**ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΩΝ**

**στην πρόληψη του καρκίνου και της αθηροσκλήρωσης**

**των Δρ Μαρίας Καψοκεφάλου και Δρ Μιχάλη Τορναρίτη\***

 **Χημικών**

Πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες των τελευταίων δεκαετιών στοχεύουν στον προσδιορισμό εκείνων των διαιτητικών παραγόντων που πιθανώς συμβάλλουν στην πρόληψη ασθενειών και ιδιαίτερα του καρκίνου και της αθηροσκλήρωσης.

Η αξιολόγηση των νέων δεδομένων υποδεικνύει, μεταξύ άλλων, τις αντιοξειδωτικές βιταμίνες β-καροτένιο (προβιταμίνη Α), βιταμίνη Ε, και βιταμίνη C ως πιθανά υπεύθυνες για την πρόληψη αυτών των ασθενειών. Βάση για τον νέο προτεινόμενο ρόλο αυτών των βιταμινών αποτελεί η θεωρία ότι, για την πρόκληση του καρκίνου και της αθηροσκλήρωσης, υπεύθυνες είναι οι οξειδώσεις in vivo. Οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες μπορούν να αποτρέψουν την αρχή ή την εξέλιξη των οξειδώσεων προστατεύοντας έτσι από την εκδήλωση ή από την επιδείνωση αυτών των ασθενειών.

Η παρούσα επισκόπηση έχει σκοπό να εξετάσει την θεωρεία των in vivo οξειδώσεων, να παρουσιάσει τα νεώτερα επιδημιολογικά και πειραματικά δεδομένα πάνω στο θέμα του νέου ρόλου των αντιοξειδωτικών βιταμινών και να προκαλέσει τον αναγνώστη θέτοντας το ερώτημα εάν θα πρέπει να συστήνεται η λήψη αντιοξειδωτικών βιταμινών σε συμπληρώματα, ως μέσο πρόληψης του καρκίνου και της αθηροσκλήρωσης.

 **ΟΞΕΙΔΩΣΕΙΣ IN VIVO**

Η αναγωγή του μοριακού οξυγόνου σε νερό περιλαμβάνει το σχηματισμό της ελεύθερης ρίζας Ο2... Ελεύθερη ρίζα είναι ένα άτομο ή μόριο που έχει ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια (e). Η ελεύθερη ρίζα είναι συνήθως εξαιρετικά ενεργή και αντιδρά αμέσως ώστε να αποκτήσει συζευγμένα ηλεκτρόνια είτε παίρνοντας μέρος σε αλυσίδα αντίδρασης μεταφοράς ηλεκτρονίων, παρουσία του ενζύμου ρεδουκτάση του οξυγόνου, είτε τυχαία από ανόργανα ή οργανικά συστήματα που βρίσκονται «κοντά» της. Αυτό που θα σχηματιστεί είναι Η2Ο2.

 e e 2H+

Ο2 Ο2..- Ο2 -Η2Ο2

Το Η2Ο2 σχηματίζει με δισθενή κατιόντα (Fe2+, Cu2+) τι ρίζα ΟΗ-

Η2Ο2 + Fe2+  - OH + .OH + Fe3+

Το ΟΗ. μπορεί να προκαλέσει την έναρξη άλλων αντιδράσεων μεταφοράς e και σχηματισμού ριζών, αναζητώντας e από σχεδόν οποιοδήποτε οργανικό μόριο που βρίσκεται «κοντά» του. Σ’ αυτά τα οργανικά μόρια μπορεί να περιλαμβάνονται ένζυμα ή άλλες πρωτείνες, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που βρίσκονται στα φωσφολιπίδια των μεμβρανών και το DNA (Diplock, 1991).

Η προσβολή του DNA και οι μεταλλαγές, που αυτή θα επιφέρει στην δομή του, σχετίζεται άμεσα με την καρκινογένεση (Guyton and Kensler, 1993).

H προσβολή πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (LH) έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό των εξαιρετικά δραστικών υδροϋπεροξειδίων των λιπιδίων, σε μια σειρά αλυσιδωτών αντιδράσεων (Diplock, 1991):

LH + OH. L. + Η2Ο (1)

L. + Ο2 LOO. (2)

LOO. + LH LOOH + L. (3)

L. + Ο2 LOOH + L. (4)

Με την ίδια σειρά αλυσιδωτών αντιδράσεων οξειδώνονται και τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα των LDL (χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτείνες), διεργασία που πιστεύεται ότι είναι σημαντική την αθηρογένεση. Και αυτό, διότι οξειδωμένες μορφές των LDL δεν αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς των LDL στο συκώτι ώστε να μεταβολιστούν με τη φυσιολογική οδό, αλλά παραμένουν στην κυκλοφορία του αίματος, αναγνωρίζονται από τα μακροφάγα (μηχανισμοί, καθαριστές, scavenger mechanisms) και σχηματίζουν τα αφρώδη κύτταρα (foam cells), πρώτο στάδιο στο σχηματισμό της αθηροσκληρωτικής πλάκας (Steinberg etal, 1989).

