



Σχολή Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας

ΠΜΣ: Χημική και Βιομοριακή Ανάλυση

Διπλωματική Εργασία

**ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ ΚΑΙ ΙΧΝΟΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΕ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ
ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΟΥΣ**

Παρασκευή-Μαρία Γεώργα

Επιβλέπων καθηγητής: Όρκουλα Μαλβίνα

Πάτρα, Ιανουάριος 2024

© Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, 2017

Η παρούσα Εργασία καθώς και τα αποτελέσματα αυτής, αποτελούν συνιδιοκτησία του ΕΑΠ και του φοιτητή, ο καθένας από τους οποίους έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης, αναπαραγωγής και αναδιανομής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο και το συγγραφέα της Εργασίας καθώς και το όνομα του ΕΑΠ όπου εκπονήθηκε.

**ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ ΚΑΙ ΙΧΝΟΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΕ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ
ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΟΥΣ**

Παρασκευή-Μαρία Γεώργα

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής:

Όρκουλα Μαλβίνα

Επίκουρη Καθηγήτρια Ενόργανης
Φαρμακευτικής Ανάλυσης,

Τμήμα Φαρμακευτικής Πανεπιστημίου
Πατρών

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής:

Χρήστος Κοντογιάννης

Καθηγητής Ενόργανης Ανάλυσης,

Τμήμα Φαρμακευτικής Πανεπιστημίου
Πατρών

Πάτρα, Ιανουάριος 2024

«Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσά μου, κυρία Μαλβίνα Όρκουλα για την πολύτιμη βοήθεια αλλά και την κατανόησή της. Επιπλέον αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω από καρδιάς την οικογένεια μου και τους καλούς μου φίλους για την υποστήριξή τους, κατά την διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών. Αφιερώνω την διπλωματική μου εργασία στον μπαμπά μου, Δημήτρη»

Περίληψη

Οι αναλυτικές μέθοδοι διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανίχνευση και τον ποσοτικό προσδιορισμό βιταμινών και ιχνοστοιχείων στα συμπληρώματα διατροφής. Οι μέθοδοι αυτές είναι απαραίτητες για τη διασφάλιση της ασφάλειας, της ποιότητας και της αποτελεσματικότητας αυτών των προϊόντων. Αναλυτικές τεχνικές όπως η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης, η φασματομετρία μάζας και η φασματοσκοπία ατομικής απορρόφησης χρησιμοποιούνται ευρέως για την ανάλυση βιταμινών και ιχνοστοιχείων. Μία από τις βασικές προκλήσεις στην ανάλυση βιταμινών και ιχνοστοιχείων είναι η ανάγκη για ευαίσθητες και ακριβείς μεθόδους λόγω των χαμηλών συγκεντρώσεων στις οποίες οι ενώσεις αυτές υπάρχουν στα συμπληρώματα διατροφής. Αυτό απαιτεί τη χρήση εξελιγμένων οργάνων και προσεκτικών τεχνικών προετοιμασίας του δείγματος για την επίτευξη αξιόπιστων αποτελεσμάτων.

Επιπλέον, οι πολύπλοκες μήτρες των συμπληρωμάτων διατροφής, οι οποίες συχνά περιέχουν ποικίλα έκδοχα και άλλα συστατικά, αποτελούν πρόκληση για τον ακριβή προσδιορισμό των βιταμινών και των ιχνοστοιχείων. Ως εκ τούτου, η ανάπτυξη και η επικύρωση μεθόδων αποτελούν κρίσιμα βήματα για τη διασφάλιση της ακρίβειας και της αξιοπιστίας των αναλυτικών αποτελεσμάτων στον τομέα αυτό.

Στην παρούσα εργασία, θα διερευνήσουμε τις αναλυτικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται συνήθως για τον προσδιορισμό βιταμινών και ιχνοστοιχείων σε συμπληρώματα διατροφής, επισημαίνοντας τις αρχές, τις εφαρμογές και πιθανές προκλήσεις τους. Αποκτώντας μια βαθύτερη κατανόηση αυτών των αναλυτικών μεθόδων, μπορούμε να εκτιμήσουμε τη σημασία τους για τη διασφάλιση της ασφάλειας και της ποιότητας των συμπληρωμάτων διατροφής.

Λέξεις – Κλειδιά

Συμπληρώματα διατροφής, Μέταλλα, Ιχνοστοιχεία, Βιταμίνες

Abstract

Analytical methods play a crucial role in the detection and quantification of vitamins and trace elements in food supplements. These methods are essential for ensuring the safety, quality, and efficacy of these products. Analytical techniques such as high-performance liquid chromatography, mass spectrometry, and atomic absorption spectroscopy are widely used for the analysis of vitamins and trace elements. One of the key challenges in the analysis of vitamins and trace elements is the need for sensitive and accurate methods due to the low concentrations at which these compounds are present in food supplements. This requires the use of sophisticated instrumentation and careful sample preparation techniques to achieve reliable results. Additionally, the complex matrices of food supplements, which often contain a variety of excipients and other components, pose a challenge for the accurate determination of vitamins and trace elements. Therefore, method development and validation are critical steps in ensuring the accuracy and reliability of analytical results in this field. In this review, we will explore the analytical methods commonly used for the determination of vitamins and trace elements in food supplements, highlighting their principles, applications, and challenges. By gaining a deeper understanding of these analytical methods, we can appreciate their significance in ensuring the safety and quality of food supplements. Analyzing vitamins and trace elements in food supplements is a multifaceted task that requires a comprehensive approach. Advancements in analytical methods offer a deeper understanding of the intricate compositions of food supplements, leading to the development of more accurate and reliable techniques. The utilization of cutting-edge technologies and the implementation of rigorous validation processes contribute to the enhancement of analytical methodologies, ensuring the precise quantification and identification of vitamins and trace elements in these products. The significance of analytical methods in this field cannot be overstated, as they serve as the cornerstone for regulatory compliance, product development, and consumer safety. As we delve further into the exploration of analytical methods for vitamins and trace elements in food supplements, we will uncover the intricate details of these techniques and their pivotal role in safeguarding the health and well-being of consumers.

Keywords: Dietary Supplements, Food supplements, Minerals, Trace Elements, Vitamins

Περιεχόμενα

Περίληψη	2
Abstract	3
Περιεχόμενα	4
Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων	5
Κατάλογος Πινάκων	7
1. Εισαγωγή	8
1.1 Ορισμός	9
1.2 Κατηγορίες Συμπληρωμάτων Διατροφής	10
1.3 Σκοπός της Εργασίας	11
2 Βιταμίνες, μέταλλα και ιχνοστοιχεία	13
2.1 Βιταμίνες	14
2.1.1 Λιποδιαλυτές Βιταμίνες	15
2.1.2 Υδατοδιαλυτές Βιταμίνες	23
2.2 Μέταλλα και ιχνοστοιχεία	32
2.2.1 Μακρο- ανόργανα στοιχεία	33
2.2.2 Ιχνοστοιχεία	36
2.3 Συμπληρώματα βιταμινών και ανόργανων στοιχείων και επιδράσεις στην υγεία 46	
3 Αναλυτικές μέθοδοι	54
3.1 Μέθοδοι Υγρής Χρωματογραφίας	54
3.2 Φασματομετρία Μάζας (MS)	57
3.3 Φασματομετρία πλάσματος με επαγωγική σύζευξη-φασματομετρία μάζας (ICP-MS)	60
3.4 Φασματοσκοπία Ατομικής Απορρόφησης (AAS)	62
3.5 Φασματομετρία επαγωγικά συζευγμένου πλάσματος - οπτικής εκπομπής ICP- OES	63
3.6 ED-XRF	64
3.7 Λοιπές τεχνικές	65
3.8 Ανάλυση Βιταμινών	65
3.9 Ανάλυση ιχνοστοιχείων	74
4 Συμπεράσματα	83
Βιβλιογραφία	85

Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων

Σχήμα 1. Κατηγοριοποίηση των μικροθρεπτικών συστατικών της διατροφής.(Chukwuebuka Egbuna & Genevieve Dable Tupas, 2020).....	14
Σχήμα 2. Το β-καροτένιο και τα κυρίαρχα βιταμερή της βιταμίνης Α. Ο αστερίσκος (*) υποδεικνύει τη θέση διάσπασης του β-καροτένιου σε δύο μόρια ρετιναλδεΐδης από τη διοξυγενάση των καροτενοειδών.(Murray, 2003).....	16
Σχήμα 3. Η σύνθεση της βιταμίνης D στο δέρμα. (Murray, 2003)	18
Σχήμα 4. Ο μεταβολισμός της βιταμίνης D. (Murray, 2003)	18
Σχήμα 5. Τα βιταμερή της βιταμίνης Ε. Στην α- τοκοφερόλη και τοκοτριενόλη οι υποκαταστάτες R1, R2 και R3 είναι όλοι ομάδες -CH3. Στα β-βιταμερή το R2 είναι H, στα γ-βιταμερή το R1 είναι H και στα δ-βιταμερή τα R1 και R2 είναι και τα δύο H.(Murray, 2003).....	20
Σχήμα 6. Τα βιταμερή της βιταμίνης Κ. Η Μεναδιόλη και η διοξική μεναδιόλη είναι συνθετικά παράγωγα που μετατρέπονται σε μενακινόνη στο ήπαρ και έχουν δράση βιταμίνης Κ.(Murray, 2003).....	22
Σχήμα 7. Η βιταμίνη θειαμίνη (B1) και η διφωσφορική θειαμίνη που είναι η δραστική μορφή της, με δράση συμπαραάγοντα. (Murray, 2003).....	24
Σχήμα 8. Η ριβοφλαβίνη (B2) και οι δραστικές της μορφές ως συνένζυμα FMN και FAD.(Murray, 2003).....	25
Σχήμα 9. Η νιασίνη (νικοτινικό οξύ και νικοτιναμίδιο) και η δραστική μορφή συμπαραάγοντα NAD. Ο αστερίσκος (*) υποδηλώνει τη θέση φωσφορυλίωσης του NAD ώστε να προκύψει NADP.	26
Σχήμα 10. Η δομή του παντοθενικού οξέος και η δομή του συνενζύμου Α. (<i>Pantothenic Acid - Human Nutrition</i> , n.d.)	27
Σχήμα 11. Η αλληλομετατροπή μεταξύ των βιταμερών της B6.(Murray, 2003).....	28
Σχήμα 12. Η χημική δομή της βιοτίνης (B7).(Murray, 2003).....	29
Σχήμα 13. Η δομή του φολικού οξέος.(Choudhari et al., 2023)	30
Σχήμα 14. Η βιταμίνη κοβαλαμίνη (B12). Ο υποκαταστάτης R ποικίλει για να δώσει τις διάφορες μορφές της βιταμίνης.(Murray, 2003)	30
Σχήμα 15. Η βιταμίνη C.(Murray, 2003)	31
Σχήμα 16. Το ενεργό κέντρο της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης σε μορφή σεληνικού οξέος όπως αυτό προσδιορίστηκε με κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ (αριστερά) και η καταλυτική τριάδα στο ενεργό κέντρο της του GSH-Px (δεξιά).(Bhowmick & Mugesh, 2015)	40
Σχήμα 17 Η δομή της αίμης στην μυοσφαιρίνη. Απεικονίζεται και η δέσμευση του οξυγόνου από τον σίδηρο.(Higginbotham, n.d.)	42
Σχήμα 18 (Α) Εναπόθεση χαλκού γύρω από την ίριδα (δακτύλιος Kayser-Fleischer) στη νόσο Wilson, (Β) τα «ατσάλινα» μαλλιά στη νόσο Menkes.(<i>Menkes Kinky Hair Disease</i> , n.d.; <i>Wilson Disease Association - Wilson Disease Association</i> , n.d.)	46
Σχήμα 19. Διάγραμμα Ροής HPLC	55
Σχήμα 20. Μέρη Φασματογράφου Μάζας	58
Σχήμα 21. Πηγή ιοντισμού ESI	58
Σχήμα 22. Αναλυτής Μάζας (απλό τετράπολο)	59
Σχήμα 23. Σχηματική απεικόνιση ICP-MS.....	62
Σχήμα 24. Σχηματική απεικόνιση AAS.....	63
Σχήμα 25. Διάγραμμα ροής ICP-OES	64

