέμβασης (n=18), στην οποία χορηγούνταν καθημερινά τρεις φορές την ημέρα για 90 ημέρες γεύματα βασισμένα στις αρχές της ΜΔ και στην ομάδα ελέγχου (n=13), οι ασθενείς της οποίας λάμβαναν μόνο τη φαρμακευτική αγωγή τους. Εκτιμήθηκε η επιθυμία για εκ νέου χρήση οπιοειδών μέσω του αυτοαναφερόμενου εργαλείου heroine craving questionnaire τόσο στην αρχή του πειράματος (Ημέρα 1) όσο και στο τέλος του (Ημέρα 90). Βρέθηκε μία τάση μείωσης της επιθυμίας για εκ νέου χρήση οπιοειδών ($p=0,08$) κατά την Ημέρα 90 συγκριτικά με την Ημέρα 1 στην ομάδα παρέμβασης. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση της επιθυμίας με την ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH) ($p=0,77$), ενός πολύ σημαντικού αντιοξειδωτικού μεταβολίτη, η συγκέντρωση του οποίου αυξήθηκε μετά την παρέμβαση, όπως βρέθηκε από προηγούμενες μετρήσεις στο ίδιο πείραμα. Συμπερασματικά, η χορήγηση ενός διατροφικού πλάνου βασισμένου στις αρχές της ΜΔ, με την ταυτόχρονη λήψη φαρμακευτικής αγωγής, φαίνεται ότι μπορεί να μειώσει, αν και όχι στατιστικά σημαντικά, την επιθυμία για εκ νέου λήψη οπιοειδών και να ενισχύσει την αντιοξειδωτική κατάσταση του αίματος των εξαρτημένων ασθενών. Ο συνδυασμός διατροφής και φαρμακευτικής παρέμβασης ενδεχομένως να παρατείνει την ευνοϊκή δράση των υποκατάστατων που λαμβάνουν οι ασθενείς και άρα να αυξάνει την πιθανότητα απεξάρτησής τους από τα οπιοειδή.

Λέξεις κλειδιά: Μεσογειακή διατροφή, επιθυμία για εκ νέου χρήση οπιοειδών, διαταραχή χρήσης οπιοειδών, μεθαδόνη, βουπρενορφίνη, οπιοειδή, οξειδωτικό στρες.

Abstract

Opioid use disorder (OUD) is a crucial public health problem globally. Therefore, it is considered necessary to develop more effective treatments that will be able to facilitate opioid-addicted patients towards rehabilitation. Mediterranean Diet (MD) is a nutritional scheme that is rich in antioxidant compounds, therefore it has multifaceted beneficial effects on human health. To that end, it could putatively be effective towards opioid rehabilitation, since opioid-addicted patients suffer from blood oxidative stress. Therefore, the purpose of the present study was to investigate the effects of a nutritional intervention based on the principles of MD, along with medication, on the desire to use opioids (i.e., craving) of patients being under medication for addiction treatment (MAT) with methadone and buprenorphine. In total 31 patients of the Greek Organization Against Drugs who were in MAT with methadone and buprenorphine voluntarily participated in the study. They were randomly divided into the intervention group (n=18), comprised patients that were administered three times per day, daily for 90 days with meals based on MD, and the control group (n=13), whose patients received only their medication. Craving was assessed through the self-reported heroine craving questionnaire both at the beginning of the experiment (Day 1) and at the end of it (Day 90). Regarding the results, a trend toward a decrease of craving ($p=0.08$) was found at Day 90 compared to Day 1 in the patients of the intervention group. In addition, no statistically significant correlation of craving with reduced glutathione (GSH) ($p=0.77$), a crucial blood antioxidant, the concentration of which was increased after this intervention, as it was found by previous measurements, was observed. In conclusion, the administration of a dietary plan based on the principles of MD, along with medication, appears to be able to reduce, although not statistically significantly, craving of patients under OUD and to reinforce blood antioxidant defence through the increase of GSH concentration. The combination of nutrition and medication could probably prolong the favorable effects of MAT towards rehab of patients with OUD.

Keywords: Mediterranean diet, craving, opioid use disorder, methadone, buprenorphine, opioids, oxidative stress.

1.Εισαγωγή

1.1 Μεθαδόνη

Η μεθαδόνη είναι ένα μακράς δράσης συνθετικό οπιοειδές το οποίο ανακαλύφθηκε κατά τη διάρκεια του Δευτέρου Παγκοσμίου Πολέμου. Η χημική της ονομασία είναι 6-διμεθυλαμινο-4,4-διφαινυλ-3-επτανόνη. Λειτουργεί ως αγωνιστής των μ -υποδοχέων των οπιοειδών (mu opioid receptors, MORs), αλλά και ως ανταγωνιστής των υποδοχέων του N-μεθυλο-D-ασπαρτικού οξέος. Έχει χρόνο ημιζωής 27 ± 12 ώρες. Ενώ αποτελεί θεμέλιο λίθο στην αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή, χρησιμοποιείται, επίσης και για τη θεραπεία ορισμένων καταστάσεων πόνου. Δεδομένου ότι η μεθαδόνη είναι η πιο οικονομικά προσιτή επιλογή σε σχέση με τα υπόλοιπα οπιοειδή μακράς δράσης, η χρήση της μπορεί να φανεί ιδιαίτερα ελκυστική κυρίως όταν πρόκειται για τη διαχείριση ασθενών με περιορισμένους οικονομικούς πόρους (Kreutzwiser and Tawfic 2020). Η χρήση της απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή καθώς η πρόσληψη μεγάλων δόσεων, ο συνδυασμός της με άλλες ουσίες, και η τυχαία κατάποσή της από άτομα που έχουν δυσανεξία μπορεί να οδηγήσουν σε τοξικές αποκρίσεις, μέχρι και σε θάνατο από υπερβολική δόση. Ο βαθμός βέβαια, στον οποίο συμβαίνουν τέτοια περιστατικά, όσο η μεθαδόνη συνταγογραφείται, είναι ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα (Neale 2000).

1.1.1 Μηχανισμός δράσης της μεθαδόνης

Κατέχει μοναδικά αναλγητικά χαρακτηριστικά και αυτό οφείλεται στην ιδιότητά της να είναι ένας ισχυρός αγωνιστής των MORs αλλά και στη συγγενεία της για μερικούς κ - και δ -υποδοχείς των οπιοειδών (kappa opioid receptors, KORs; delta opioid receptors, DORs). Αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και ανταγωνιζόμενη τους υποδοχείς NMDA (υποδοχείς του γλουταμικού, του πρωταρχικού διεγερτικού νευροδιαβιβαστή στον ανθρώπινο εγκέφαλο), η μεθαδόνη έχει την ικανότητα να μετριάξει την ένταση του πόνου και να προάγει την ταχύτερη ανάρρωση. Παράλληλα, ρυθμίζει τη διάδοση των ερεθισμάτων του πόνου με τέτοιο τρόπο ώστε να μειώνει την ανάπτυξη υπεραλγησίας και ανοχής στα οπιοειδή (Kreutzwiser and Tawfic 2020).

Η συνταγογράφησης της αποτελεί μεγάλη πρόκληση καθώς η ευρεία μεταβλητότητα στη φαρμακοκινητική της, καθιστά τη σχέση μεταξύ δόσης, συγκέντρωσής της στο πλάσμα και φαρμακολογικών επιδράσεων δύσκολο να προβλεφθεί. Προκειμένου να εξασφαλιστεί η ασφαλής χρήση της, κρίνεται απαραίτητη η καλή κατανόηση της φαρμακολογίας της. Διαθέτει

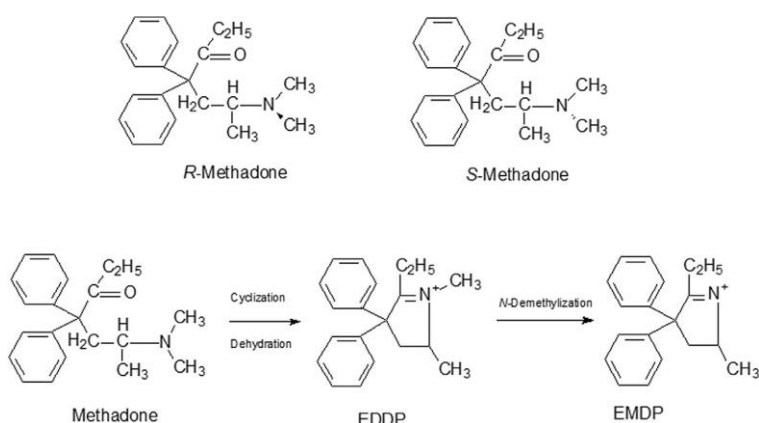
ένα ασύμμετρο κέντρο άνθρακα που σχηματίζει δύο εναντιομερή, το R (-) και το S (+), το οποίο φαίνεται στην Εικόνα 1. Το κάθε εναντιομερές διαθέτει συγκεκριμένες φαρμακοδυναμικές ιδιότητες και φαρμακολογικές δράσεις. Το R εναντιομερές υπολογίζεται ότι είναι πενήντα φορές πιο ισχυρό από το S στην παροχή αναλγησίας λόγω της κατά πολύ μεγαλύτερης συγγένειάς του με τους MORs και DORs. (Kreutzwiser and Tawfic 2020).

1.1.2 Απορρόφηση και μεταβολισμός της μεθαδόνης

Η πιο συνηθισμένη οδός χορήγησής της σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Εθισμού (ASAM: American Society of Addiction Medicine) είναι διά του στόματος έτσι ώστε να φτάνει στον εγκέφαλο με αργό ρυθμό, προλαμβάνοντας τα συμπτώματα στέρησης. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί και άλλες οδοί όπως η υπογλώσσια, η ενδοφλέβια, μέσω του ορθού, η υποδόρια και η ενδομυϊκή. Όταν πραγματοποιείται από του στόματος χορήγηση, η μέγιστη συγκέντρωσή της στο πλάσμα παρατηρείται 2,5 ώρες μετά και 3 ώρες μετά όταν χορηγείται με τη μορφή δισκίου. Η βιοδιαθεσιμότητά της κυμαίνεται από 41-99% με ένα μέσο ποσοστό γύρω στο 70-80%. Διαθέτει, επιπλέον, μεγάλη διαλυτότητα στα λίπη και για αυτό παρουσιάζει μια ταχεία και εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς του σώματος.