Είναι επομένως ζωτικής σημασίας η απομάκρυνση ή η παρεμπόδιση του σχηματισμού των ελεύθερων ριζών, διότι οι προκαλούμενες βιοχημικές μεταβολές είναι ανεξέλεγκτες πιθανά δε σχετίζονται με την έναρξη και εκδήλωση διαφόρων ασθενειών.

**ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΜΥΝΑΣ**

 **ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ**

Μηχανισμοί απομάκρυνσης των ελευθέρων ριζών αποτελούν ουσιαστικά μηχανισμούς προστασίας του οργανισμού έναντι της δράσης τους. Το ένζυμο δισμουτάση του υπεροξειδίου (supreocide dismutase, SOD) απομακρύνει το Ο2.. και το ένζυμο υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (glutathione peroxidase) απομακρύνει το Η2Ο2. Προσθετικές ομάδες σε αυτά τα ένζυμα είναι τα Mn, Cu, Zn και Se τα επιλεγόμενα και αντιοξειδωτικά μέταλλα μια και από αυτά εξαρτάται η ενεργότητα των ενζύμων και επομένως η απομάκρυνση των οξειδωτικών ριζών. Διατροφική έλλειψη αυτών των μετάλλων μπορεί να απενεργοποιήσει τα ενζυμικά συστήματα άμυνας.

Οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες μπορούν να παρέμβουν στον κύκλο των οξειδώσεων, συμμετέχοντας έτσι στο σύστημα άμυνας του οργανισμού. Η βιταμίνη Ε (ΕΗ) αντιδρά με τις ρίζες των υπεροδειξίων των λιπιδίων

LOO. + EH LOOH + E.

που παράγονται από την αντίδραση (2) ενώ η αναγέννηση της από την ρίζα Ε γίνεται με μια σειρά αντιδράσεων που περιλαμβάνει ασκορβικό οξύ και γλουταθειόνη. Τα καροτενοειδή (λυκοπένιο και β-καροτένιο) μπορούν να απενεργοποιήσουν ηλεκτρονικά διηγερμένα μόρια, μεταξύ των οποίων Ο2... Επίσης συμμετέχουν κατά τρόπο ανάλογο της βιταμίνης Ε στην αλυσίδα αντιδράσεων ελευθέρων ριζών διακόπτοντας αυτές τις αντιδράσεις. Η περιεκτικότητα βιταμίνης Ε σε μεβράνες, κύτταρα, LDL, ή και ολόκληρα όργανα, συχνά καθορίζει το πόσο εύκoλα αυτά θα οξειδωθούν.

 Πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι πιθανώς η βιταμίνη Ε παίζει πρωταρχικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού εναντίον των οξειδώσεων των λιπαρών οξέων επειδή είναι λιποδιαλυτή. Υδατοδυαλυτές αντιοξειδωτικές βιταμίνες όπως η C, πιθανά παίζουν μόνο περιορισμένο ρόλο (π.χ αντιοξειδωτική δράση στο πλάσμα του αίματος, το οποίο είναι υδατικό περιβάλλον, αναγέννηση της βιταμίνης Ε, παρεμπόδιση σχηματισμού νιτροζαμινών στο στομάχι κατά την διάρκεια της πέψης).

  **ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**

 **ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΑΠΕΜΒΑΣΗΣ**

Πληθυσμοί των οποίων η διατροφή είναι πλούσια σε λαχανικά και φρούτα έχουν χαμηλότερη θνησιμότητα από καρκίνο και αθηροσκλήρωση (I. Ziegler, 1991). Η πρόσληψη λαχανικών και φρούτων αυξάνει την συγκέντρωση των αντιοξειδωτικών βιταμινών στο πλάσμα, καθώς βέβαια και άλλων ουσιών (αλλά καροτενοειδή όπως το λυκοπένιο, φαινόλες, φλαβονοειδή, Β6, φυλλικό οξύ) των οποίων ο ρόλος στη πρόληψη ασθενειών δεν έχει μελετηθεί εκτενώς. Είναι πιθανό ότι και αυτές οι ουσίες παίζουν σημαντικό ρόλο ανεξάρτητο ή εξαρτημένο από την παρουσία άλλων ουσιών. Διάφοροι τύποι επιδημιλογικών μελετών σε δυτικές χώρες έχουν δείξει ότι η υψηλή επικινδυνότητα για την εκδήλωση αυτών των ασθενειών σχετίζεται με χαμηλές συγκεντρώσεις αντιοξειδωτικών βιταμινών στο πλάσμα (Ziegler, 1991). Η παρακολούθηση αρχικά «υγιών» ανθρώπων για μέχρι και 12 χρόνια σε περίπου 10 μελέτες έδειξε ότι η θνησιμότητα από καρκίνο συσχετιζόταν αντίστροφα με τα αρχικά επίπεδα του β-καροτένιου και μερικώς με αυτά των βιταμινών Ε, C και Α στο πλάσμα (Gey, 1993). Ανάλογα αποτελέσματα έχουν δημοσιευτεί και για τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι διαφορές στη θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια σε 16 πληθυσμούς από διάφορες χώρες της Ευρώπης (WHO/ MONICA project, Gey, 1993) δεν εξηγούνται από διαφορές σε κλασσικά χρησιμοποιούμενους δείκτες (χοληστερόλη στο πλάσμα, αρτηριακή πίεση, και κάπνισμα) αλλά από διαφορές στα επίπεδα αντιοξειδωτικών βιταμινών, ιδιαίτερα της βιταμίνης Ε. Από την ίδια μελέτη προτείνεται ότι αλληλεπίδραση μεταξύ των παραγόντων βιταμίνη Ε, βιταμίνη C, β-καροτένιο, χοληστερόλη, και διαστολική πίεση συσχετίζεται κατά 90% με την εκδήλωση της ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Όμως, δύο μελέτες που δημοσιεύτηκαν το 1993 δεν βρήκαν στατιστική σχέση ανάμεσα ση πρόσληψη βιταμίνης Ε και εκδήλωση στεφανιαίας νόσου σε 40.000 άνδρες και 80.000 γυναίκες παρά μόνον στο κλάσμα του πληθυσμού που έπαιρνε συμπληρώματα βιταμινών (Rimm et al., 1993, Stampfer et al., 1993).