Σχήμα 26. Βιταμίνες της ομάδας Β.....	69
Σχήμα 27. Βιταμίνες Β12 και βιοτίνη	71
Σχήμα 28. Δομή βιταμινών D2, D3, K1, K2 και K3	73

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Κατηγορίες Συμπληρωμάτων Παραδείγματα.....	11
Πίνακας 2. Οι ημερήσιες απαιτήσεις σε Βιταμίνη Α, οι λειτουργίες της στον ανθρώπινο οργανισμό και τα τρόφιμα πλούσια σε βιταμίνη Α.(Stevens, 2021)	17
Πίνακας 3. Οι ημερήσιες απαιτήσεις σε Βιταμίνη D, οι λειτουργίες της στον ανθρώπινο οργανισμό και τα τρόφιμα πλούσια σε βιταμίνη D.(Stevens, 2021)	19
Πίνακας 4. Οι ημερήσιες απαιτήσεις σε Βιταμίνη Ε, οι λειτουργίες της στον ανθρώπινο οργανισμό και τα τρόφιμα πλούσια σε βιταμίνη Ε.(Stevens, 2021)	21
Πίνακας 5. Οι ημερήσιες απαιτήσεις σε Βιταμίνη Κ, οι λειτουργίες της στον ανθρώπινο οργανισμό και τα τρόφιμα πλούσια σε βιταμίνη κ.(Stevens, 2021).....	23
Πίνακας 6. Διαλυτότητα και σταθερότητα βιταμινών σε διάφορους διαλύτες (Scientific, T. F.2017).....	67
Πίνακας 7. Αποτελέσματα ανάλυσης βιταμινών της ομάδας Β από εμπορικά σκευάσματα με μέθοδο HPLC–DAD και LC-MS	70
Πίνακας 8. Μήκη κύματος ανίχνευσης Βιταμινών σε διάφορες αναλύσεις (Scientific, T. F. 2017).....	74
Πίνακας 9. Κύρια συστατικά διαφόρων συμπληρωμάτων διατροφής . Error! Bookmark not defined.	
Πίνακας 10. Μέθοδος προετοιμασίας δείγματος, μέθοδος ανάλυσης και πλεονεκτήματα αυτής.....	79
Πίνακας 11. Ευαισθησία, LOD, LOQ για την μέθοδο AAS που αναπτύχθηκε.....	80

1. Εισαγωγή

Από την αρχή του ανθρώπινου πολιτισμού, η διατροφή των ανθρώπων αποτελείται κυρίως από φυτικές τροφές και θαλασσινά που μπορούσαν να συλλεχθούν εύκολα. Αργότερα οι κυνηγοί-συλλέκτες συνεισέφεραν προϊόντα κρέατος από μεγάλα θηράματα. Αυτή ήταν η διατροφή των περισσότερων ανθρώπων μέχρι το 10.000 π.Χ. περίπου, οπότε η ανάπτυξη της γεωργίας και της κτηνοτροφίας παρείχε περισσότερο κρέας και δημητριακά για όλη την οικογένεια. Τότε υπήρχε ελάχιστη γνώση για τις βιταμίνες, τα μέταλλα, τις πρωτεΐνες, τους υδατάνθρακες και τα λίπη και το ρόλο τους στην ανθρώπινη διατροφή. Διάφοροι πολιτισμοί στις ηπείρους της Γης ανέπτυξαν θρεπτικές κουζίνες με τοπικά κυρίως προϊόντα που συντηρούσαν την υγεία τους. Με εφαρμογή δοκιμής και σφάλματος, επέλεξαν μια ποικιλία τροφών και μεθόδων μαγειρέματος που οδηγούσαν σε σωματική δύναμη, υγεία και γονιμότητα. Οι καθημερινές δίαιτες "συμπληρώνονταν" για να αναπληρώσουν τις ελλείψεις από τους αρχαίους πολιτισμούς. Οι ιθαγενείς Αμερικανοί, για παράδειγμα, γνώριζαν ότι η κατανάλωση τσαγιού από φλοιό και βελόνες πεύκου, το οποίο περιέχει υψηλή συγκέντρωση ασκορβικού οξέος, μπορούσε να θεραπεύσει το σκορβούτο. Αυτή η κατάσταση διαπιστώθηκε αργότερα από την επιστήμη ότι ήταν μια ασθένεια έλλειψης βιταμίνης C. Το 1749, ο Dr. James Lind ανακάλυψε ότι τα εσπεριδοειδή που έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνη C προλαμβάνουν το σκορβούτο (Shils et al 1999, Fraga 2009). Η ανακάλυψη του ρόλου των βιταμινών ήταν ένα σημαντικό επιστημονικό επίτευγμα για την κατανόηση της σχέσης που υπάρχει μεταξύ διατροφής, υγείας και ασθένειας. Μέχρι τις δεκαετίες του 1920 και 1930, σημειώθηκαν σημαντικά βήματα στον χώρο της έρευνας για τις βιταμίνες και η μαζική εμπορία της βιταμίνης C σε συνθετικό μέγεθος άνθισε το 1935 με την εμπορική ονομασία Redoxon. Σε σχεδόν 75 χρόνια από τότε που ξεκίνησε η κυκλοφορία του χαπιού βιταμίνης C, έχουν γίνει μεγάλα βήματα σε προϊόντα βιταμινών και άλλων συμπληρωμάτων διατροφής (Kourkouta et al. 2016). Η επιστημονική κοινότητα σταδιακά άρχισε να ενδιαφέρεται για τα πιθανά οφέλη των συμπληρωμάτων διατροφής στην υγεία και τη δεκαετία του 1980 ξεκίνησαν πολυάριθμα ερευνητικά προγράμματα (επιδημιολογικά, κλινικά, in vivo και in vitro). Το ενδιαφέρον αυτό τροφοδοτήθηκε εν μέρει από μελέτες που απέδειξαν ότι τα θρεπτικά αντιοξειδωτικά, (βιταμίνες C, A, E, β-καροτένιο και σελήνιο) έχουν ρόλο στην προστασία των κυττάρων από τις οξειδωτικές βλάβες των ελεύθερων ριζών. Επιπλέον, επιδημιολογικές μελέτες υπέδειξαν ότι μια διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά και άφθονη σε αντιοξειδωτικά, θρεπτικά συστατικά και άλλες

υποσυστάσεις, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και ορισμένων μορφών καρκίνου (Fortmann et al. 2013).

1.1 Ορισμός

Σύμφωνα με τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), ένα συμπλήρωμα διατροφής είναι ένα προϊόν που λαμβάνεται από το στόμα και περιέχει ένα "διαιτητικό συστατικό" που προορίζεται να συμπληρώσει τη διατροφή (Smith & Hong-Shum, 2011). Η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής είναι ευρέως διαδεδομένη στις Ηνωμένες Πολιτείες, τον Καναδά καθώς και σε αρκετές ευρωπαϊκές χώρες. Μέχρι και το 50% των ενηλίκων και το ένα τρίτο των παιδιών στις οικονομικά προηγμένες οικονομίες καταναλώνουν αυτά τα συμπληρώματα. Τα συμπληρώματα διατροφής μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διόρθωση ελλείψεων ή τη διατήρηση της επαρκούς πρόσληψης ορισμένων θρεπτικών συστατικών. Ωστόσο, μπορεί να είναι επιβλαβή με υπερβολική πρόσληψη. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητος ο έλεγχος των επιπέδων τους για μια ασφαλή πρόσληψη. Οι βιταμίνες και τα μέταλλα είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα συμπληρώματα διατροφής μεταξύ των ενηλίκων στις Ηνωμένες Πολιτείες. Δεκατρείς βιταμίνες (A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D, E, K) και δεκαπέντε μέταλλα (ασβέστιο, φώσφορος, κάλιο, νάτριο, χλώριο, μαγνήσιο, σίδηρος, ψευδάργυρος, ιώδιο, χρώμιο, χαλκός, φθόριο, μολυβδαίνιο, μαγγάνιο και σελήνιο) έχουν αναγνωρισθεί ως απαραίτητα για τη διατήρηση της ανθρώπινης υγείας (El Ati-Hellal & Hellal, 2022). Οι πρώτες φόρμουλες πολυβιταμινών/μετάλλων (MVM) παρουσιάστηκαν τη δεκαετία του 1930 και ο πιο κοινός ορισμός του όρου αυτού είναι ένα συμπλήρωμα διατροφής που περιέχει 3 ή περισσότερες βιταμίνες και μέταλλα. Τα συμπληρώματα MVM συνιστώνται για την πρόληψη ή τη θεραπεία μολυσματικών ασθενειών που σχετίζονται με τη διατροφή, όπως το Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (AIDS) που προκύπτει από τη μόλυνση από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και η οποία ευθύνεται για περισσότερους από τους μισούς συνολικούς θανάτους σε ορισμένες αναπτυσσόμενες χώρες (McDowell, 1992). Η φυματίωση είναι μια άλλη χρόνια μολυσματική ασθένεια που συσχετίζεται με την παρουσία των επιπέδων της βιταμίνης A στον ανθρώπινο οργανισμό. Πράγματι, αρκετές επιδημιολογικές μελέτες διαπίστωσαν ότι ο υγιής πληθυσμός έχει σημαντικά υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης A στον ορό από ό,τι οι ασθενείς με φυματίωση. Τα συμπληρώματα MVM χρησιμοποιούνται επίσης ευρέως για την προαγωγή της υγείας και την πρόληψη χρόνιων ασθενειών και του καρκίνου. Ωστόσο έχουν αναφερθεί αμφιλεγόμενα ευρήματα σχετικά με την ευεργετική επίδραση αυτών των

συμπληρωμάτων στην πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων (NIH State-of-the-Science Conference, 2007).