Όσον αφορά τον μεταβολισμό της, αυτός πραγματοποιείται στο ήπαρ και στη συνέχεια το φάρμακο απεκκρίνεται μέσω των νεφρών. Μέχρι και σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί 20 μεταβολίτες της μεθαδόνης. Η κύρια οδός του μεταβολισμού της περιλαμβάνει την N-απομεθυλίωσή της μέσω του κυτοχρώματος CYP450 σε 2-αιθυλιδενο-1,5-διμεθυλο-3,3-διφαινυλοπυρρολιδίνη(2-Ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine, EDDP). Στην απομεθυλίωση συμμετέχουν και ορισμένα ένζυμα CYP, όπως το CYP3A4, το CYP2B6, το CYP2C19, το CYP2D6, το CYP2C9, και το CYP2C8. Η περαιτέρω N-απομεθυλίωση του EDDP οδηγεί στον σχηματισμό της 2-αιθυλο-5-μεθυλο-3,3-διφαινυλο-1-πυρρολίνης (2-Ethyl-5-methyl-3,3-diphenyl-1-pyrroline, EMDP). Τόσο η EDDP όσο και η EMDP αποτελούν δύο ανενεργούς μεταβολίτες της μεθαδόνης (Volpe et al. 2018). Η αποβολή της μεθαδόνης και των μεταβολιτών της από το σώμα πραγματοποιείται από τους νεφρούς με περίπου το 20% να είναι αμετάβλητο φάρμακο, και το υπόλοιπο με τη μορφή EDDP και EMDP. Λιγότερο από το 5% μίας δόσης της απεκκρίνεται μέσω των κοπράνων. Αναφορικά με την νεφρική απέκκρισή της, εξαρτάται από το pH. Το ποσοστό αποβολής της αμετάβλητης μεθαδόνης αυξάνεται με την αύξηση της οξύτητας των ούρων.

Η μεθαδόνη χρησιμοποιείται αρκετά συχνά μετεγχειρητικά για τη διαχείριση του πόνου καθώς διαθέτει αναλγητικές ιδιότητες (Kreutzwiser and Tawfic 2020). Αξίζει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι έχουν παρατηρηθεί κάποιες παρενέργειες όπως ναυτία, έμετος, έντονη εφίδρωση, καταστολή και δυσκοιλιότητα. Επιπρόσθετα, έχει συσχετιστεί με ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως σοβαρή αρρυθμία, καταστολή του αναπνευστικού συστήματος, διαταραχές του καρδιακού ρυθμού και υπερδοσολογία φαρμάκων, γεγονότα που περιορίζουν τη χρήση της (Neumann et al. 2013).



Εικόνα 1: Χημική δομή της μεθαδόνης και η διαδικασία απομεθυλίωσής της (Volpe et al. 2018)

1.2 Βουπρενορφίνη

Η βουπρενορφίνη είναι ένα οπιοειδές το οποίο λειτουργεί ως μερικός αγωνιστής των MORs και ανταγωνιστής των KORs με χρόνο ημιζωής περίπου 32 ώρες (Εικόνα 2). Είναι μία εναλλακτική επιλογή αντί της μεθαδόνης καθώς συμβάλλει αποτελεσματικά στη διαχείριση του εθισμού στα οπιοειδή, και του πόνου. Παρόλο που η μεθαδόνη αποδεικνύεται καλύτερη στη βελτίωση των αποτελεσμάτων εθισμού σε εξαρτημένους από οπιοειδή συμμετέχοντες, η βουπρενορφίνη κρίνεται πιο ασφαλής (Neumann et al. 2013).

Ακριβώς επειδή αποτελεί έναν μερικό αγωνιστή των MORs, εμφανίζει ένα φαινόμενο πλατώ ή «φαινόμενο οροφής» (ceiling effect) στη δραστηριότητα των υποδοχέων της, ώστε μετά την πρόσληψη μίας μέτριας δόσης, κάθε άλλη ενδεχόμενη αύξηση, δεν θα ενισχύει την επίδρασή της και έτσι ο κίνδυνος για αναπνευστική καταστολή και για υπερδοσολογία είναι πολύ χαμηλοί.

Κυκλοφόρησε για πρώτη φορά στις Ηνωμένες Πολιτείες το 1985 ως ναρκωτικό αναλγητικό. Μέχρι το 2002, ήταν διαθέσιμο μόνο ως ενέσιμο σκεύασμα χαμηλής δόσης (0,3 mg/ml) με την εμπορική ονομασία Buprenex. Λίγο αργότερα, η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA: Food and Drug Administration) ενέκρινε δύο προϊόντα βουπρενορφίνης (Suboxone και Subutex) για τη θεραπεία του εθισμού στις ψυχοδραστικές ουσίες. Και τα δύο προϊόντα είναι υπογλώσσια δισκία υψηλής δόσης (2 mg και 8 mg) (Carlisle Maxwell and McCance-Katz 2010). Αξίζει να σημειωθεί ότι η βιοδιαθεσιμότητά της είναι φτωχή όταν χορηγείται από το στόμα. Για αυτό τον λόγο στα σκευάσματα που είναι προς το παρόν εγκεκριμένα για την αντιμετώπιση της διαταραχής χρήσης οπιοειδών, η βουπρενορφίνη προσλαμβάνεται υπογλώσσια. Όπως και με τη μεθαδόνη, ο μεγάλος χρόνος ημιζωής της συμβάλλει στην υψηλή αποτελεσματικότητά της (Saxon et al. 2013).

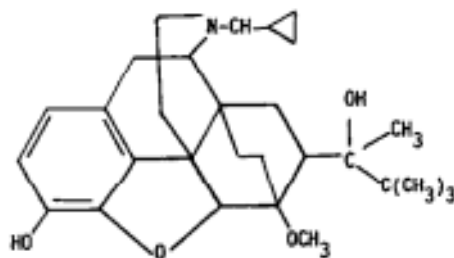
Η βουπρενορφίνη που είναι διαθέσιμη στην αγορά για την θεραπεία της διαταραχής χρήσης οπιοειδών, κυκλοφορεί σε τρία υπογλώσσια σκευάσματα: υπογλώσσια δισκία βουπρενορφίνης, υπογλώσσια δισκία βουπρενορφίνης/ναλοξόνης, και υπογλώσσιο φιλμ βουπρενορφίνης/ναλοξόνης. Η χρήση του σκευάσματος βουπρενορφίνης/ναλοξόνης προορίζεται για την πρόληψη σε περίπτωση λανθασμένης χρήσης του φαρμάκου με ένεση (Saxon et al. 2013).

1.2.1 Μεταβολισμός και απορρόφηση της βουπρενορφίνης

Η απορρόφησή της ξεκινάει αμέσως μετά την υπογλώσσια πρόσληψή της. Η υπογλώσσια βιοδιαθεσιμότητα παρουσιάζει μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων, αλλά του δισκίου κυμαίνεται περίπου στο 35%. Υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου με N-απαλκυλίωση και γλυκουρονική σύζευξη στο λεπτό έντερο, και για αυτό παρουσιάζει πολύ χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα όταν λαμβάνεται από το στόμα. Ωστόσο, το ποσοστό που περνάει στο αίμα, είναι επαρκές ώστε να καθιστά το φάρμακο αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση της εξάρτησης από τα οπιοειδή. Η N-απαλκυλίωση καταλύεται από το κυτόχρωμα P450 (CYP) 3A4, και ένα από τα προϊόντα της είναι ο ενεργός μεταβολίτης της βουπρενορφίνης, η νορβουπρενορφίνη.

Ο μέσος χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωσή της στο πλάσμα μετά την υπογλώσσια χορήγηση, κυμαίνεται από 40 λεπτά έως και 3,5 ώρες. Η βουπρενορφίνη παρουσιάζει μεγάλο όγκο κατανομής και συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες (96%). Το μεγαλύτερο ποσοστό αποβάλλεται μέσω των κοπράνων, ενώ το 10-30% απεκκρίνεται μέσω των ούρων. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στα υπογλώσσια σκευάσματα πολλές φορές προστίθεται

και η ναλοξόνη ώστε να μειωθεί η πιθανότητα κατάχρησης του προϊόντος. Η παρουσία ναλοξόνης δεν φαίνεται να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της βουπρενορφίνης. Τέλος, η βουπρενορφίνη διαπερνά τον πλακούντα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και φαίνεται ότι περνά και στο μητρικό γάλα (Elkader and Sproule 2005).



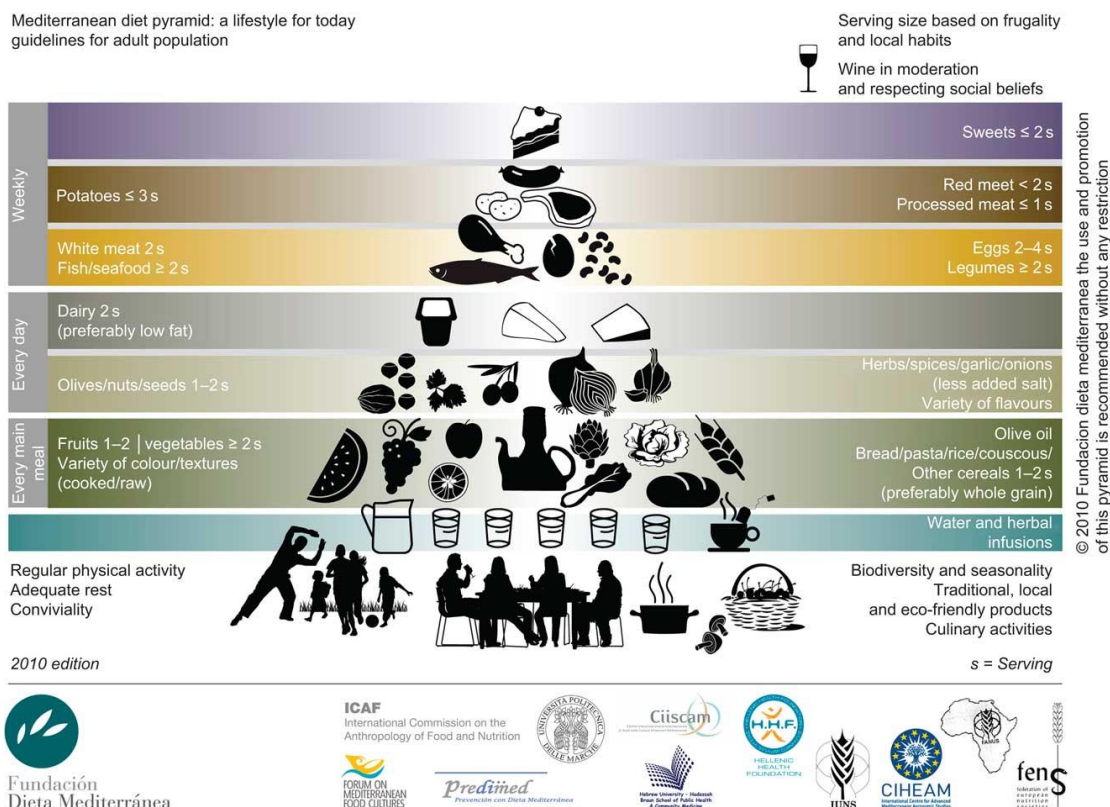
Εικόνα 2: Χημική δομή της βουπρενορφίνης (Lewis, 1985)