Οι επιδημιολογικές μελέτες, όσο καλά σχεδιασμένες και να είναι, δεν μπορούν να αποδείξουν σχέση αιτίου – αποτελέσματος, ότι δηλαδή οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες μπορούν να προστατεύσουν από τον καρκίνο και τις καρδιακές παθήσεις. Αυτό μπορεί να δειχθεί μόνο από κλινικές μελέτες παρέμβασης στις οποίες συμπληρώματα βιταμινών δίδονται συστηματικά σε ομάδες πληθυσμών, η προσβολή των οποίων από τις παραπάνω ασθένειες εκτιμάται μετά από σχετικά μεγάλο χρονικό διάστημα. Τέτοιες μελέτες βρίσκονται σήμερα σε εξέλιξη. Ιδιαίτερη έμφαση δίδεται στη δράση του β-καροτένιου στη πρόληψη του καρκίνου (Malone, 1991).

 **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Τα αποτελέσματα των μελετών πάνω στο ρόλο των αντιοξειδωτικών βιταμινών στη πρόληψη του καρκίνου και της αθηροσκλήρωσης είναι πραγματικά εντυπωσιακά. Παρόλα αυτά, το θέμα δεν μπορεί παρά να θεωρείται «υπόθεση», καλά υποστηριζόμενη από πειραματικά δεδομένα. Πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα με σημαντικότερο ίσως εκείνο που αφορά στην «δοσολογία» των αντιοξειδωτικών βιταμινών. Δηλαδή σε ποια επίπεδα μια βιταμίνη «προστατεύει», αν φυσικά τελικά «προστατεύει». Η λύση των συμπληρωμάτων βιταμινών που υπακούει στη φιλοσοφία «όσο περισσότερο τόσο το καλύτερο» δεν είναι ίσως η σωστότερη. Θεωρούμε ότι η πρόσληψη βιταμινών είναι όχι μόνο ασφαλής αλλά και ωφέλιμη. Όμως δεν γνωρίζουμε αν υπάρχουν πιθανές παρενέργειες από χρόνια χρήση συμπληρωμάτων τα οποία παρέχουν τις βιταμίνες σε πολλαπλάσιες συγκεντρώσεις από αυτές που παρέχονται από την τροφή. Αντίθετα άφοβα μπορούμε να προτείνουμε την υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών (Steinberg, 1993).

 **ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

Diplock, A.T. 1991. Antioxidant nutrients and disease prevenion: an overview. Am J Clin Nutr 53: 189S – 193S.

Gey, K.F. 1993. Prospects for the prevention of free radical disease, regarding cancer and cardiovascular disease. Brit Med Bull 49(3):679-699.

Guyton, K.Z. and Kensler, T.W. 1993. Oxidative mechanisms in carcinogenesis. Brit Med Bull 49(3):523-544.

Malone, W.F. 1991. Studies evaluating antioxidants and β- carotene as chemopreventives.

Am J Clim Nutr 53:305S – 313S.

Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Ascherio, A. , Giovannucci, E., Golditz, G.A., and Willett, W.C. 1993. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. N Engl J Med 328(20)1450-1456.

Stampfer, M.J., Hennekens, C.H., Manson J. E. M Golditz, G.A., Rosner,. B., and Willet, W.C. 1993. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in Women. N Engl J Med 328(20)1444-1449.

Steinberg, D., Pathasarathy, S., Carew T., Khoo, J.C., Witzum, J.L. 1989.

Beyond cholesterol. Modifications of Low density Lipoprotein that increase its atherogenicity N Engl J Med 320:915-924.

Steinberg. D. 1993 Antioxidant vitamins and coronary heart disease. N Engl J Med 328:1487-1489.

Zeigler, R.G. 1991. Vegetables, Fruits, and carotenoids and the risk of cancer. Am j Clin Nutr 53:251S-259S.