1.2 Κατηγορίες Συμπληρωμάτων Διατροφής

Σύμφωνα με τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, τα συμπληρώματα διατροφής διακρίνονται σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τη χρήση για την οποία προορίζονται (EUFIC 2009):

- (1) Συμπληρώματα διατροφής σαν προϊόντα διατροφής τα οποία συμπληρώνουν την κύρια διατροφή
- (2) Τρόφιμα για ειδικές διατροφικές χρήσεις, όπως ποτά, τα οποία εξαιτίας της ειδικής τους σύνθεσης καταναλώνονται από συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες, όπως υγιή βρέφη αλλά και παιδιά ηλικίας δύο έως πέντε χρονών ή για ειδικές κατηγορίες ατόμων με συγκεκριμένες μεταβολικές διαταραχές ή για άτομα ευρισκόμενα σε ιδιαίτερη φυσιολογική κατάσταση.

Τα συμπληρώματα μπορούν επίσης να διακριθούν ανάλογα με την προέλευσή τους (φυσικά ή συνθετικά). Ταξινομούνται ανάλογα με την υφή αλλά και την μορφή στην οποία βρίσκονται διαθέσιμα, στις εξής κατηγορίες: (α) Συμπληρώματα βιταμινών και ανόργανων συστατικών, είτε συνδυάζονται ως πολυβιταμίνες ή ως πολυανόργα συστατικά είτε όχι, β) συμπληρώματα πρωτεϊνών σε υγρή μορφή ή σε μορφή δισκίων σε συνδυασμό με υδατάνθρακες, λίπη, βιταμίνες και ανόργανα συστατικά ή όχι, γ) αμινοξέα κάθε μμορφής και σύνθεσης, δ) συμπληρώματα για την αύξηση του βάρους, ε) υποκατάστατα γευμάτων υπό τη μορφή σκόνης ή μπισκότων, (στ) Συμπληρώματα υδατανθράκων παρουσία ή όχι ηλεκτρολυτών και βιταμινών, (ζ) Συμπληρώματα με φυσική αναβολική δράση και δεν ανήκουν στην "λίστα με απαγορευμένες ουσίες", (η) Συμπληρώματα "ενεργοποίησης" της αυξητικής ορμόνης και άλλων ορμονών, (θ) Συμπληρώματα με βασικά λιπαρά οξέα, (ι) Τρόφιμα και συστατικά αυτών π.χ πολτός, μαγιά, , φύκια, βασιλικός, σκόρδο (ια) Βότανα.

Υπάρχουν χιλιάδες συμπληρώματα στην αγορά. Πολλά από αυτά είναι πολύ καλά, άλλα μέτρια και ορισμένα παρέχουν πολύ μικρό όφελος. Ο κύριος λόγος για τη χαμηλή αποτελεσματικότητά τους είναι η μέθοδος παρασκευής τους και η πηγή των βασικών τους ουσιών (Rovira et al. 2013). Ορισμένες κατηγορίες συμπληρωμάτων, τα παραδείγματα και τα περιεχόμενά τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Κατηγορίες Συμπληρωμάτων Παραδείγματα

Class	Example	Contents
Activator	Amino acids	Contains growth hormone and other hormones
Carbohydrate	Dextrose	May contain vitamins and electrolytes
Food and Food stuff	Fish oils, mineral and vitamins	Contain garlic, kelp, royal jelly, yeast
Herbs	Ginseng, Fiber	Contains amino acids, other plant source
Minerals	Selenium, multimineral tablets	Contains only minerals
Multivitamins and multiminerals	Vitamin D, calcium supplement	Contains both mineral and vitamins
Oil supplements	Cod liver oil, primrose oil	Contains oil base, with vitamins, minerals
Vitamins	Vitamin C, vitamin B	Contains only vitamins

1.3 Σκοπός της Εργασίας

Σκοπός μας σε αυτήν τη διπλωματική εργασία, ήταν η μελέτη των αναλυτικών μεθόδων προσδιορισμού των βιταμινών και ιχνοστοιχείων σε συμπληρώματα διατροφής, μέσα από τα δημοσιευμένα άρθρα της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Υπάρχουν πολλοί λόγοι για τους οποίους χρειάζονται δεδομένα σχετικά με τις βιταμίνες και τα μέταλλα στα συμπληρώματα διατροφής. Η υπερβολική ή υπερβολικά μικρή κατανάλωση αυτών των βασικών μικροθρεπτικών συστατικών μπορεί να βλάψει την υγεία, επομένως οι εκτιμήσεις της πρόσληψης πρέπει να είναι ακριβείς.

Τα συμπληρώματα διατροφής καταναλώνονται ευρέως και συχνά μετριοούνται σε διάφορους τύπους διατροφικών μελετών. Πληροφορίες σχετικά με την περιεκτικότητα των συμπληρωμάτων σε βιταμίνες και ανόργανα άλατα απαιτούνται για ορθές εκτιμήσεις της έκθεσης σε αυτά, για τον υπολογισμό της συνολικής πρόσληψης θρεπτικών συστατικών και για την κατανόηση της συσχέτισης μεταξύ έκθεσης, υγείας και νόσου.

Επίσης, τόσο οι καταναλωτές όσο και οι επαγγελματίες υγείας αναζητούν ακριβείς πληροφορίες σχετικά με τις βιταμίνες.

Στη συνέχεια της εργασίας αναπτύσσονται τα βασικά είδη βιταμινών και ιχνοστοιχείων που απαντώνται σε συμπληρώματα διατροφής οι αναφερόμενες επιδράσεις τους στην

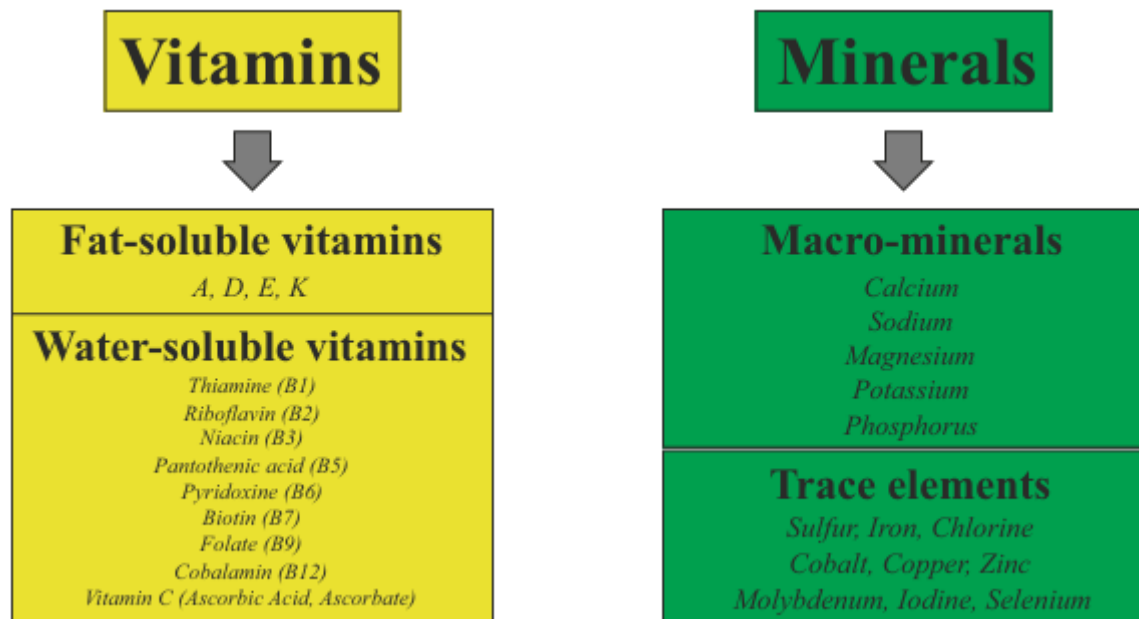
υγεία (Κεφάλαιο 2), καθώς και οι βασικές αναλυτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την ανάλυση αυτών (Κεφάλαιο 3).

Τέλος, στο τελευταίο κεφάλαιο παραθέσαμε τα συμπεράσματα που εξαγάγαμε από όλη μελέτη (Κεφάλαιο 4).

2 Βιταμίνες, μέταλλα και ιχνοστοιχεία

Τα θρεπτικά συστατικά ομαδοποιούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: μακροθρεπτικά συστατικά και μικροθρεπτικά συστατικά. Τα μακροθρεπτικά συστατικά είναι θρεπτικά συστατικά που χρειάζονται από το σώμα σε μεγάλες ποσότητες ενώ τα μικροθρεπτικά συστατικά είναι αυτά που απαιτούνται από το σώμα σε μικρές ποσότητες. Τα μακροθρεπτικά συστατικά όπως οι υδατάνθρακες, οι πρωτεΐνες και τα λιπίδια παρέχουν μόρια για τις δομικές και μεταβολικές δραστηριότητες του ανθρώπινου σώματος, ενώ τα μικροθρεπτικά συστατικά (βιταμίνες, μέταλλα και ιχνοστοιχεία) είναι απαραίτητα για την καλή λειτουργία του οργανισμού. Η ανάγκη για μικροθρεπτικά συστατικά εξαρτάται από τις μεταβολικές δραστηριότητες καθώς και από τον κύκλο ζωής ενός ατόμου. Ακόμη και στην ενδομήτρια ζωή, η ανάγκη για μικροθρεπτικά συστατικά είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου.(Chukwuebuka Egbuna & Genevieve Dable Tupas, 2020) Οι καθημερινές απαιτήσεις σε μικροθρεπτικά συστατικά δεν είναι σταθερές καθώς παράγοντες όπως σωματική άσκηση, εγκυμοσύνη, παιδική ηλικία, εφηβεία, μεγάλη ηλικία ή συγκεκριμένες δίαιτες (π.χ.Vegan) επηρεάζουν την ανάγκη για βιταμίνες και ιχνοστοιχεία. Ως εκ τούτου, η αξιολόγηση των απαιτήσεων σε μικροθρεπτικά συστατικά και των συνεπειών των ελλείψεων τους είναι κομβική για να εξηγηθεί ο ρόλος τους στην υγεία και τις ασθένειες.(Biesalski Hans & Jana, 2018; Derbyshire, 2018)

Σήμερα, τα πολυβιταμινούχα, πολυμεταλλικά, βιταμινούχα και ανόργανα συμπληρώματα είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα διατροφικά συμπληρώματα.(Bailey et al., 2013) Παρόλο που η επαρκής πρόσληψη αυτών των μικροθρεπτικών συστατικών απαιτείται για τη διατήρηση της βέλτιστης υγείας, η πιθανότητα τοξικότητας αυξάνεται με την αύξηση της δόσης.(Mulholland & Benford, 2007) Επειδή η διατροφική ανεπάρκεια μικροθρεπτικών συστατικών είναι όλο και πιο σπάνια στις ανεπτυγμένες χώρες, οι περισσότεροι καταναλωτές συμπληρωμάτων έχουν στην πραγματικότητα υπερβολική πρόσληψη βιταμινών και ιχνοστοιχείων.(F. F. Zhang et al., 2020a)