1.3 Μεσογειακή Διατροφή

Η Μεσογειακή Διατροφή (ΜΔ) είναι μία διατροφή που χρησιμοποιεί μεγάλες ποσότητες ελαιόλαδου ως πηγή λίπους και περιλαμβάνει υψηλή κατανάλωση τροφίμων φυτικής προέλευσης όπως τα φρούτα, τα λαχανικά, τα όσπρια, τους ξηρούς καρπούς και σπόρους, καθώς και δημητριακά ολικής άλεσης. Υποστηρίζει, επίσης, τη συχνή αλλά μέτρια κατανάλωση κρασιού και κυρίως του κόκκινου μαζί με τα γεύματα, τη μέτρια πρόσληψη θαλασσινών, πουλερικών, αυγών και γαλακτοκομικών προϊόντων (ιδίως του γιαουρτιού και του τυριού, αλλά όχι πλήρους γάλακτος, βουτύρου ή κρέμας γάλακτος) και, τέλος, χαμηλή κατανάλωση γλυκών και κόκκινων επεξεργασμένων κρεάτων (Martínez-González et al. 2015). Οι συνιστώμενες ποσότητες και συχνότητες κατανάλωσης του κάθε τροφίμου απεικονίζονται μεταξύ άλλων και σε πυραμίδες. Η πυραμίδα που περιέχει τις συστάσεις που προτείνονται για τον ενήλικο πληθυσμό απεικονίζεται στην Εικόνα 3.

Η ΜΔ αποτελεί ένα πρότυπο διατροφής το οποίο ενσωματώθηκε στον τρόπο ζωής που εφαρμόζονταν στην Ελλάδα και τη Νότια Ιταλία στις αρχές του 1960, όπου το προσδόκιμο ζωής των ενηλίκων ήταν ιδιαίτερα υψηλό, ενώ τα ποσοστά των χρόνιων ασθενειών που σχετίζονταν με τη δίαιτα ήταν αρκετά χαμηλά (Sikalidis et al. 2021). Ορίστηκε αρχικά από τον Ancel Keys ως χαμηλή σε κορεσμένα λίπη και πλούσια σε φυτικά έλαια. Στη μελέτη των 7 Χωρών, αυτό

το διαιτητικό μοτίβο συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου σε σχέση με τις νοτιότερες Ευρωπαϊκές χώρες και τις ΗΠΑ μετά από 25 χρόνια παρακολούθησης. Τις τελευταίες δεκαετίες, η μελέτη της έχει προχωρήσει αρκετά και ο ορισμός που αρχικά τέθηκε από τον Keys έχει εξελιχθεί (Davis et al. 2015).



Εικόνα 3: Πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής (Bach-Faig et al. 2011)

Η διατροφική πυραμίδα παρουσιάζει σημαντικά στοιχεία για την επιλογή των τροφίμων τόσο ποσοτικών, όσο και ποιοτικών, υποδεικνύοντας τις σχετικές ποσότητες και τη συχνότητα κατανάλωσης των μερίδων των κύριων ομάδων τροφίμων που αποτελούν το Μεσογειακό Διατροφικό Πρότυπο (ΜΔΠ). Το μοτίβο περιλαμβάνει όλες τις ομάδες τροφίμων και τα στοιχεία που το καθιστούν υγιεινό ή ανθυγιεινό είναι: η ποικιλία των τροφών και των μαγειρικών τεχνικών, καθώς και οι επαρκείς συχνότητες και ποσότητες στην καθημερινή δίαιτα. Η ποικιλία τροφών στη διατροφή εξασφαλίζει την ελαχιστοποίηση των πιθανοτήτων ανεπαρκειών συγκεκριμένων συστατικών. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η προσκόλληση στο ΜΔΠ έχει συσχετιστεί με καλύτερο προφίλ θρεπτικών συστατικών και με χαμηλότερο επιπολασμό ατόμων που εμφανίζουν ανεπαρκή πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών σε σχέση με άλλα διατροφικά μοτίβα όπως αυτό του Δυτικού τύπου.

Τα τρόφιμα φυτικής προέλευσης βρίσκονται στη βάση της πυραμίδας. Παρέχουν βασικά θρεπτικά συστατικά, φυτικές ίνες και προστατευτικές ουσίες που συνεισφέρουν στην γενικότερη ευεξία, τον κορεσμό και την συντήρηση μιας ισορροπημένης διαίτας και για αυτόν το λόγο θα έπρεπε να καταναλώνονται σε μεγάλη συχνότητα καθώς και σε μεγάλες ποσότητες. Τέλος, είναι υπεύθυνα για την πρόληψη πολλών χρόνιων ασθενειών και για τον έλεγχο του βάρους (Martínez-González et al. 2015).

1.3.1 Οφέλη της ΜΔ

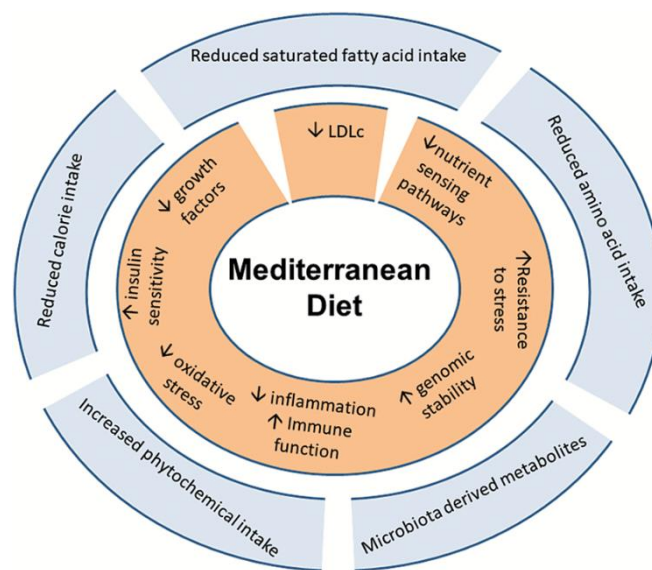
Όλο και περισσότερα δεδομένα δείχνουν ότι ένα διαιτητικό μοτίβο που βασίζεται στις αρχές της ΜΔ συσχετίζεται με πολλά οφέλη στην υγεία. Με τη διενέργεια μίας συνολικής ανασκόπησης σε μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης και τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (RCTs: Randomized Control Trials), έχει αποδειχθεί η προληπτική του δράση στις καρδιαγγειακές παθήσεις σε μεσογειακούς και μη πληθυσμούς. Πιο συγκεκριμένα, εντοπίστηκαν 13 μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης και 16 μετα-αναλύσεις RCT που διερευνούσαν τη σχέση μεταξύ της προσήλωσης στη ΜΔ και 37 διαφορετικών εκβάσεων υγείας, για συνολικό αριθμό συμμετεχόντων άνω των 12.8000.000 (Dinu et al. 2017). Επιπλέον, τα αποτελέσματα της μελέτης Predimed έδειξαν ότι η υιοθέτηση ΜΔ συμπληρωμένης με έξτρα παρθένο ελαιόλαδο ή με ξηρούς καρπούς συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων (Estruch et al. 2018).

Οι ιδιότητες της ΜΔ μπορούν να έχουν θετικό αντίκτυπο στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο, καθώς μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη και μεταβολικών παθήσεων ενώ υπάρχουν ενδείξεις του πιθανού ρόλου της στην πρόληψη ορισμένων τύπων καρκίνου. Ο μηχανισμός με τον οποίο η ΜΔ ασκεί τα ευεργετικά της αποτελέσματα σε αυτούς τους τομείς, ωστόσο, δεν είναι πλήρως γνωστός. Οι παράγοντες που έχουν ανακαλυφθεί και ενδεχομένως αλληλεπικαλύπτονται παρουσιάζονται στην Εικόνα 4. Αξίζει να σημειωθεί πάντως ότι νέα έρευνα έδειξε ότι η υψηλή προσκόλληση στη ΜΔ συσχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ψυχικών διαταραχών συμπεριλαμβανομένης της γνωστικής εξασθένησης και της κατάθλιψης (Martini 2019).

Οι πέντε πιο σημαντικοί μηχανισμοί που μεσολαβούν στις επιδράσεις της παραδοσιακής ΜΔ στην υγεία και την διάρκεια ζωής, είναι οι ακόλουθοι:

- 1) υπολιπιδαιμική δράση
- 2) προστατευτική δράση έναντι του οξειδωτικού στρες, της φλεγμονής και της συσσώρευσης αιμοπεταλίων
- 3) ρύθμιση ορμονών και αυξητικών παραγόντων που εμπλέκονται στην παθογένεση του καρκίνου
- 4) αναστολή των μονοπατιών ανίχνευσης θρεπτικών συστατικών μέσω περιορισμού συγκεκριμένων αμινοξέων
- 5) παραγωγή μεταβολιτών μέσω μεσολάβησης της εντερικής μικροχλωρίδας που επηρεάζουν την μεταβολική υγεία

Η κατανάλωση μιας Μεσογειακής Δίαιτας πλούσιας σε ελάχιστα επεξεργασμένα φυτικά τρόφιμα έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων ασθενειών καθώς και με αυξημένο προσδόκιμο ζωής. Δεδομένα από διάφορες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες υποδεικνύουν θετική επίδραση σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών καταστάσεων όπως στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων, στον διαβήτη τύπου 2, στην κολπική μαρμαρυγή και στον καρκίνο του μαστού. Επιπλέον, σύμφωνα με ορισμένες πληθυσμιακές και προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες, η ΜΔ μπορεί να έχει προστατευτική δράση ενάντια στην παχυσαρκία, την υπέρταση, το εγκεφαλικό, τις αλλεργίες και την Νόσο του Alzheimer και του Parkinson (Tosti et al. 2018).