Σχήμα 1. Κατηγοριοποίηση των μικροθρεπτικών συστατικών της διατροφής. (Chukwuebuka Egbuna & Genevieve Dable Tupas, 2020)

2.1 Βιταμίνες

Οι βιταμίνες είναι απαραίτητες ουσίες για τη φυσιολογική λειτουργία και ανάπτυξη του οργανισμού. Υπάρχουν δύο κατηγορίες βιταμινών, οι υδατοδιαλυτές και οι λιποδιαλυτές βιταμίνες (Σχήμα 1). Οι γνωστές βιταμίνες περιλαμβάνουν τις A, C (ασκορβικό οξύ), D, E και K, και την ομάδα βιταμινών B: θειαμίνη (B1), ριβοφλαβίνη (B2), νιασίνη (B3), παντοθενικό οξύ (B5), πυριδοξίνη (B6), κυανοκοβαλαμίνη (B12), βιοτίνη και φυλικό/φολικό οξύ. (Chukwuebuka Egbuna & Genevieve Dable Tupas, 2020)

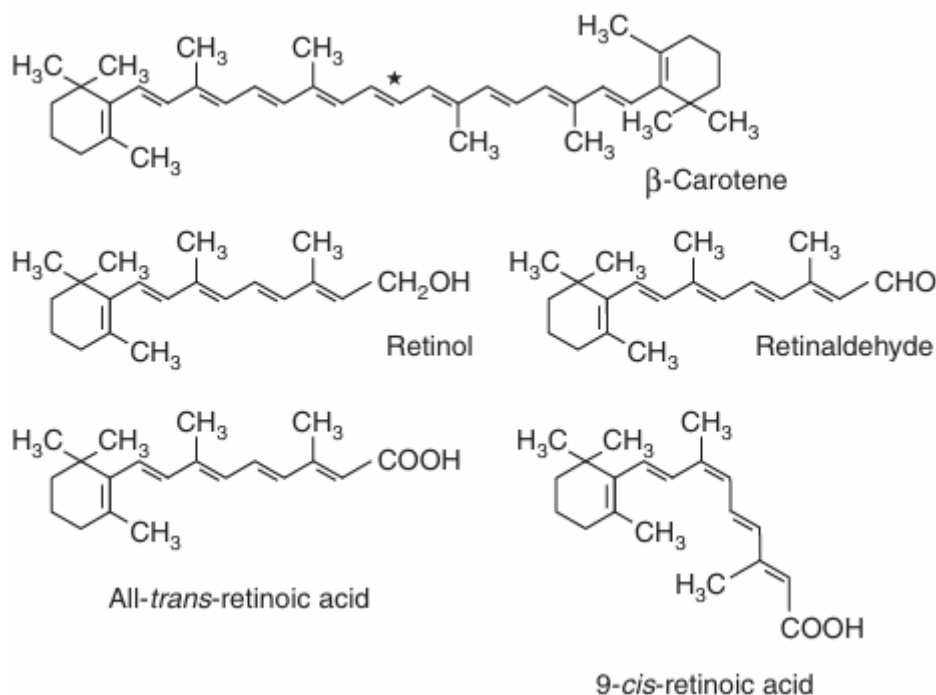
Η συνιστώμενη ημερήσια δόση (recommended daily allowance, RDA) των λιποδιαλυτών βιταμινών A, D, E και K είναι 8000–1000 μg/ημέρα, 8000–5000 μg/ημέρα, 8–10 μg/ημέρα και 70–140 μg/ημέρα αντίστοιχα. Το RDA για τις υδατοδιαλυτές βιταμίνες συμπεριλαμβανομένων των θειαμίνη, ριβοφλαβίνη, πυριδοξίνη, νιασίνη, βιοτίνη, ασκορβικό οξύ και παντοθενικό οξύ είναι 1 mg/ημέρα, 1,2 mg/ημέρα, 2–2,2 mg/ημέρα, 13 mg/ημέρα, 100–200 μg/ημέρα, 60 μg/ημέρα και 4–7 mg/ημέρα αντίστοιχα. (Kamangar & Emadi, 2012)

2.1.1 Λιποδιαλυτές Βιταμίνες

Στην κατηγορία των λιποδιαλυτών βιταμινών ανήκουν οι βιταμίνες A, D, E και K. Υπάρχουν πολύπλοκες διαδικασίες που εμπλέκονται στην απορρόφηση και το μεταβολισμό καθεμιάς από τις λιποδιαλυτές βιταμίνες μόλις αυτές εισέλθουν στο σώμα. Οι λιποδιαλυτές βιταμίνες απορροφώνται από το έντερο απαιτώντας μια σειρά μεταβολικών διεργασιών και παρουσία λίπους.(Albahrani et al., 2016) Κάθε μία από τις λιποδιαλυτές βιταμίνες αποτελείται από μοναδικές χημικές δομές και μεταφέρεται στην κυκλοφορία με πρωτεΐνες-φορείς ή λιποπρωτεΐνες. Οι βιταμίνες στη συνέχεια μεταφέρονται στο ήπαρ ή στο λιπώδη ιστό για χρήση και αποθήκευση.(Kono & Arai, 2015) Οι ανεπάρκειες των λιποδιαλυτών βιταμινών μπορεί να έχουν αντίκτυπο σε πολλά συστήματα του οργανισμού, ιδιαίτερα στο ανοσοποιητικό σύστημα.(Stevens, 2021) Οι λιποδιαλυτές βιταμίνες υπάρχει κίνδυνος να συσσωρευτούν στο σώμα, αφού μπορούν να διαλυθούν στα αποθέματα λίπους του οργανισμού. Υπερβολική πρόσληψη λιποδιαλυτών βιταμινών μπορεί να έχει τοξικές συνέπειες. Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι οι υπερβιταμινώσεις προκαλούνται συνήθως από τις λιποδιαλυτές βιταμίνες.(Health, 1989)

Βιταμίνη A: Καροτενοειδή και ρετινοειδή

Τα ρετινοειδή περιλαμβάνουν τη ρετινόλη, τη ρετιναλδεϋδη και ρετινοϊκό οξύ (προσχηματισμένη βιταμίνη A, που βρίσκεται μόνο σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης όπως συκώτι, βούτυρο, πλήρες γάλα και κρόκους αυγών). Τα καροτενοειδή, που βρίσκονται στα φυτά, περιλαμβάνουν καροτένια και σχετικές ενώσεις, γνωστές ως προβιταμίνη A, καθώς μπορούν να διασπαστούν στον εντερικό βλεννογόνο από την διοξυγενάση των καροτενοειδών για να δώσουν ρετιναλδεϋδη και από εκεί ρετινόλη και ρετινοϊκό οξύ (Σχήμα 2). Τα α-, β-, και τα γ-καροτένια και η κρυπτοξανθίνη είναι ποσοτικά τα πιο σημαντικά καροτενοειδή – πρόδρομοι της βιταμίνης A.(Murray, 2003) Τα καροτενοειδή υπάρχουν στα σκούρα πράσινα, φυλλώδη λαχανικά αλλά και στα πορτοκαλί-κίτρινα φρούτα και λαχανικά. Επιπλέον, το αποβουτυρωμένο γάλα, η μαργαρίνη και ορισμένα δημητριακά περιέχουν με βιταμίνη A (Πίνακας 2). Από τους πίνακες σύνθεσης τροφίμων μπορεί κανείς να εκτιμήσει μόνο τη συνολική δραστηριότητα της βιταμίνης (αξία βιταμίνης A) αλλά όχι την ποσότητα συγκεκριμένων καροτενοειδών ή ρετινοειδών στα τρόφιμα. Ωστόσο, οι ερευνητές αρχίζουν τώρα να προσθέτουν τις τιμές των καροτενοειδών σε αυτές που περιλαμβάνονται στην τράπεζα δεδομένων του Υπουργείου Γεωργίας των ΗΠΑ (USDA).(Health, 1989)



Σχήμα 2. Το β-καροτένιο και τα κυρίαρχα βιταμερή της βιταμίνης Α. Ο αστερίσκος (*) υποδεικνύει τη θέση διάσπασης του β-καροτένιου σε δύο μόρια ρετιναλδεΐδης από τη διοξυγενάση των καροτενοειδών. (Murray, 2003)

Η βιταμίνη Α προστατεύει τα μάτια σε περίπτωση λοιμώξεων και συνεισφέρει στην όραση. Συγκεκριμένα στον αμφιβληστροειδή, η ρετιναλδεΐδη λειτουργεί ως προσθετική ομάδα στην φωτοευαίσθητη πρωτεΐνη οψίνη, σχηματίζοντας έτσι την ροδοψίνη (στα ραβδία) και την ιωδοψίνη (στα κωνία). (Murray, 2003) Όταν τα επίπεδα βιταμίνης Α είναι ανεπαρκή, τόσο ο χρόνος που απαιτείται για την προσαρμογή στο σκοτάδι όσο και η ικανότητα όρασης σε χαμηλό φωτισμό είναι μειωμένα. (Chukwuebuka Egbuna & Genevieve Dable Tupas, 2020) Η βιταμίνη Α παίζει επίσης ρόλο στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης και στη διαφοροποίηση των ιστών. Με τρόπο αντίστοιχο με τις στεροειδείς ορμόνες και τη βιταμίνη D, το ρετινοϊκό οξύ συνδέεται με πυρηνικούς υποδοχείς, οι οποίοι συνδέονται με ρυθμιστικές περιοχές του DNA ρυθμίζοντας έτσι τη μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων. (Murray, 2003)

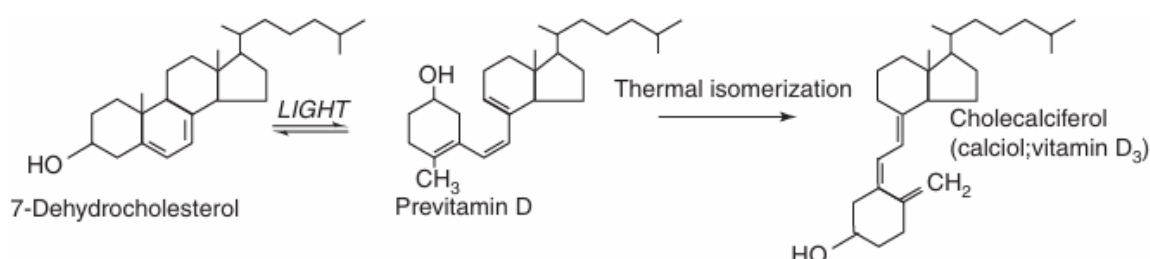
Πίνακας 2. Οι ημερήσιες απαιτήσεις σε Βιταμίνη Α, οι λειτουργίες της στον ανθρώπινο οργανισμό και τα τρόφιμα πλούσια σε βιταμίνη Α.(Stevens, 2021)

Vitamin A		
Vitamin A Requirements	Function	Food Sources
Adult men, 900 µg RAE	<ul style="list-style-type: none"> • Vision • Cell growth • Antioxidant • Skin/wound • Red blood cell formation 	Black-eyed peas
Adult women, 700 µg RAE		Butter
		Cantaloupe
		Carrots
		Cheese
		Egg yolk
		Fish liver oils
		Green leafy vegetables
		Kale
		Liver
		Mangoes
		Milk
		Red peppers
		Squash
		Spinach
		Sweet potatoes

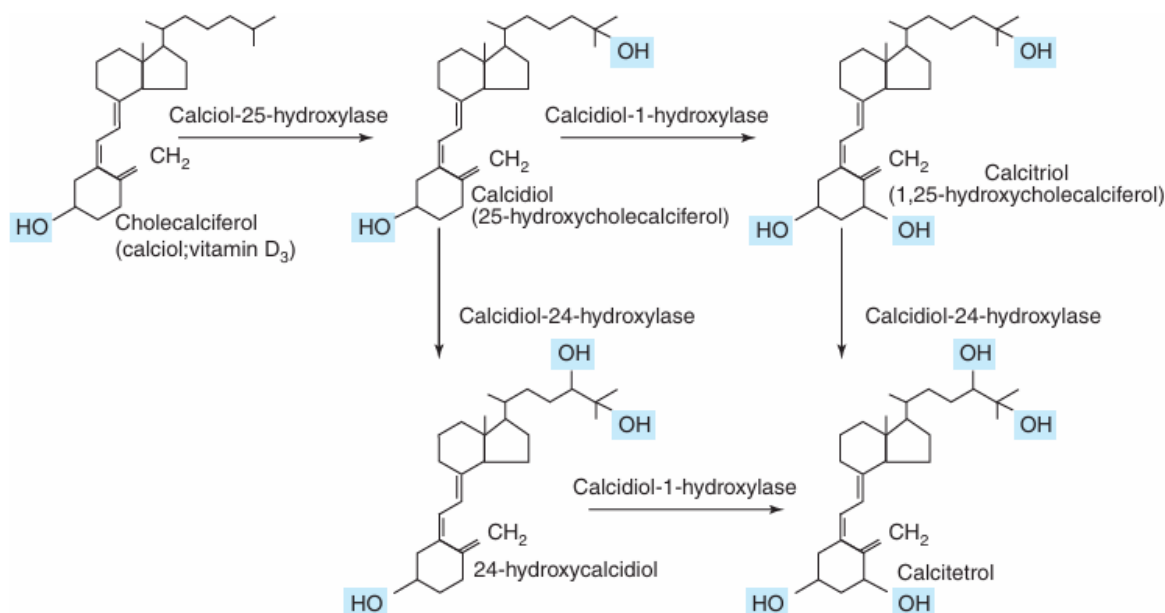
Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D δεν είναι αυστηρά βιταμίνη αφού μπορεί να είναι συντεθεί στο δέρμα, και στις περισσότερες συνθήκες δηλαδή αυτή είναι η κύρια πηγή της. Μόνο όταν το ηλιακό φως είναι ανεπαρκές απαιτείται η διατροφική πρόσληψή της. Η κύρια λειτουργία της βιταμίνης D είναι να ρυθμίζει την απορρόφηση αλλά και την ομοιοστάση του ασβεστίου. Σχεδόν όλες οι δράσεις της διαμεσολαβούνται μέσω πυρηνικών υποδοχέων οι οποίοι ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων.(Murray, 2003) Συγκεκριμένα, η ενεργός μορφή της βιταμίνης D προάγει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου και επηρεάζει τον εμπλουτισμό των οστών με ανόργανα άλατα. Η βιταμίνη D εμφανίζεται σε δύο μορφές που χρησιμοποιούνται εξίσου καλά από τον οργανισμό. Η βιταμίνη D2 (εργοκαλσιφερόλη) παράγεται εμπορικά με υπεριώδη (UV) ακτινοβολία της φυτικής στερόλης εργοστερόλης- η βιταμίνη D3 (χοληκαλσιφερόλη) σχηματίζει με τη βοήθεια του ηλιακού φωτός το πρόδρομο 7-δεϋδροχοληστερόλη στο δέρμα.(Health, 1989) Σε ότι αφορά την φυσική παραγωγή βιταμίνης D από το ανθρώπινο σώμα, η 7-δεϋδροχοληστερόλη (ενδιάμεση ουσία στην σύνθεση της χοληστερόλης που εντοπίζεται στο δέρμα), υφίσταται μια μη ενζυμική αντίδραση κατά την έκθεση στο υπεριώδες φως, αποδίδοντας έτσι προβιταμίνη D. Αυτή υφίσταται μια περαιτέρω αντίδραση σε διάστημα ωρών για να σχηματιστεί η τελική βιταμίνη, η χοληκαλσιφερόλη, η οποία απορροφάται στην κυκλοφορία του αίματος (Σχήμα 3).(Murray, 2003) Ο ανθρώπινος οργανισμός χρησιμοποιεί και τις δύο μορφές της βιταμίνης D.(Health, 1989) Στο ήπαρ, η

χοληκαλσιφερόλη, η οποία έχει συντεθεί στο δέρμα ή προέρχεται από τρόφιμα, υδροξυλιώνεται σχηματίζοντας το 25-υδροξυ παράγωγο καλσιδιόλη. Αυτή απελευθερώνεται στην κυκλοφορία συνδεδεμένη με μια δεσμευτική σφαιρίνη της βιταμίνης D, η οποία είναι η κύρια μορφή αποθήκευσης της βιταμίνης. Στους νεφρούς, η καλσιδιόλη υφίσταται είτε 1-υδροξυλίωση για να δώσει τον ενεργό μεταβολίτη 1,25-διυδροξυβιταμίνη D (καλσιτριόλη) ή 24-υδροξυλίωση για όπου κατασκευάζεται ένας ανενεργός μεταβολίτης, η 24,25-διυδροξυβιταμίνη D (24-υδροξυκαλσιδιόλη) (Σχήμα 4). Η εργοκαλσιφερόλη που λαμβάνεται από εμπλουτισμένα τρόφιμα υφίσταται παρόμοιες υδροξυλίώσεις για να δώσει ερκαλσιτριόλη. (Murray, 2003)



Σχήμα 3. Η σύνθεση της βιταμίνης D στο δέρμα. (Murray, 2003)



Σχήμα 4. Ο μεταβολισμός της βιταμίνης D. (Murray, 2003)

Η βιταμίνη D εμφανίζεται φυσικά μόνο σε ζωικές τροφές όπως το συκώτι, το βούτυρο, τα λιπαρά ψάρια (ψάρια που περιέχουν υψηλά επίπεδα χοληστερόλης ή λιπαρών οξέων ως γλυκερίδια) και οι κρόκοι αυγών (Πίνακας 3). Επειδή το φυσικό γάλα είναι φτωχή πηγή,

εμπλουτίζεται με βιταμίνη D για να παρέχει 10 µg (400 IU) ανά λίτρο. Η ποσότητα της βιταμίνης D που σχηματίζεται από την έκθεση του δέρματος στην ηλιακή ακτινοβολία εξαρτάται από τη διάρκεια της υπεριώδους ακτινοβολίας, την ένταση, η οποία μπορεί να μειωθεί από την ατμοσφαιρική ρύπανση, και τον χρωματισμό του δέρματος.(Health, 1989) Η γήρανση μειώνει την ικανότητα του δέρματος να παράγει βιταμίνη D3. Μετά την ηλικία των 70 ετών, τα επίπεδα βιταμίνης D μειώνονται σε περίπου 25% της φυσιολογικής τιμής στους ενήλικες.(Kennel et al., 2010) Στην εύκρατη ζώνη, η δερματική παραγωγή βιταμίνης D3 περιορίζεται από τη μειωμένη υπεριώδη ακτινοβολία. Ελλείπει ηλιακής έκθεσης, περίπου 400–600 IU βιταμίνης D φαίνεται να απαιτούνται καθημερινά για τη διατήρηση του φυσιολογικού μεταβολισμού των οστών. Η έλλειψη βιταμίνης D μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη των οστών. Στα παιδιά, η ανεπάρκεια βιταμίνης D προκαλεί ραχίτιδα, μια διαταραχή κατά την οποία τα οστά αλλοιώνονται και λυγίζουν στην πίεση. Στους ενήλικες, η ανεπάρκεια βιταμίνης D οδηγεί σε οστεομαλακία (μαλακά οστά) η οποία ενισχύει τον κίνδυνο καταγμάτων των οστών.(Kennel et al., 2010; Nair & Maseeh, 2012)

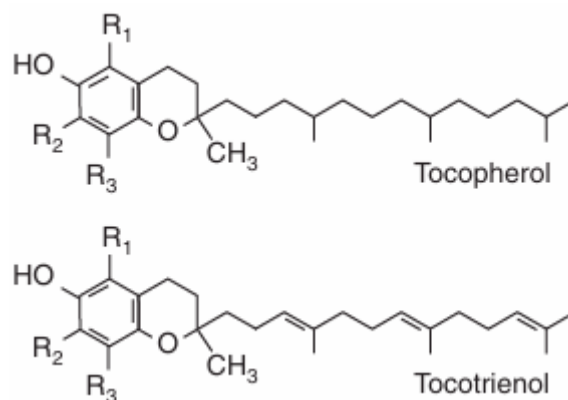
Πίνακας 3. Οι ημερήσιες απαιτήσεις σε Βιταμίνη D, οι λειτουργίες της στον ανθρώπινο οργανισμό και τα τρόφιμα πλούσια σε βιταμίνη D.(Stevens, 2021)

Vitamin D

Vitamin D Requirements	Functions	Food Sources
Adult men, ages 51–70 years 600 IU 15 µg	<ul style="list-style-type: none"> • Bone development • Production of osteoclastin • Prevention of osteoporosis 	Cheese Eggs
Adult men, ages >70 years 800 IU 20 µg	<ul style="list-style-type: none"> • Regulate calcium and Phosphorus • Immune response 	Foods fortified with vitamin D: milk and dairy products, cereals
Adult women, ages 51–70 years 600 IU 15 µg		Margarine Mushrooms
Adult women ages >70 years 800 IU 20 µg		Salmon Trout

Βιταμίνη E

Ο όρος βιταμίνη E είναι ονομασία-ομπρέλα για δύο οικογένειες ενώσεων, τις τοκοφερόλες και τις τοκοτριενόλες (Eigure 45-5). Τα διάφορα βιταμερή (ενώσεις που έχουν παρόμοια δράση ως βιταμίνες) έχουν διαφορετική βιολογική ισχύ: η πιο δραστική είναι η D-α-τοκοφερόλη, και είναι σύνηθες να εκφράζεται η πρόσληψη βιταμίνης E σε χιλιοστόγραμμα ισοδυνάμων D-α-τοκοφερόλης. Η συνθετική DL-α-τοκοφερόλη δεν εμφανίζει την ίδια βιολογική ισχύ με τα φυσικά απαντώμενη ένωση.(Murray, 2003)