Εικόνα 4: Παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της Μεσογειακής Διατροφής

1.3.2 Μεσογειακή Διατροφή και Οξειδωτικό Στρες

Όπως προαναφέρθηκε, η υψηλότερη προσκόλληση στη ΜΔ, συσχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών (Estruch et al. 2018). Η κύρια υπόθεση που αφορά τον μηχανισμό αυτής της συσχέτισης, είναι η μείωση του οξειδωτικού στρες λόγω των αντιοξειδωτικών συστατικών της δίαιτας (Jun et al. 2008). Επειδή, πρόκειται για μία διατροφή με ποικιλία, προσδίδει με πιο αποδοτικό τρόπο στον οργανισμό αντιοξειδωτικά σε σχέση με τα συμπληρώματα. Εάν χορηγηθούν μεμονωμένες ενώσεις σε απομονωμένη μορφή ωστόσο, μπορεί να προκληθεί το αντίθετο αποτέλεσμα από το αναμενόμενο, προκαλώντας οξειδωτικό στρες. Η χορήγηση αντιοξειδωτικών με τη μορφή συμπληρωμάτων αντί μιας ποικίλης διατροφής, έχει, επίσης συσχετιστεί με τη μείωση της συνεργιστικής δράσης των συστατικών (Hadziabdic et al. 2012). Στις διάφορες μελέτες που διεξάγονται για τη σημασία της ΜΔ στην αντιμετώπιση του οξειδωτικού στρες, γίνεται χρήση μεμονωμένων δεικτών για την εκτίμηση της οξειδωτικής βλάβης, της δραστηριότητας των ενζυμικών αντιοξειδωτικών και της συγκέντρωσης των μη ενζυμικών αντιοξειδωτικών (Górska et al. 2020).

Ο Keys στον πρώτο ορισμό που είχε δώσει, είχε περιγράψει την ΜΔ ως πλούσια σε ελαιόλαδο, και φτωχή σε κορεσμένα λιπαρά οξέα. Δεδομένων των επιστημονικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν τα επόμενα χρόνια, ο ορισμός αυτός μεταβλήθηκε το 2005. Σε αυτόν, περιλαμβάνονται οι διατροφικοί παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για τις ευεργετικές για την

υγεία ιδιότητες της ΜΔ. Πιο συγκεκριμένα, οι τρεις αυτοί παράγοντες είναι ο λόγος των μονοακόρεστων προς τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, η αντιοξειδωτική ικανότητα της ΜΔ και η πρόσληψη διαιτητικών ινών και φυτοστερόλης.

Το ελαιόλαδο που αποτελεί ένα από τα κύρια συστατικά της ΜΔ, διακρίνεται για τις ευεργετικές για την υγεία ιδιότητές του (Galbete et al. 2018). Πρωτίστως, είναι πηγή ελαϊκού οξέος, βιταμίνης Ε και πολυφαινόλων. Οι Machowetz et al εντόπισαν ότι τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα που περιέχονται στο ελαιόλαδο, ίσως να είναι υπεύθυνα για τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες του και ανακάλυψαν ότι η κατανάλωση 25 ml ημερησίως, μείωσε κατά 13% τις βλάβες που προκαλούνται στο DNA από τις δραστικές ρίζες οξυγόνου. Στη μελέτη των Luisi και συνεργατών, σημειώθηκε μείωση των δεικτών οξειδωτικού στρες μυελοπεροξειδάση και 8-υδροξυ-2-δεοξυγουανωσίνη σε ανθρώπους που κατανάλωναν 40 g ελαιολάδου ημερησίως. Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες του λαδιού, ωστόσο, μπορεί να οφείλονται και στην παρουσία πολυφαινόλων. Οι τελευταίες έχουν την ικανότητα να ελαττώνουν τον αριθμό των δραστικών μορφών οξυγόνου και να εξουδετερώνουν πιθανούς καρκινογόνους μεταβολίτες. Η ΜΔ περιέχει και άλλες πηγές πολυφαινόλων όπως τα φρούτα, τα λαχανικά και οι ξηροί καρποί. Οι μεταβολίτες των πολυφαινόλων παράγονται ως αποτέλεσμα της δράσης της μικροχλωρίδας του εντέρου και απορροφώνται σε μεγαλύτερο βαθμό, εμφανίζοντας έτσι πιο ισχυρή αντιοξειδωτική ικανότητα από τις πρόδρομες ενώσεις τους. Η παρουσία και άλλων συστατικών στη διατροφή, ωστόσο, είναι ένας ακόμα παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητά τους στην μείωση του οξειδωτικού στρες. Πιο συγκεκριμένα, η παρουσία πρωτεϊνών δυσχεραίνει την αντιοξειδωτική τους δράση.

Από την άλλη, και τα καροτενοειδή μπορούν να αποτελέσουν συστατικά στα οποία μπορούν να αποδοθούν οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες της ΜΔ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα διάφορων επιδημιολογικών μελετών (Rao et al. 2007, Pechinskii and Kuregyan, 2014, Saini et al. 2015), δίαιτες πλούσιες σε καροτενοειδή συσχετίζονται με την μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ασθενειών, μεταξύ άλλων και νευροεκφυλιστικών ασθενειών, των οποίων η παθοφυσιολογία μπορεί να συσχετίζεται με οξειδωτικό στρες. Το τελευταίο, μπορεί να επηρεάσει την παθοφυσιολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης, της νόσου Alzheimer και Parkinson. Πιο συγκεκριμένα, η περίσσεια ελευθέρων ριζών στο σώμα μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση των γνωστικών λειτουργιών, αλλοίωση της άνοιας, και αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου.

Το πλεονέκτημα της ΜΔ έναντι των συμπληρωμάτων στην αποτελεσματικότητά της οφείλεται στη συνεργιστική δράση των διάφορων αντιοξειδωτικών που περιέχει. Τα καροτενοειδή για παράδειγμα, μαζί με τη βιταμίνη Ε διεγείρουν την αντιοξειδωτική δράση της βιταμίνης C. Στη μελέτη των Pedersen και συνεργατών (Pedersen et al. 2000) βρέθηκε ότι η κατανάλωση 500 ml χυμού κράνμπερι, οδήγησε σε αύξηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος, πιθανώς λόγω της αυξημένης περιεκτικότητας σε βιταμίνη C. Η βιταμίνη αυτή κρίνεται πολύ σημαντική χάρη στις αντιοξειδωτικές της ιδιότητες αλλά και στην ικανότητά της να αναγεννά την βιταμίνη Ε. Αυτή με τη σειρά της, αποτελεί ένα από τα πιο ισχυρά αντιοξειδωτικά που βρίσκονται στα τρόφιμα καθώς προλαμβάνει την υπεροξείδωση των λιπιδίων και σταθεροποιεί τις κυτταρικές μεμβράνες. Θα πρέπει όμως, να λαμβάνονται υπόψη παράγοντες όπως η σωστή δοσολογία, ο χρόνος και η διάρκεια χορήγησής της.

Το σελήνιο είναι ένα ιχνοστοιχείο με αντιοξειδωτικές ιδιότητες που βρίσκεται φυσικά σε ορισμένες τροφές και εμφανίζεται σε διάφορες μορφές στα φυτικά τρόφιμα που υπάρχουν σε αφθονία στην ΜΔ όπως το μπρόκολο, το σκόρδο, οι ξηροί καρποί και τα προϊόντα δημητριακών.

Τα φρούτα, τα λαχανικά, το ελαιόλαδο, και η παρουσία ψαριών και ξηρών καρπών είναι τα στοιχεία που καθορίζουν τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες της ΜΔ. Τα ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά, τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, η βιταμίνη Ε και οι πολυφαινόλες πιθανώς να είναι υπεύθυνα για τις επιδράσεις της ΜΔ (Górska et al. 2020).

1.3.3 Μεσογειακή Διατροφή και Εξάρτηση από Οπιοειδή

Υπολογίζεται ότι περίπου το 5% του παγκόσμιου πληθυσμού κάνει χρήση ναρκωτικών ουσιών τουλάχιστον μία φορά ημερησίως και το 0,6% πάσχει από σοβαρή διαταραχή χρήσης ουσιών. Υπάρχουν διάφοροι τύποι θεραπειών, συμπεριλαμβανομένης της αποτοξίνωσης (πλήρης αποχή) και της θεραπείας υποκατάστασης με οπιοειδή (OST:opioid substitution treatment). Στην OST, οι ασθενείς λαμβάνουν μεθαδόνη ή βουπρενορφίνη ώστε να μειώσουν τα συμπτώματα στέρησης αλλά και την επιθυμία για την εκ νέου χρήση οπιοειδών (στη βιβλιογραφία εμφανίζεται με τον όρο craving). Σε γενικές γραμμές, ο πληθυσμός που ακολουθεί την OST παρουσιάζει χαοτικό τρόπο ζωής και το μεγαλύτερο μέρος των χρημάτων του ξοδεύεται σε ψυχοδραστικές ουσίες παρά σε τρόφιμα. Ως αποτέλεσμα, διαταράσσεται η πρόσληψη φαγητού τους, η οποία οδηγεί σταδιακά σε υποθρεψία. Ο υποσιτισμός μπορεί με τη σειρά του να ενισχύσει τα τοξικά αποτελέσματα των ναρκωτικών (Mahboub et al. 2020).

Σε γενικές γραμμές, οι εξαρτημένοι από τα οπιοειδή ασθενείς παρουσιάζουν πολλαπλές ελλείψεις σε θρεπτικά συστατικά και βιταμίνες με αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Ως εκ τούτου, έχουν ανάγκη από τη λήψη βιταμινών και ανόργανων συστατικών ώστε να βελτιώσουν την κατάσταση της υγείας τους (Karajibani et al. 2012). Συνολικά, η μακροχρόνια κατάχρηση ναρκωτικών συνδέεται με παθολογικές αλλαγές σε ορισμένα όργανα, οι οποίες διαμεσολαβούνται από το οξειδωτικό στρες (Ghazavi et al. 2013). Τα μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά, ωστόσο, τα οποία μπορούν να ληφθούν από τη διατροφή, όπως η βιταμίνη Α, η βιταμίνη Ε, η βιταμίνη C, τα καροτενοειδή, το λιποϊκό οξύ, η θειορεδοξίνη, και η ουμπικινόνη, ενισχύουν τον οργανισμό έναντι των οξειδωτικών παραγόντων (Devasagayam et al. 2004). Έχει παρατηρηθεί ότι η μέση πρόσληψη βιταμίνης Α, Ε, C, Β12 και φολικού οξέος σε χρήστες που είναι εξαρτημένοι από οπιοειδή είναι χαμηλότερη από τη συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη αναφοράς (DRI: Dietary Reference Intake) (Montazerifar et al. 2014), όπως και η χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών ως κύριων πηγών βιταμινών σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό (Himmelgreen et al. 1998). Οι ασθενείς που είναι εξαρτημένοι από τα οπιοειδή φαίνεται να έχουν μία τάση να αντικαθιστούν τα τρόφιμα που είναι πλούσια σε πρωτεΐνες και λίπος με μία δίαιτα σχετικά φτωχή σε βιταμίνες (Morabia et al. 1989).

Έχει επιβεβαιωθεί υψηλός επιπολασμός των ατόμων που κάνουν χρήση ναρκωτικών ουσιών και παράλληλα παρουσιάζουν και διαταραχές διάθεσης όπως άγχος ή κατάθλιψη από πολλές μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες (Regier et al. 1990, Grant et al. 2004, Kessler et al. 1997). Οι διαταραχές αυτές επιδρούν αρνητικά στην ανάρρωση των χρηστών, κάτι που οδηγεί εύκολα σε υποτροπή. Τα απαραίτητα μικροθρεπτικά συστατικά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της διάθεσης από τον εγκέφαλο, και η έλλειψη ή η ανεπαρκής πρόσληψη αυτών, συσχετίζονται με κακή ψυχική υγεία, και κυρίως κατάθλιψη.

Η σεροτονίνη συμβάλλει στη ρύθμιση αρκετών ειδών συμπεριφοράς, όπως η επιθετικότητα, η βία, ο ύπνος και η όρεξη (Silber and Schmitt. 2010). Η σύνθεσή της ξεκινά με το αμινοξύ τρυπτοφάνη. Η αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης της τελευταίας επομένως, μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σεροτονίνης, ρυθμίζοντας έτσι τις προαναφερθείσες συμπεριφορές. Τα δεδομένα στη βιβλιογραφία αναφορικά με τη θετική επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης τρυπτοφάνης στην κατάθλιψη είναι αντικρουόμενα και δεν έχει επιβεβαιωθεί ακόμα η αποτελεσματικότητά της στη θεραπεία της χρήσης των ναρκωτικών ουσιών (Laura Steenbergen et al. 2016).

Η τυροσίνη και η φαινυλαλανίνη εμπλέκονται, επίσης, στη σύνθεση ντοπαμίνης και κατεχολαμινών που επηρεάζουν τη συμπεριφορά, αλλά τα δεδομένα είναι περιορισμένα αναφορικά με το αν η συμπληρωματική χορήγησή τους είναι ευεργετική στη θεραπεία των ατόμων που κάνουν χρήση οπιοειδών. Όταν οι ασθενείς που είναι εξαρτημένοι από ηρωίνη ή οπιοειδή λάβουν έναν συνδυασμό αμινοξέων, συγκεκριμένα φαινυλαλανίνη, τρυπτοφάνη, τυροσίνη και γλουταμίνη κατά την αποτοξίνωσή τους, τότε παρουσιάζουν σημαντική μείωση της επιθυμίας για οπιοειδή (Chen et al. 2004). Η χορήγηση μικροθρεπτικών συστατικών είναι απαραίτητη ως συμπαραάγοντας για τη σύνθεση σεροτονίνης, ντοπαμίνης και κατεχολαμινών. Ανεπάρκειες σε μικροθρεπτικά όπως ο χαλκός, το σελήνιο, το μαγνήσιο, το μαγγάνιο, το φυλλικό οξύ, και βιταμίνες του συμπλέγματος Β είναι συνδεδεμένες με την κατάθλιψη, η οποία ενδέχεται να εμποδίζει τη διαδικασία θεραπείας των χρηστών ναρκωτικών. Επομένως, η χορήγηση βιταμινών και μετάλλων θα πρέπει να εξετάζεται για τη διαχείριση της υποθρεψίας αλλά και ως προληπτικό μέτρο της υποτροπής (Herbison et al. 2012). Τα λιπαρά οξέα εμπλέκονται, επίσης, στη ρύθμιση των προαναφερθέντων συμπεριφορών. Με την εξωγενή χορήγηση συμπληρωμάτων ωμέγα-3 λιπαρών οξέων (EPA: eicosapentaenoic acid και DHA: docosahexaenoic acid), επιτυγχάνεται μείωση των αυξημένων επιπέδων της ορμόνης απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης, η οποία σχετίζεται με αμυντικές και βίαιες συμπεριφορές (Hibbeln et al. 2004).

Συμπερασματικά, η διαιτητική πρόσληψη των προαναφερθέντων μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών, βιταμινών, αμινοξέων και λιπαρών οξέων μέσω της ΜΔ, μπορεί να έχει θετικό αντίκτυπο στις ψυχολογικές συμπεριφορές που θα μπορούσαν να αποτρέψουν την υποτροπή και την εκ νέου χρήση ναρκωτικών. Η πρόσληψη συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών, όπως τα αμινοξέα και τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, είναι πολλά υποσχόμενη για τη μείωση της υποτροπής και τη βελτίωση της ψυχικής υγείας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά είναι απαραίτητη η διεξαγωγή περισσότερων μελετών υψηλής ποιότητας που θα αποδεικνύουν ότι τα συμπληρώματα αυτά μπορούν να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε άτομα που κάνουν χρήση ουσιών (Mahboub et al. 2021).

Σκοπός της μελέτης

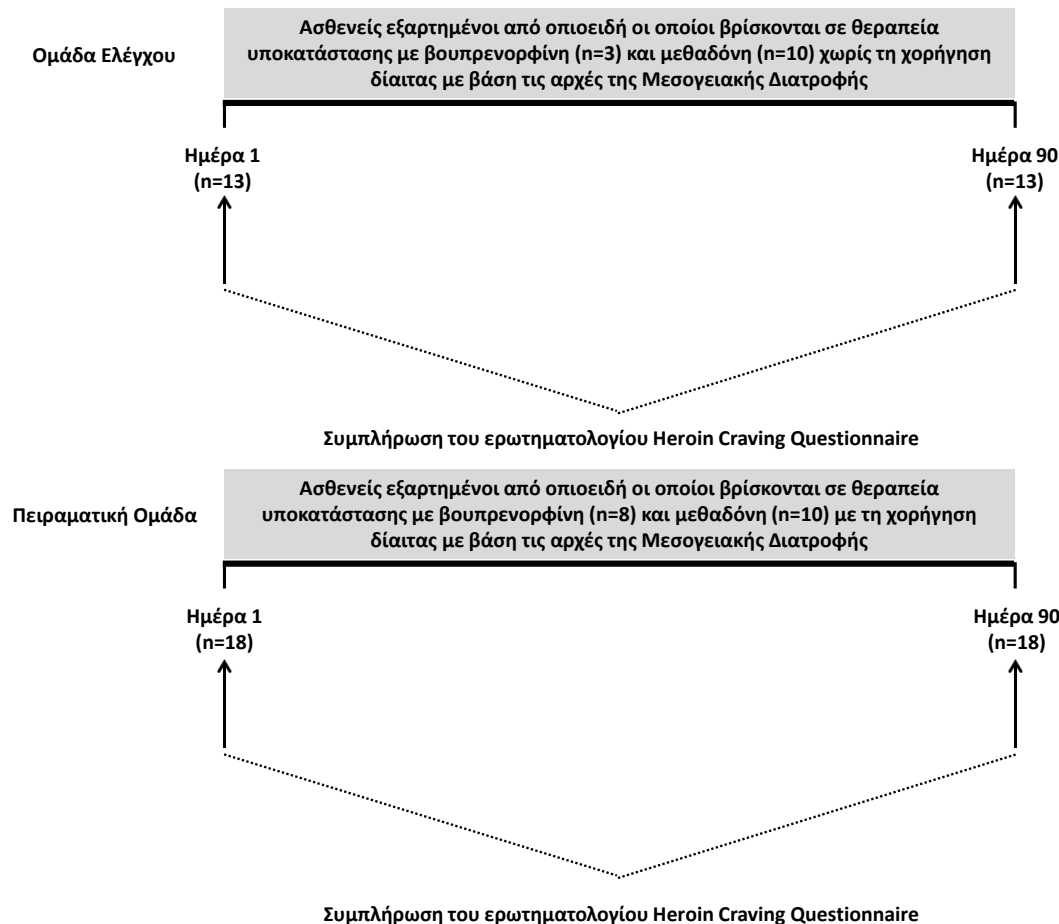
Προκειμένου να διερευνηθεί η επίδραση της ΜΔ στην επιθυμία για εκ νέου χρήση οπιοειδών (craving) σε ασθενείς που βρίσκονται υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησής τους με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη, έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες και τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά. Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στο να διερευνήσει κατά πόσο η χορήγηση της ΜΔ μπορεί να μειώσει την επιθυμία για τη χρήση οπιοειδών (craving), και να συσχετίσει αυτή την επίδραση με δείκτες οξειδοαναγωγής, προσφέροντας έτσι νέες προοπτικές στην ενίσχυση της θεραπευτικής προσέγγισης των εξαρτημένων από οπιοειδή ασθενών.

2. Υλικά και Μέθοδοι

2.1 Σχεδιασμός της μελέτης

Στην παρούσα μελέτη, συμμετείχαν εθελοντικά ασθενείς του Οργανισμού Κατά των Ναρκωτικών (Αθήνα) οι οποίοι είναι εξαρτημένοι από οπιοειδή και ακολουθούν θεραπεία υποκατάστασης με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη. Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν προσωπικά για τη διεξαγωγή της έρευνας, και έλαβαν λεπτομερή ανάλυση των στόχων και των πλεονεκτημάτων της. Στη συνέχεια, υπέγραψαν την συναίνεση για τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Όλα τα προσωπικά δεδομένα και οι πληροφορίες των ασθενών που συλλέχθηκαν, διατηρούνται αυστηρά απόρρητα σε υπολογιστές οι οποίοι προστατεύονται με κωδικό ασφαλείας μέσα στις εγκαταστάσεις του OKANA, δεν μεταφέρονται εκτός του ιδρύματος και πρόσβαση έχουν μόνο οι ερευνητές. Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν τα παρακάτω: οι ασθενείς θα έπρεπε να είναι άνω των 20 ετών, να έχουν είτε ψυχολογική είτε σωματική εξάρτηση, και να εμφανίζουν ενεργή διαταραχή χρήσης ουσιών. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν την ύπαρξη κάποιας σοβαρής οργανικής νόσου η οποία θα εμποδίζει την παρακολούθηση του προγράμματος και τις υποτροπές σε άλλες ψυχοτρόπες ουσίες εκτός των χορηγηθέντων. Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε εβδομαδιαίο έλεγχο ούρων για τον έλεγχο της ταυτόχρονης χρήσης άλλων οπιοειδών. Η μεθαδόνη χορηγείται ως πόσιμο διάλυμα καθαρής μεθαδόνης διαλυμένης σε νερό σε αναλογία 1:10. Η μέση ημερήσια δόση που χορηγούταν στους ασθενείς ήταν 65 έως και 75 mg. Η βουπρενορφίνη από την άλλη, είναι διαθέσιμη σε μορφή δισκίων των 8 mg και των 2 mg, με μέση ημερήσια δόση 14-16 mg. Όλες οι ημερήσιες δόσεις καθιερώθηκαν με βάση τα εθνικά και διεθνή πρότυπα των προαναφερθέντων φαρμακευτικών ουσιών. Ακολουθώντας τον πειραματικό σχεδιασμό, οι ασθενείς διαχωρίστηκαν τυχαιοποιημένα με τη χρήση λογισμικού υπολογιστή. Σχηματίστηκαν δύο ομάδες, η ομάδα παρέμβασης (experimental group) (n=18), στην οποία δίνονταν γεύματα βασισμένα στο μεσογειακό διατροφικό πρότυπο, και η ομάδα ελέγχου (control group) (n=13), η οποία δεν ακολουθούσε αυτό το διατροφικό πρότυπο. Πραγματοποιήθηκε περαιτέρω διαχωρισμός των δύο ομάδων σε δύο επιμέρους υποομάδες με βάση τη φαρμακευτική θεραπεία υποκατάστασης οπιοειδών που λάμβαναν. Πιο συγκεκριμένα, η πειραματική ομάδα (ομάδα παρέμβασης) απαρτίζεται από ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης με βουπρενορφίνη (n=8) και ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης με μεθαδόνη (n=10). Η ομάδα ελέγχου αποτελείται από ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης με βουπρενορφίνη και στους οποίους δεν εφαρμόστηκε κάποια παρέμβαση (n=3) και ασθενείς