Σχήμα 5. Τα βιταμερή της βιταμίνης E. Στην α- τοκοφερόλη και τοκοτριενόλη οι υποκαταστάτες R₁, R₂ και R₃ είναι όλοι ομάδες -CH₃. Στα β-βιταμερή το R₂ είναι H, στα γ-βιταμερή το R₁ είναι H και στα δ-βιταμερή τα R₁ και R₂ είναι και τα δύο H.(Murray, 2003)

Η κύρια λειτουργία της βιταμίνης E είναι ως αντιοξειδωτικός παράγοντας που παγιδεύει ελεύθερες ρίζες στις κυτταρικές μεμβράνες και στις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος. Αντιδρά με τις λιπιδικές ρίζες υπεροξειδίου που σχηματίζονται από την υπεροξείδωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Το προϊόν της ελεύθερης ρίζας τοκοφεροξυλίου είναι σχετικά μη αντιδρόν και τελικά σχηματίζει μη δραστικές ενώσεις. Επίσης, η βιταμίνη E παίζει ρόλο στην ανάπτυξη των ερυθροκυττάρων και φαίνεται να επιδρά στη διαδικασία γήρανσης. Επιπλέον, αναστέλλει τη δραστηριότητα πρωτεϊνικών κινάσων που αυξάνουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, γεγονός που μπορεί να μειώσει την αθηροσκλήρωση.(Stevens, 2021) Ωστόσο, η σταθερότητα της ελεύθερης ρίζας τοκοφεροξυλίου σημαίνει ότι αυτό μπορεί να διεισδύσει στα κύτταρα και, ενδεχομένως, να προκαλέσει μια αλυσιδωτή οξειδωτική αντίδραση. Ως εκ τούτου, η βιταμίνη E μπορεί, όπως άλλα αντιοξειδωτικά, να έχει επίσης προοξειδωτική δράση, ιδιαίτερα σε υψηλές συγκεντρώσεις.(Murray, 2003) Αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί, αν και μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ συγκέντρωσης βιταμίνης E στο αίμα και χαμηλότερης επίπτωσης της αθηροσκλήρωσης, τα αποτελέσματα χορήγησης υψηλών δόσεων βιταμίνης E ήταν απογοητευτικά.(Lonn et al., 2002)

Τα φυτικά έλαια είναι η πλουσιότερη πηγή βιταμίνης E. Άλλες καλές πηγές περιλαμβάνουν ξηρούς καρπούς, σπόρους, δημητριακά ολικής αλέσεως και φύτρες σιταριού (Πίνακας 4). Η περιεκτικότητα των ζωικών τροφίμων σε βιταμίνη E είναι γενικά χαμηλή.

Πίνακας 4. Οι ημερήσιες απαιτήσεις σε Βιταμίνη Ε, οι λειτουργίες της στον ανθρώπινο οργανισμό και τα τρόφιμα πλούσια σε βιταμίνη Ε.(Stevens, 2021)

Vitamin E		
Vitamin E Requirements	Functions	Food Sources
Adults 15 mg/d UL 100 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> • Antioxidant properties • Immune system • Cell membrane integrity • Red blood cell formation • Prevents platelet aggregation 	Almonds Animal fat Asparagus Fish Nuts Olive oil Palm oil Peanuts Peanut butter Plant oils Pumpkin Safflower oil Sunflower oil Sunflower seeds Wheat germ oil

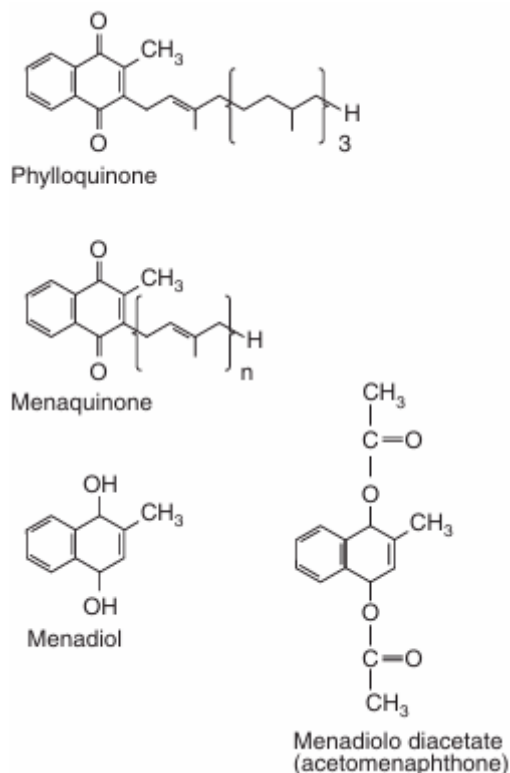
Βιταμίνη Κ

Τρεις ενώσεις παρουσιάζουν τη βιολογική δράση της βιταμίνης Κ (Σχήμα 6): η φυλλοκινόνη, την οποία λαμβάνουμε με την διατροφή και συγκεκριμένα βρίσκεται στα πράσινα λαχανικά, η μενακινόνη, που συντίθεται από βακτήρια της εντερικής μικροχλωρίδας, με διαφορετικά μήκη πλευρικής αλυσίδας, καθώς και οι συνθετικές ενώσεις μεναδιόνη, μεναδιόλη, και διοξική μεναδιόλη, που μπορούν και μεταβολίζονται σε φυλλοκινόνη.(Murray, 2003)

Η κύρια λειτουργία της βιταμίνης Κ είναι ο σχηματισμός προθρομβίνης (παράγοντας ΙΙ) στο ήπαρ μαζί με άλλους παράγοντες πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ και συγκεκριμένα οι παράγοντες VII, IX, X, καθώς και οι πρωτεΐνες C και S που είναι απαραίτητα στοιχεία για τη φυσιολογική θρομβογένεση και την πήξη του αίματος.(Stevens, 2021)

Η ανεπάρκεια βιταμίνης Κ μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία. Η βιταμίνη Κ καθιερώθηκε ως θεραπεία της αιμορραγίας έπειτα από χορήγησή της σε ασθενή με αποφρακτικό ίκτερο και ανεπάρκεια προθρομβίνης το 1938.(Smith et al., n.d.) Τα νεογνά γεννιούνται χωρίς βιταμίνη Κ και απαιτείται να λάβουν μια προφυλακτική ένεση βιταμίνης Κ για ενίσχυση των επιπέδων προθρομβίνης και τυπικά αυτό συμβαίνει λίγο μετά τη γέννηση. Το πρότυπο της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής για τις Ηνωμένες Πολιτείες είναι 1 mg βιταμίνης Κ για τα νεογνά.(“Controversies Concerning Vitamin K and the Newborn,” 2003) Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, υπήρξε μια αυξημένη άρνηση σε προφυλακτικούς

εμβολιασμούς, συμπεριλαμβανομένης της ένεσης βιταμίνης K.(Loyal et al., 2017) Ουσίες που ανταγωνίζονται τη δράση της βιταμίνης K, όπως η βαρφαρίνη και η δικουμαρόλη, χρησιμοποιούνται θεραπευτικά ως αντιπηκτικοί παράγοντες, σε ασθενείς με προδιάθεση για θρομβωτικά επεισόδια.(Murray, 2003)



Σχήμα 6. Τα βιταμερή της βιταμίνης K. Η Μenaδιόλη και η διοξική μεναδιόλη είναι συνθετικά παράγωγα που μετατρέπονται σε μενακινόνη στο ήπαρ και έχουν δράση βιταμίνης K.(Murray, 2003)

Μεγαλύτερες ποσότητες βιταμίνης K υπάρχουν στα σκουροπράσινα φυλλώδη λαχανικά-μικρότερα επίπεδα βρίσκονται στα δημητριακά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα κρέατα και τα φρούτα (Πίνακας 5). Μια επιτροπή του Συμβουλίου Τροφίμων και Διατροφής εκτίμησε ότι το εύρος ασφαλούς και επαρκούς πρόσληψης για τους ενήλικες είναι 70 έως 140 μg ημερησίως. Το χαμηλότερο άκρο αυτού του εύρους βασίστηκε στην υπόθεση ότι η μισή ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης K παρέχεται από τη διατροφή και ότι η μισή προέρχεται από την εντερική σύνθεση. Το υψηλότερο άκρο του εύρους αντιπροσωπεύει την πρόσληψη που προέρχεται εξ ολοκλήρου από τη διατροφή. Η συνήθης δίαιτα του πληθυσμού των ΗΠΑ περιέχει 300 έως 500 μg ημερησίως και δεν υπάρχουν αναφορές ανεπάρκειας ή τοξικότητας της βιταμίνης K στο γενικό πληθυσμό- έτσι, θεωρήθηκε ότι η διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης K δεν χρειάζεται να παρακολουθείται.(Health, 1989)

Πίνακας 5. Οι ημερήσιες απαιτήσεις σε Βιταμίνη K, οι λειτουργίες της στον ανθρώπινο οργανισμό και τα τρόφιμα πλούσια σε βιταμίνη κ.(Stevens, 2021)

Vitamin K		
Vitamin K Requirements	Functions	Food Sources
Measured by adequate intake Adult men, 120 µg Adult women, 90 µg	<ul style="list-style-type: none"> • Blood clotting • Blood coagulation factors <ul style="list-style-type: none"> ◦ Prothrombin factor II ◦ Factor VII ◦ Factor IX ◦ Factor X • Gla K proteins for bone mineralization 	Dark green vegetables Asparagus Beef Broccoli Brussels sprouts Cabbage Eggs Fish Liver Peas Spinach

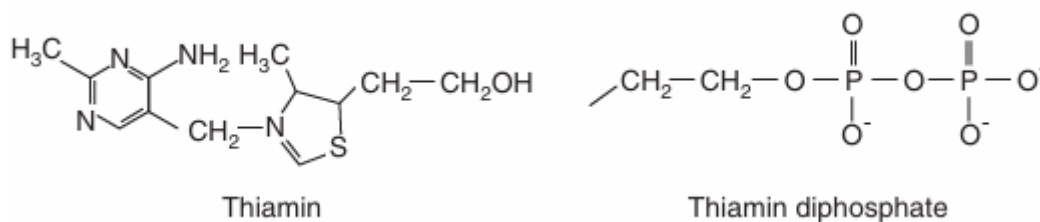
2.1.2 Υδατοδιαλυτές Βιταμίνες

Οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες διαλύονται στο νερό κατά την είσοδό τους στον οργανισμό. Εξαιτίας αυτού σε αντίθεση με τις λιποδιαλυτές βιταμίνες, οι άνθρωποι δεν μπορούν να αποθηκεύσουν υπερβολικές ποσότητες υδατοδιαλυτών βιταμινών για μεταγενέστερη χρήση. Υπάρχουν εννέα υδατοδιαλυτές βιταμίνες: οι βιταμίνες B - φυλλικό οξύ, θειαμίνη, ριβοφλαβίνη, νιασίνη, παντοθενικό οξύ, βιοτίνη, βιταμίνη B6 και βιταμίνη B12 - και η βιταμίνη C. Το σύμπλεγμα βιταμινών B και η βιταμίνη C βρίσκονται σε πολλά τρόφιμα, ιδιαίτερα σε λαχανικά και φρούτα, καθώς και σε γαλακτοκομικά, κρέας, όσπρια, μπιζέλια, συκώτι, αυγά και εμπλουτισμένα δημητριακά. Εκτός από το ότι χρησιμεύουν ως συμπράγοντες σε βιοχημικές αντιδράσεις, το σύμπλεγμα βιταμινών B είναι ζωτικής σημασίας για τη φυσιολογική ανάπτυξη του σώματος, το υγιές δέρμα, τη σωστή λειτουργία των νεύρων και της καρδιάς και τον σχηματισμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η συνολική έλλειψη υδατοδιαλυτών βιταμινών είναι σπάνια στη Βόρεια Αμερική, αν και μπορεί να εμφανιστεί σε διαταραχές αλκοολισμού, σύνδρομα δυσαπορρόφησης, αυστηρό βιγκανισμό και καταστάσεις υποσιτισμού.(Lykstad J & Sharma S, 2023)

Θειαμίνη (B1)

Η θειαμίνη έχει κεντρικό ρόλο στο μεταβολισμό που παράγει ενέργεια και ιδιαίτερα στο μεταβολισμό των υδατανθράκων. Η διφωσφορική θειαμίνη (Σχήμα 7) είναι το συνένζυμο για πολυενζυμικά σύμπλοκα που καταλύουν οξειδωτικές αντιδράσεις αποκαρβοξυλίωσης συμπεριλαμβανομένης της αφυδρογονάσης του πυροσταφυλικού, του α-κετογλουταρικού, της τρανσκετολάσης και της αφυδρογονάσης των κετοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας, τα

οποία εμπλέκονται στη διάσπαση της γλυκόζης.(Lykstad J & Sharma S, 2023; Murray, 2003)



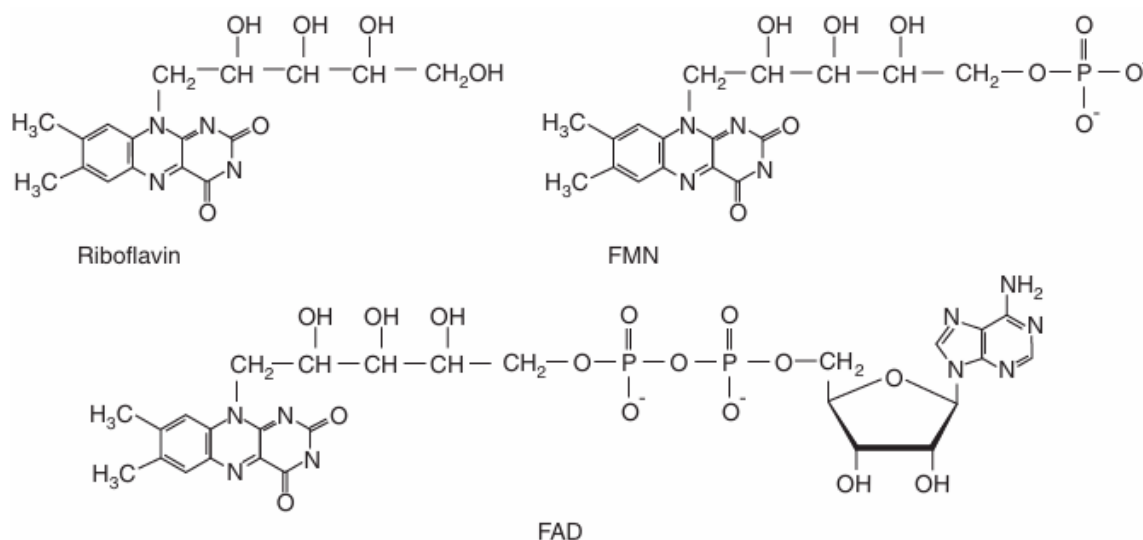
Σχήμα 7. Η βιταμίνη θειαμίνη (B1) και η διφωσφορική θειαμίνη που είναι η δραστική μορφή της, με δράση συμπαράγοντα. (Murray, 2003)

Η ανεπάρκεια θειαμίνης μπορεί να οδηγήσει σε εξάντληση της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) και συχνά επηρεάζει πρώτα τους υψηλά αερόβιους ιστούς, όπως ο εγκέφαλος, τα νεύρα και η καρδιά.(Lykstad J & Sharma S, 2023) Με συμμετοχή της καρδιάς, ονομάζεται υγρό beriberi και χαρακτηρίζεται από καρδιακή ανεπάρκεια με υψηλό κλάσμα εξώθησης, οίδημα και δύσπνοια κατά την προσπάθεια. Όταν εμπλέκεται το νευρικό σύστημα, ονομάζεται ξηρό beriberi και χαρακτηρίζεται από πολυνευρίτιδα και συμμετρική μυϊκή εξασθένιση.(Murray, 2003) Η βλάβη του έσω ραχιαίου πυρήνα του θαλάμου και των μαστίων στον εγκέφαλο μπορεί να οδηγήσει σε μια κατάσταση που ονομάζεται εγκεφαλοπάθεια Wernicke, η οποία αναγνωρίζεται από την κλασική τριάδα σύγχυσης, οφθαλμοπληγίας και αταξίας ή σύνδρομο Wernicke-Korsakoff όταν υπάρχει συνοδευτική σύγχυση, αλλαγή προσωπικότητας και απώλεια μνήμης.(Ott & Werneke, 2020) Η ανεπάρκεια θειαμίνης αποτελεί συχνά μέρος της κλινικής εικόνας σε ασθενείς με διαταραχές αλκοολισμού δευτερογενώς λόγω υποσιτισμού και δυσασπορρόφησης, εκτός από τους ασθενείς που πάσχουν από υποσιτισμό.(Lykstad J & Sharma S, 2023)

Ριβοφλαβίνη (B2)

Η ριβοφλαβίνη (B2) αποτελεί συμπαράγοντα στις αντιδράσεις οξειδοαναγωγής (FAD και FMN) (Σχήμα 8).(Lykstad J & Sharma S, 2023) Οι κύριες διατροφικές πηγές ριβοφλαβίνης είναι το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Επιπλέον, λόγω του έντονου κίτρινου χρώματός της, η ριβοφλαβίνη χρησιμοποιείται ευρέως ως πρόσθετο τροφίμων.(Murray, 2003)

Αν και η ριβοφλαβίνη εμπλέκεται θεμελιωδώς στο μεταβολισμό και ελλείψεις εντοπίζονται στις περισσότερες χώρες, αυτή δεν είναι θανατηφόρα καθώς υπάρχει πολύ αποτελεσματική διατήρηση της συγκέντρωσης ριβοφλαβίνης στους ιστούς.(Murray, 2003) Η ανεπάρκεια οδηγεί σε χειλίτιδα (φλεγμονή των χειλιών και των σχισμών του στόματος) και αυξημένη αγγείωση του κερατοειδούς.(Chawla & Kvarnberg, 2014) Σημειωτέον, το υπεριώδες (UV) φως μπορεί να καταστρέψει τη ριβοφλαβίνη γι' αυτό και συσκευάζεται πάντα σε αδιαφανή δοχεία.(Balasubramaniam et al., 2019)



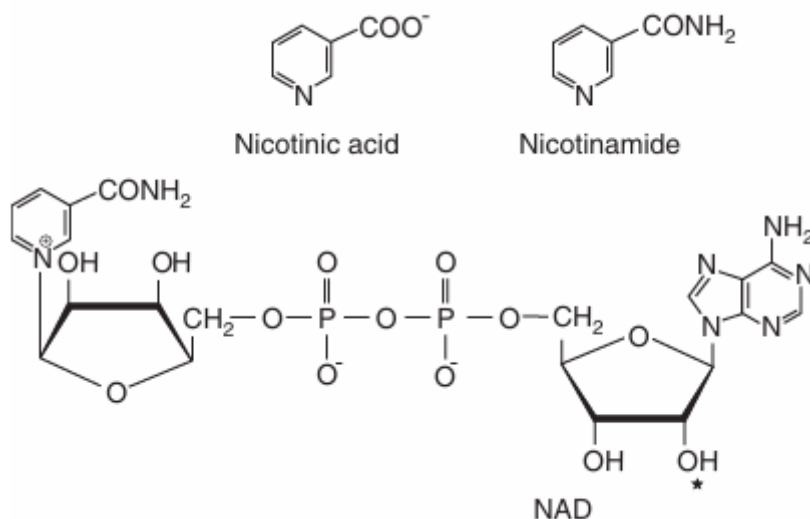
Σχήμα 8. Η ριβοφλαβίνη (B2) και οι δραστικές της μορφές ως συνένζυμα FMN και FAD.(Murray, 2003)

Νιασίνη (B3)

Η νιασίνη (ή βιταμίνη B3) είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη B που έχει πολλαπλές απαραίτητες βιολογικές δράσεις, ιδιαίτερα σε ότι αφορά τον μεταβολισμό και προέρχεται από το αμινοξύ τρυπτοφάνη.(Murray, 2003) Ως νιασίνη ορίζονται συλλογικά το νικοτιναμίδιο και το νικοτινικό οξύ (Σχήμα 9), τα οποία εκπληρώνουν τις δράσεις της νιασίνης που εκτελούνται από τις βιοδραστικές μορφές NAD(P). Η νιασίνη μετατρέπεται σε NAD, NADH, τα οποία εξυπηρετούν απαραίτητους ρόλους στην οξειδωτική αναπνοή ως φορείς ηλεκτρονίων. Το NADP και το NADPH είναι επίσης βιομόρια εξαρτώμενα από τη νιασίνη, τα οποία είναι σημαντικά στη σύνθεση νουκλεϊκών οξέων, λιπαρών οξέων και χοληστερόλης. Ως εκ τούτου, παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην επιδιόρθωση του DNA και την παραγωγή στεροειδών ορμονών.(Chawla & Kvarnberg, 2014)

Η ανεπάρκεια νιασίνης μπορεί να παρουσιαστεί ως πελλάγρα, η οποία κλινικά περιλαμβάνει την παρακάτω τριάδα συμπτωμάτων : διάρροια, δερματίτιδα και

άνοια.(Chawla & Kvarnberg, 2014) Η ανεπάρκεια είναι σπάνια στις ΗΠΑ, αλλά μπορεί να εμφανιστεί σε αλκοολικούς και σε άτομα με υποσιτισμό. Η νιασίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας και μια παρενέργεια είναι το κοκκίνισμα του προσώπου, το οποίο μπορεί να αποφευχθεί με θεραπεία με ασπιρίνη.(Chawla & Kvarnberg, 2014)



Σχήμα 9. Η νιασίνη (νικοτινικό οξύ και νικοτιναμίδιο) και η δραστική μορφή συμπάραγοντα NAD. Ο αστερίσκος (*) υποδηλώνει τη θέση φωσφορυλίωσης του NAD ώστε να προκύψει NADP.