που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης με μεθαδόνη στους οποίους, επίσης, δεν εφαρμόστηκε κάποια παρέμβαση (n=10). Ο πειραματικός σχεδιασμός της μελέτης απεικονίζεται στην Εικόνα 5.



Εικόνα 5. Ο πειραματικός σχεδιασμός της μελέτης

2.2 Παρέμβαση

Η παρέμβαση περιλάμβανε τη χορήγηση γευμάτων βασισμένων στο μεσογειακό διατροφικό πρότυπο και είχε διάρκεια τριών μηνών. Τα γεύματα δίνονταν τρεις φορές την ημέρα, μία το πρωί, μία το μεσημέρι και μία το βράδυ. Τα γεύματα ήταν μια ευγενική προσφορά της εταιρίας Γευσήνους, η οποία δραστηριοποιείται στο Κρυονέρι Αττικής. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι τα διατροφικά σκευάσματα προετοιμάζονταν καθημερινά σύμφωνα με το πρότυπο της ΜΔ, δηλαδή 55-60% υδατάνθρακες, 10-15% πρωτεΐνες και 30-35% λίπος. Παρέχονταν στους ασθενείς σε έτοιμη μορφή γευμάτων ως πρωινό, μεσημεριανό και βραδινό. Το κάθε γεύμα

περιλάμβανε παρθένο ελαιόλαδο, δημητριακά ολικής άλεσης, ζυμαρικά, ψωμί, ρύζι, φρούτα και συγκεκριμένα ένα μήλο και λαχανικά εποχής όπως καρότο, κρεμμύδι, λάχανο, μαρούλι και ντομάτα. Σε καθημερινή βάση, παρέχονταν γαλακτοκομικά προϊόντα όπως γάλα και κίτρινο τυρί χαμηλών λιπαρών, καθώς και όσπρια σε ένα γεύμα. Συνολικά κάθε εβδομάδα δίνονταν τρία γεύματα με αυγά, δύο γεύματα με κοτόπουλο, τρία γεύματα με ψάρι και ένα γεύμα με κόκκινο κρέας, είτε χοιρινό είτε μοσχαρίσιο. Όλα τα διατροφικά σκευάσματα ακολουθούσαν τα πρότυπα ποιότητας HACCP για την προετοιμασία, τη παρασκευή, τη συσκευασία και τη διανομή τους.

2.3 Ερωτηματολόγιο Heroin Craving Questionnaire

Για την αξιολόγηση της επίδρασης της ΜΔ στην εκ νέου επιθυμία χρήσης οπιοειδών (craving), χρησιμοποιήθηκε το Ερωτηματολόγιο Επιθυμίας Λήψης Οπιοειδών (HCQ: Heroin Craving Questionnaire). Το ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε από τους ίδιους τους ασθενείς, ενώ είναι ένα διεθνώς αποδεκτό και σταθμισμένο στην Ελληνική γλώσσα εργαλείο (Leventelis et al. 2020). Αποτελείται από 45 ερωτήσεις που χωρίζονται σε 5 διαστάσεις. Πιο συγκεκριμένα, αφορούν την επιθυμία για χρήση ηρωίνης, τις προθέσεις για χρήσης ηρωίνης, την πρόβλεψη θετικού αποτελέσματος, την ανακούφιση ή τη δυσφορία από την αποχή χρήσης, και την έλλειψη ελέγχου της κατάχρησης. Το ερωτηματολόγιο παρουσιάζεται αναλυτικά στην Εικόνα 6. Η βαθμολογία υπολογίζεται από μια επταβάθμια κλίμακα Likert που κυμαίνεται από το 1 (διαφωνώ απόλυτα) έως το 7 (συμφωνώ απόλυτα).

**ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΕΠΙΘΥΜΙΑΣ ΛΗΨΗΣ ΟΠΙΟΕΙΔΟΥΣ (Ε.Ε.Λ.Η.)
ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΕ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΕΞΑΡΤΗΣΗΣ
(HEROIN CRAVING QUESTIONNAIRE - HCQ)**

Ε.Ε.Λ.Η.

ΑΠ: _____ mmHg
Σφ: _____ bpm

ΚΩΔ. ΕΡ.

Σημειώστε πόσο συμφωνείτε ή πόσο διαφωνείτε με κάθε μία από τις ακόλουθες προτάσεις, μαρκάροντας με (X) σε όποια θέση θεωρείτε ότι ανταποκρίνεται σε εσάς μεταξύ του **ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ** και του **ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ**. Όσο πιο κοντά είναι το μαρκάρισμα σε μία από τις δύο θέσεις τόσο υποδηλώνεται η συμφωνία ή η διαφωνία. **Παρακαλείστε στη συμπλήρωση όλων των προτάσεων.** Το ενδιαφέρον των ερευνητών εστιάζεται στο πως εσείς αισθάνεστε ή σκέφτεστε αυτή τη στιγμή που συμπληρώνετε το ερωτηματολόγιο.

ΑΥΤΗ ΤΗ ΣΤΙΓΜΗ

1. Εάν αυτή τη στιγμή μπροστά μου υπήρχε ηρωίνη, θα μου ήταν δύσκολο να μην τη χρησιμοποιήσω.

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ _____: _____: _____: _____: _____: _____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ

2. Η χρήση ηρωίνης δεν θα ήταν ευχάριστη.

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ _____: _____: _____: _____: _____: _____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ

3. Θα ένιωθα λιγότερο εξαντλημένος τώρα εάν έκανα χρήση ηρωίνης.

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ _____: _____: _____: _____: _____: _____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ

4. Εάν είχα την ευκαιρία να κάνω χρήση ηρωίνης αυτή τη στιγμή, δεν νομίζω ότι θα το έκανα.

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ _____: _____: _____: _____: _____: _____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ

5. Η χρήση ηρωίνης δεν θα βοηθούσε στην αύξηση της αυτοσυγκέντρωσης μου.

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ _____: _____: _____: _____: _____: _____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ

6. Ακόμη και εάν ήταν δυνατό, πιθανόν να μην έκανα χρήση ηρωίνης αυτή τη στιγμή.

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ _____: _____: _____: _____: _____: _____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ

7. Δεν μου λείπει τώρα να κάνω χρήση ηρωίνης.

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ _____: _____: _____: _____: _____: _____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ

8. Πρόκειται να κάνω χρήση ηρωίνης το συντομότερο δυνατό.

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ _____: _____: _____: _____: _____: _____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ

9. Ο πόνος και η δυσκινησία δεν θα υποχωρούσαν εάν έκανα χρήση ηρωίνης αυτή τη στιγμή.

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ _____: _____: _____: _____: _____: _____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ

10. Κάνοντας χρήση ηρωίνης τώρα, τα πράγματα θα φαίνονταν τέλεια.

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ _____: _____: _____: _____: _____: _____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ

11. Η επιθυμία μου για χρήση ηρωίνης είναι ακατανίκητη.

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ _____: _____: _____: _____: _____: _____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ

12. Αυτή τη στιγμή, δεν σκέφτομαι να κάνω χρήση ηρωίνης.

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ _____: _____: _____: _____: _____: _____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ

13. Θα μπορούσα να είχα καλύτερο έλεγχο των πραγμάτων, εάν έκανα χρήση ηρωίνης τώρα.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ
14. Κάνοντας χρήση ηρωίνης αυτή τη στιγμή, θα ένιωθα λιγότερο κουρασμένος
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ
15. Δεν θα μπορούσα να αντισταθώ, εάν είχα ηρωίνη τώρα αυτή τη στιγμή.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ
16. Εάν έπαιρνα μικρή δόση ηρωίνης αυτή τη στιγμή, δεν θα ήμουν ικανός να μην έπαιρνα περισσότερη.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ
17. Θέλω τόσο πολύ την ηρωίνη που νιώθω ότι τη γεύομαι.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
18. Τίποτα καλύτερο από τη χρήση ηρωίνης τώρα.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
19. Θα έκανα σχεδόν τα πάντα για ηρωίνη τώρα.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
20. Θα ένιωθα καλά και ευτυχισμένος εάν έκανα χρήση ηρωίνης τώρα.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
21. Δεν θέλω να κάνω χρήση ηρωίνης τώρα.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
22. Θα ήμουν λιγότερο εκνευρισμένος εάν μπορούσα να κάνω χρήση ηρωίνης.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
23. Το μόνο που θα ήθελα τώρα, είναι να κάνω χρήση ηρωίνης.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
24. Θα μου ήταν δύσκολο να απορρίψω την ηρωίνη τώρα.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
25. Ξεκινώντας από τώρα, θα μπορούσα να συνεχίσω τη ζωή μου για μεγάλο διάστημα χωρίς τη χρήση ηρωίνης.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
26. Η χρήση ηρωίνης τώρα, δεν θα με ευχαριστούσε πολύ.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
27. Εάν μπορούσα να κάνω χρήση ηρωίνης αυτή τη στιγμή, δεν θα με βοηθούσε να ηρεμήσω.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
28. Δεν θα με ευχαριστούσε η χρήση ηρωίνης αυτή τη στιγμή.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
29. Δεν θα μπορούσα να ελέγξω τη ποσότητα ηρωίνης που θα χρησιμοποιούσα, εάν είχα εδώ.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

30. Θα ένιωθα περισσότερο δραστήριος, εάν θα έκανα χρήση ηρωίνης.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
31. Εάν είχα ηρωίνη μαζί μου τώρα, πιθανόν να μην τη χρησιμοποιούσα.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
32. Το αίσθημα ζέστης ή ο κρύος ιδρώτας δεν θα υποχωρούσε, εάν έκανα χρήση ηρωίνης τώρα.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
33. Δεν χρειάζομαι την ηρωίνη τώρα.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
34. Θα κάνω χρήση ηρωίνης με την πρώτη ευκαιρία.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
35. Δεν έχω καμία επιθυμία για ηρωίνη αυτή τη στιγμή.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
36. Εάν μπορούσα να κάνω χρήση ηρωίνης, δεν θα ένιωθα λιγότερη ένταση.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
37. Η χρήση ηρωίνης τώρα, θα με ικανοποιούσε.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
38. Θα είναι εύκολο να αποποιηθείς τη χρήση ηρωίνης.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
39. Επιθυμώ πάρα πολύ την ηρωίνη αυτή τη στιγμή.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
40. Εάν προσφερόταν ηρωίνη, θα έκανα χρήση αμέσως.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
41. Κάνοντας χρήση ηρωίνης, θα ένιωθα λιγότερο απογοητευμένος.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
42. Έχω έντονη επιθυμία για ηρωίνη.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
43. Σκέφτομαι τρόπους για την απόκτηση ηρωίνης.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
44. Θα μπορούσα εύκολα να ελέγξω τη ποσότητα ηρωίνης που θα έκανα χρήση αυτή τη στιγμή.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
45. Νομίζω ότι θα μπορούσα να αντισταθώ στη χρήση ηρωίνης τώρα.
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ____:____:____:____:____:____: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

Εικόνα 6. Το Ερωτηματολόγιο Heroin Craving Questionnaire για την εκτίμηση της επίδρασης της ΜΔ στην επιθυμία για εκ νέου χρήση οπιοειδών (craving).

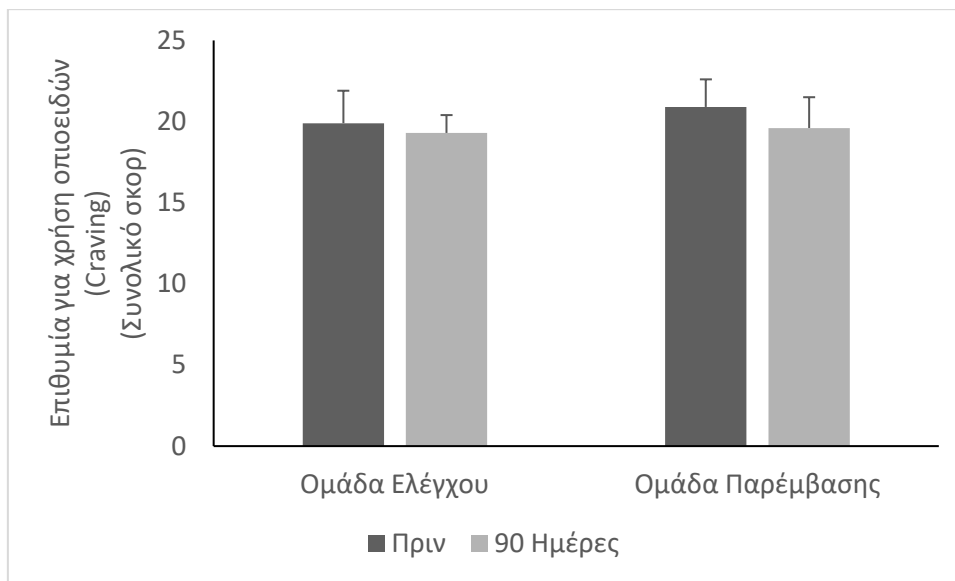
2.4 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία 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.

3. Αποτελέσματα

3.1 Επιθυμία για εκ νέου χρήση οπιοειδών (Craving)

Μετά τη στατιστική ανάλυση, βρέθηκε τάση για κύρια επίδραση του χρόνου ($p=0,08$). Φαίνεται ότι η επιθυμία για χρήση οπιοειδών στην ομάδα της παρέμβασης στις 90 ημέρες έχει μία τάση μείωσης συγκριτικά με τη χρονική στιγμή κατά την έναρξη του πειράματος.



Εικόνα 7. Τα αποτελέσματα της επίδρασης της διατροφικής παρέμβασης με βάση τις αρχές της Μεσογειακής Διατροφής στην επιθυμία για εκ νέου χρήση οπιοειδών (craving) των ασθενών υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση εξάρτησης από οπιοειδή με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη.

3.2 Συσχέτιση της επιθυμίας για εκ νέου χρήση οπιοειδών (craving) με τη συγκέντρωση της ανηγμένης γλουταθειόνης (GSH) των ερυθροκυττάρων

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση συσχέτισης Spearman των δεδομένων της επιθυμίας για εκ νέου χρήση οπιοειδών (craving) με τη συγκέντρωση της ανηγμένης γλουταθειόνης (GSH) των ερυθροκυττάρων. Η GSH είναι ένα από τα σημαντικότερα αντιοξειδωτικά μόρια του αίματος. Από προηγούμενες μετρήσεις, βρέθηκε ότι η τιμή της GSH αυξάνεται μετά τη διατροφική παρέμβαση της με βάση τις αρχές της ΜΔ, επομένως η εν λόγω παρέμβαση βελτίωσε την αντιοξειδωτική κατάσταση του αίματος των ασθενών. Με βάση τα αποτελέσματα της συσχέτισης τα οποία φαίνονται στο παρακάτω σχήμα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0,77$) της επιθυμίας για εκ νέου χρήση οπιοειδών με την GSH στις 90 ημέρες.

Correlations				
			MedDiet90daysCraving	MedDiet90daysGSH
Spearman's rho	MedDiet90daysCraving	Correlation Coefficient	1,000	,084
		Sig. (2-tailed)		,767
		N	17	15
	MedDiet90daysGSH	Correlation Coefficient	,084	1,000
		Sig. (2-tailed)	,767	
		N	15	15

Πίνακας 1: Συσχέτιση Spearman ανάμεσα στο craving και την συγκέντρωση GSH

4. Συζήτηση

Το μεσογειακό διατροφικό πρότυπο έχει συσχετιστεί με πολλαπλά οφέλη στην υγεία αλλά και με τη βελτίωση δεικτών εκτίμησης της οξειδοαναγωγικής κατάστασης και άρα της αντιοξειδωτικής άμυνας στο αίμα. Επομένως, η παρούσα μελέτη, που είναι μέρος μίας μεγάλης πειραματικής προσέγγισης, είχε ως στόχο τη διερεύνηση της πιθανής θετικής επίδρασης μίας διατροφικής παρέμβασης βασισμένης στις αρχές της ΜΔ στην επιθυμία για εκ νέου χρήση οπιοειδών (craving) και κατ' επέκταση και στο οξειδωτικό στρες του αίματος ασθενών που βρίσκονται υπό φαρμακευτική αντιμετώπιση της εξάρτησής τους από οπιοειδή με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη. Η επιθυμία για εκ νέου χρήση οπιοειδών αποτελεί μία καίρια παράμετρο που όταν βελτιώνεται, φαίνεται να επιδρά θετικά στην πορεία των ασθενών προς την απεξάρτηση. Η παράμετρος αυτή ήταν η πρωτεύουσα μεταβλητή στην παρούσα μελέτη. Με βάση τα αποτελέσματα που προέκυψαν, η επιθυμία για εκ νέου χρήση οπιοειδών εμφάνισε μία τάση μείωσης στην ομάδα παρέμβασης στις 90 ημέρες, συγκριτικά με την έναρξη του πειράματος ($p=0,08$). Επομένως, φαίνεται ότι η παρέμβαση έχει μία θετική, αν και όχι στατιστικά σημαντική, επίδραση στην επιθυμία των ασθενών για εκ νέου χρήση οπιοειδών. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε συσχέτιση Spearman της πρωταρχικής αυτής μεταβλητής με τη συγκέντρωση της ανηγμένης γλουταθειόνης του αίματος (GSH) των ασθενών στις 90 ημέρες μετά την παρέμβαση. Σημειώνεται ότι η GSH, που αποτελεί ένα από τα κυριότερα αντιοξειδωτικά του οργανισμού, βελτιώθηκε λόγω της παρούσας παρέμβασης, όπως βρέθηκε μετά από τις σχετικές μετρήσεις. Δεν παρατηρήθηκε, ωστόσο, κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0,77$) μεταξύ των δύο αυτών βιοδεικτών.

Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τις ευεργετικές επιδράσεις της ΜΔ περιλαμβάνουν μείωση της φλεγμονής, των δεικτών οξειδωτικού στρες και των λιπιδίων του αίματος, ενίσχυση της λειτουργίας του ενδοθηλίου καθώς και βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Πολύ πιθανόν, οι επιδράσεις αυτές να μπορούν να αποδοθούν στα βιοενεργά συστατικά της ΜΔ όπως οι πολυφαινόλες, τα μονο- και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και οι φυτικές ίνες. Η παραδοσιακή ΜΔ είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικές βιταμίνες (β-καροτένιο, βιταμίνη E και C), φλαβονοειδή, καροτενοειδή και σελήνιο (Schwingshackl et al. 2020).

Το έξτρα παρθένο ελαιόλαδο, όπως προαναφέρθηκε, το οποίο αποτελεί βασικό συστατικό της ΜΔ, αποτελεί σημαντική πηγή αντιοξειδωτικών φαινολικών ενώσεων συνδεδεμένων με τη μείωση της οξειδωτικής βλάβης του DNA. Υπάρχουν ολοένα και περισσότερες ενδείξεις ότι οι

πολυφαινόλες που προέρχονται από το ελαιόλαδο προάγουν την έκφραση της SIRT1. Η ρεσβερατρόλη που εμπεριέχεται στο κρασί, έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνει την αντίσταση στο οξειδωτικό στρες μέσω ορισμένων σηματοδοτικών μονοπατιών, συμπεριλαμβανομένης της SIRT1, του Nrf2 και του NF-κΒ (Truong, Jun, & Jeong, 2018).

Οι ασθενείς που βρίσκονται υπό φαρμακευτική αγωγή είναι απαραίτητο να λαμβάνουν μικροθρεπτικά συστατικά καθώς πολλά δρουν ως συμπαράγοντες στη σύνθεση σεροτονίνης, ντοπαμίνης και κατεχολαμινών, νευροδιαβιβαστών που ρυθμίζουν την διάθεση. Ανεπάρκειες σε μικροθρεπτικά συστατικά με αντιοξειδωτικές ιδιότητες όπως ο χαλκός, το σελήνιο, το μαγνήσιο, το μαγγάνιο, το φυλλικό οξύ, και βιταμίνες του συμπλέγματος Β έχουν συσχετιστεί με την κατάθλιψη, η οποία ενδέχεται να εμποδίζει τη διαδικασία θεραπείας των χρηστών ψυχοδραστικών ουσιών. Σύμφωνα με διάφορες μελέτες, η πρόσληψη ενός συγκεκριμένου συνδυασμού αμινοξέων, συγκεκριμένα φαινυλαλανίνης, τρυπτοφάνης, τυροσίνης και γλουταμίνης κατά την αποτοξίνωσή τους, οδηγεί σε σημαντική μείωση της επιθυμίας τους για οπιοειδή. Επομένως, η χορήγηση βιταμινών και αμινοξέων που δρουν ως αντιοξειδωτικά θα πρέπει να εξετάζεται ως προληπτικό μέτρο της υποτροπής (Kessler et al. 1997).

Η διαιτητική πρόσληψη των προαναφερθέντων μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών, βιταμινών, αμινοξέων και λιπαρών οξέων μέσω της ΜΔ, μπορεί να έχει θετικό αντίκτυπο στις ψυχολογικές συμπεριφορές που θα μπορούσαν να αποτρέψουν την υποτροπή και την εκ νέου χρήση ναρκωτικών. Η χορήγηση συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών, όπως τα αμινοξέα και τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, είναι πολλά υποσχόμενη για τη μείωση της υποτροπής και τη βελτίωση της ψυχικής υγείας των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά είναι απαραίτητη η διεξαγωγή περισσότερων μελετών υψηλής ποιότητας που θα αποδεικνύουν ότι τα συμπληρώματα αυτά μπορούν να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε άτομα που κάνουν χρήση ουσιών (Hibbeln et al. 2004).

Συμπερασματικά, η χορήγηση ενός διατροφικού πλάνου βασισμένου στις αρχές της ΜΔ, με την ταυτόχρονη λήψη φαρμακευτικής αγωγής, μπορεί να ενισχύσει την αντιοξειδωτική κατάσταση του αίματος των εξαρτημένων ασθενών και να μειώσει την επιθυμία τους για εκ νέου λήψη οπιοειδών. Ο συνδυασμός διατροφής και φαρμακευτικής αντιμετώπισης ενδεχομένως να παρατείνει την ευνοϊκή δράση των υποκατάστατων που λαμβάνουν οι ασθενείς και άρα να βελτιωθεί το οξειδωτικό στρες στο αίμα τους.

5. Βιβλιογραφία

- Devasagayam, T. A., Tilak, J., Bloor, K. K., Sane, K. S., Ghaskadbi, S. S., & Lele, R. D. (2004). Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 794-804.
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.-I., Corella, D., Arós, F., . . . Martínez-González, M. A. (2018, June 13). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *The New England journal of medicine*, σ. 378.
- Ghazavi, A., Mosayebi, G., Solhi, H., Rafiei, M., & Moazzeni, S. M. (2013). Serum markers of inflammation and oxidative stress in chronic opium (Taryak) smokers. *Science Direct*, 22-26.
- Hadžiabdić, M. O., Čepo, D. V., Rahelić, D., & Božikov, V. (2015). The Effect of the Mediterranean Diet on Serum Total Antioxidant Capacity in Obese Patients: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American College of Nutrition*, 224-235.
- Hibbeln, J. R., Bissette, G., Umhau, J. C., & George, D. T. (2004). Omega-3 status and cerebrospinal fluid corticotrophin releasing hormone in perpetrators of domestic violence. *Biological psychiatry*, 895-897.
- Himmelgreen, D. A., Pérez-Escamilla, R., Segura-Millán, S., Romero-Daza, N., Tanasescu, M., & Singer, M. (1998). A comparison of the nutritional status and food security of drug-using and non-drug-using Hispanic women in Hartford, Connecticut. *American journal of physical anthropology*, 351-361.
- Karajibani, M., Montazerifar, F., & Shakiba, M. (2012). Evaluation of Nutritional Status in Drug Users Referred to the Center of Drug Dependency Treatment in Zahedan. *International Journal Of High Risk Behaviors And Addiction*, 18-21.
- Kessler, R. C., Crum, R. M., Warner, L. A., Nelson, C. B., Schulenberg, J., & Anthony, J. C. (1997). Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Archives of general psychiatry*, 313-321.
- Mahboub, N., Rizk, R., Karavetian, M., & de Vries, N. (2020). Nutritional status and eating habits of people who use drugs and/or are undergoing treatment for recovery: a narrative review. *Nutrition Reviews*, 627-635.
- Mahboub, N., Rizk, R., Karavetian, M., & de Vries, N. (2021). Nutritional status and eating habits of people who use drugs and/or are undergoing treatment for recovery: a narrative review. *Nutrition Reviews*, 627-635.
- Oddy, W. H., Robinson, M., Ambrosini, G. L., O'Sullivan, T. A., de Klerk, N. H., Beilin, L. J., . . . Stanley, F. J. (2009). The association between dietary patterns and mental health in early adolescence. *Preventive medicine*, 39-44.

- Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L., & Goodwin, F. K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, 2511-2518.
- Saini, R. K., Nile, S. H., & Park, S. W. (2015, October). Carotenoids from fruits and vegetables: Chemistry, analysis, occurrence, bioavailability and biological activities. *Food Research International*, σσ. 735-750.
- Schwingshackl, L., Morze, J., & Hoffmann, G. (2020). Mediterranean diet and health status: Active ingredients and pharmacological mechanisms. *British journal of pharmacology*, 1241-1257.
- Steenbergen, L., Jongkees, B. J., Sellaro, R., & Colzato, L. S. (2016). Tryptophan supplementation modulates social behavior: a review. *Science Direct*, 346–358.
- Chen, T. J., Blum, K., Payte, J. T., Schoolfield, J., Hopper, D., Stanford, M., & Braverman, E. R. (2004). Narcotic antagonists in drug dependence: pilot study showing enhancement of compliance with SYN-10, amino-acid precursors and enkephalinase inhibition therapy. *Medical hypotheses*, 538-48.
- Dai , J., Jones , D. P., Goldberg , J., Ziegler , T. R., Bostick , R. M., Wilson , P. W., . . . Vaccarino , V. (2008, November). Association between adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress. *The American Journal of Clinical Nutrition*, σσ. 1364-1370.
- Davis, C., Bryan, J., Hodgson, J., & Murphy, K. (2015, November 5). Definition of the Mediterranean Diet; A Literature Review. *Nutrients*, σσ. 9139-9153.
- Denise Kreutzwiser, Q. A. (2020, August). *Methadone for Pain Management: A Pharmacotherapeutic Review*. Ανάκτηση από <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32564328/>
- Dinu, M., Pagliai, G., Casini , A., & Sofi , F. (2017). Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 30-43.
- Elkader, A., & Sproule, B. (2005). Buprenorphine. *SpringerLink*, 661-680.
- Galbete , C., Schwingshackl, L., Schwedhelm, C., Boeing, H., & Schulze, M. B. (2018). Evaluating Mediterranean diet and risk of chronic disease in cohort studies: an umbrella review of meta-analyses. *European journal of Epidemiology*, 909-931.
- Górska, P., Górna, I., & Przysławski, J. (2020, September 21). Mediterranean diet and oxidative stress. *Nutrition & Food Science*, σσ. 677-689.
- Grant, B. F., Stinson, F. S., Dawson, D. A., Chou, P. S., Dufour, M. C., Compton, W., . . . Kaplan, K. (2004). Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Archives of general psychiatry*, 807-816.
- Herbison , C. E., Hickling, S., Allen, K. L., O'Sullivan, T. A., Robinson, M., Bremner, A. P., . . . Oddy, W. H. (2012). Low intake of B-vitamins is associated with poor adolescent mental health and behaviour. *Preventive medicine*, 634–638.

- Lewis, J. W. (1985). Buprenorphine. *Drug and Alcohol Dependence*, 363-372.
- Martínez-González, M., Salas-Salvadó, J., Estruch, R., Corella, D., Fitó, M., & Ros, E. (2015, July-August). Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Elsevier*, σσ. 50-60.
- Martini, D. (2019, August 5). *mdpi*. Ανάκτηση από nutrients: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/8/1802>
- Montazerifar, F., Karajibani, M., Lashkaripour, K., Yosefi, M., Dorzadeh, H., & Dashipour, A. (2014). Dietary intakes of opiate abusers before and during Methadone Maintenance Treatment. *Heroin addiction and related clinical problems*, 41-70.
- Morabia, A., Fabre, J., Chee, E., Zeger, S., Orsat, E., & Robert, A. (1989). Diet and opiate addiction: a quantitative assessment of the diet of noninstitutionalized opiate addicts. *British Journal of Addiction*, 173-180.
- Neale, J. (2000, February). *Methadone, methadone treatment and non-fatal overdose*. Ανάκτηση από National Library of Medicine: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10669062/>
- Neumann, A. M. (2013, January). *A Preliminary Study Comparing Methadone and Buprenorphine in Patients with Chronic Pain and Co-existent Opioid Addiction*. Ανάκτηση από National Library of Medicine: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3604999/>
- Pechinskii, S., & Kuregyan, A. (2014). Molecular-biological problems of drug design and mechanism. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 509-513.
- Pedersen, C., Kyle, J., Jenkinson, A., Gardner, P., McPhail, D., & Duthie, G. (2000). Effects of blueberry and cranberry juice consumption on the plasma antioxidant capacity of healthy female volunteers. *European Journal of Clinical Nutrition*, 405-408.
- Rao, A., & Rao, L. (2007, March). Carotenoids and human health. *Pharmacological Research*, σσ. 207-216.
- Saxon, A. J. (2013, December). Medication-assisted treatment for opioid addiction: Methadone and buprenorphine. *Journal of Food and Drug Analysis*, S69-S72. Ανάκτηση από Journal of Food and Drug Analysis: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1021949813001014>
- Sikalidis, A., Kelleher, A., & Kristo, A. (2021, April 25). Mediterranean Diet. *Encyclopedia*, σσ. 371-387.
- Silber, B., & Schmitt, J. (2010). Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep. *Science Direct*, 387-407.
- Volpe, D. A., Xu, Y., Sahajwalla, C. G., Younis, I. R., & Patel, V. (2018, December). *Methadone Metabolism and Drug-Drug Interactions: In Vitro and In Vivo Literature Review*. Ανάκτηση από National Library of Medicine: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30205091/>