Παντοθενικό οξύ (B5)

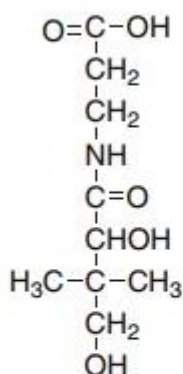
Το παντοθενικό οξύ (B5) (Σχήμα 10), συστατικό του συνενζύμου A (Coenzyme A, CoA), είναι ένα απαραίτητο θρεπτικό συστατικό που απαιτείται για τη σύνθεση της ακετυλοχολίνης και της μελατονίνης. Επίσης το CoA χρησιμοποιείται ως μέσο μεταφοράς ατόμων άνθρακα εντός του κυττάρου καταλύοντας την παραγωγή ακετύλο-CoA, το οποίο παίζει ρόλο στην παραγωγή ενέργειας και στην στη σύνθεση λιπαρών οξέων.(Chawla & Kvarnberg, 2014)

Το όνομά του προέρχεται από το ελληνικό πάντωθεν που σημαίνει "από παντού". Ως εκ τούτου, υπάρχουν μικρές ποσότητες παντοθενικού οξέος σχεδόν σε κάθε πηγή τροφής. Οι καλύτερες πηγές τροφίμων είναι αβοκάντο, γιαούρτι, μανιτάρια, αυγά, κρέας, δημητριακά ολικής αλέσεως, όσπρια και σταυρανθή λαχανικά (όπως μπρόκολο ή κουνουπίδι).(Chawla & Kvarnberg, 2014)

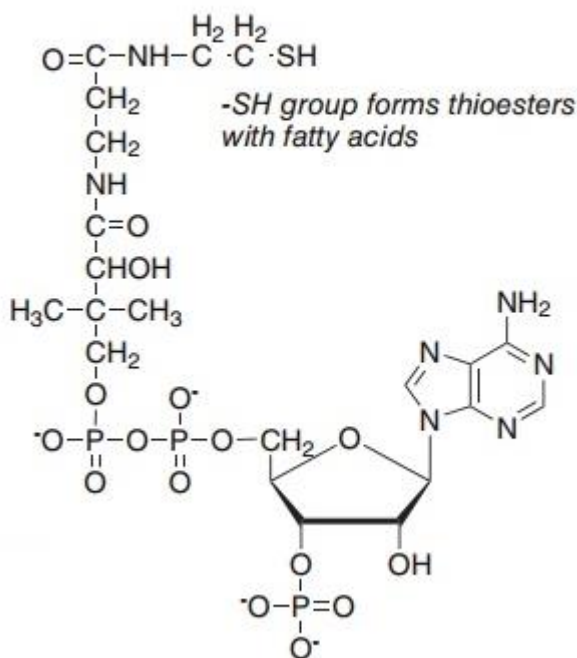
Δεδομένου ότι το παντοθενικό οξύ είναι απαραίτητο για ένα ευρύ φάσμα βιοχημικών διεργασιών, η έλλειψη παντοθενικού οξέος ενδέχεται να έχει ευρέως φάσματος συστημικές επιδράσεις. Ωστόσο, η φυσικά απαντώμενη ανεπάρκεια παντοθενικού οξέος

στους ανθρώπους είναι στην πραγματικότητα πολύ σπάνια και παρατηρείται μόνο σε περιπτώσεις σοβαρού υποσιτισμού.(Chawla & Kvarnberg, 2014) Η ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από δερματίτιδα, εντερίτιδα, αλωπεκία και επινεφριδιακή ανεπάρκεια.(Li et al., 2015)

Pantothenic acid



Coenzyme A (CoASH)

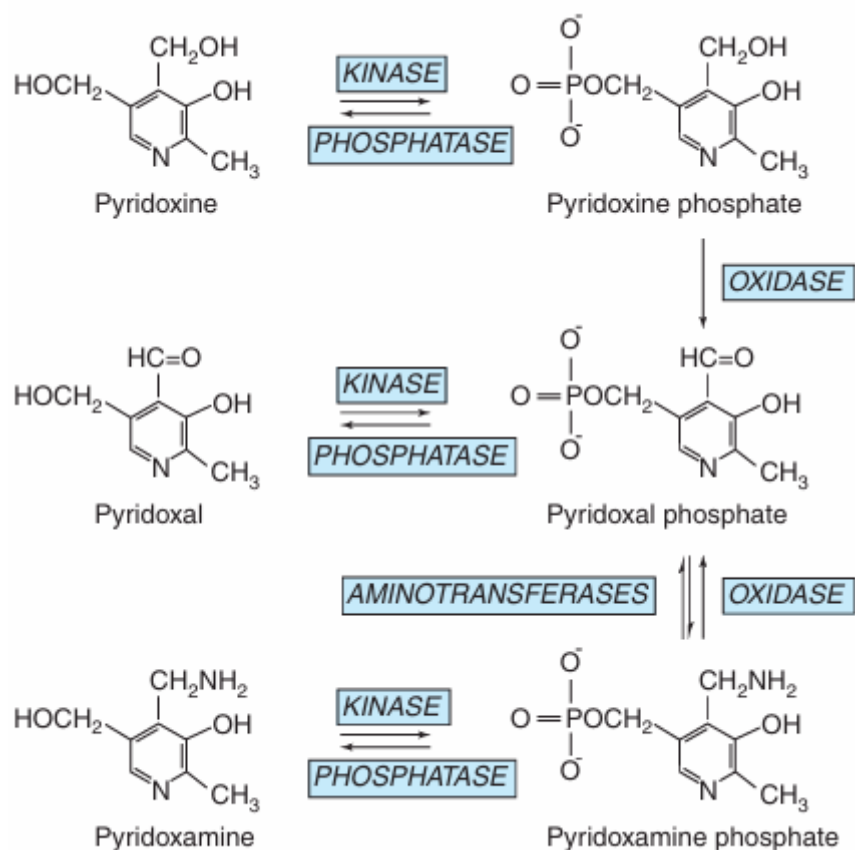


Σχήμα 10. Η δομή του παντοθενικού οξέος και η δομή του συνενζύμου Α. (Pantothenic Acid - Human Nutrition, n.d.)

Πυριδοξίνη (B6)

Η βιταμίνη B6 είναι συλλογικός όρος για την οικογένεια των ενώσεων της 2-μεθυλ-3-υδροξυ-5-υδροξυμεθυλοπυριδίνης. Υπάρχουν έξι κύρια παράγωγα: η πυριδοξίνη, η πυριδοξάλη, και η πυριδοξαμίνη και τα φωσφορυλιωμένα παράγωγά τους (Σχήμα 11). Η πυριδοξίνη είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη που δρα κυρίως ως απαραίτητος συμπαραγοντας για περισσότερα από 100 ένζυμα που εμπλέκονται κυρίως στο μεταβολισμό των αμινοξέων, συμπεριλαμβανομένης της τρανσαμίνωσης, της αποαμίνωσης, και της αποκαρβοξυλίωσης. Επίσης παίζει ρόλο στην γλυκόλυση και τη γλυκονογένεση. Ακόμα συμμετέχει στην αποκαρβοξυλίωση ορισμένων αμινοξέων σε νευροδιαβιβαστές.(Chawla & Kvarnberg, 2014) Επιπλέον, η βιταμίνη B6 είναι σημαντική στη δράση των στεροειδών ορμονών, όπου απομακρύνει το σύμπλεγμα ορμόνης-υποδοχέα από τη θέση δέσμευσής του στο DNA, τερματίζοντας έτσι τη δράση των ορμονών.(Murray, 2003)

Η πυριδοξίνη βρίσκεται σε μεγάλη ποικιλία τροφίμων, οι καλύτερες πηγές της είναι κρέατα και ψάρια, ρεβίθια, δημητριακά ολικής αλέσεως, ξηρούς καρπούς, πατάτες και μπανάνες. Παράγεται επίσης από την φυσιολογική μικροχλωρίδα του παχέος εντέρου που περιέχει μηχανισμούς αποτελεσματικής απορρόφησής της στην κυκλοφορία.(Chawla & Kvarnberg, 2014)



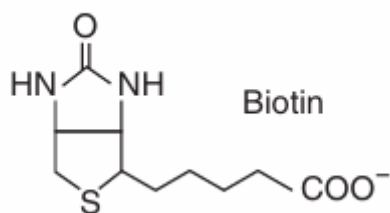
Σχήμα 11. Η αλληλομετατροπή μεταξύ των βιταμερών της B6.(Murray, 2003)

Η πυριδοξίνη είναι κρίσιμη για το σχηματισμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων και η ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε σιδηροβλαστική αναιμία, υπερερευθιστότητα, σπασμούς, περιφερική νευροπάθεια και διανοητική σύγχυση.(Lykstad J & Sharma S, 2023)
Η περιφερική νευροπάθεια είναι μια πιθανή παρενέργεια της ισονιαζίδης, ενός βασικού φαρμάκου που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης, και είναι σύνηθες να συμπληρώνεται η θεραπεία με B6.(Bhargava & Bhargava, 2018)

Βιοτίνη (B7)

Η βιοτίνη (B7) (Σχήμα 12) είναι απαραίτητη για τον μεταβολισμό των πρωτεϊνών, των λιπών και των υδατανθράκων. Η ανεπάρκειά της μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκούς πόνους, καρδιακά προβλήματα, αναιμία και κατάθλιψη. Επιπλέον, δεδομένου ότι η βιοτίνη συμβάλλει στην κερατίνη, η βιοτίνη έχει γίνει δημοφιλής ως συμπλήρωμα για τη

βελτίωση της ποιότητας των μαλλιών, του δέρματος και των νυχιών. Οι μεγάλες, μη ρυθμισμένες δόσεις βιοτίνης μπορούν να αλλοιώσουν μια ποικιλία κλινικών εξετάσεων, συμπεριλαμβανομένων των εξετάσεων του θυρεοειδούς T3 και T4, οι οποίες μπορεί να είναι είτε ψευδώς αυξημένες είτε ψευδώς μειωμένες ανάλογα με τη συγκεκριμένη ανάλυση- αυτό συμβαίνει επειδή σχεδόν όλες οι ανοσολογικές αναλύσεις βασίζονται στην σύνδεση βιοτίνης-στρεπταβιδίνης.(Lykstad J & Sharma S, 2023) Αυτή η πρόσδεση είναι επίσης υπεύθυνη για την ανεπάρκεια βιοτίνης που παρατηρείται ως αποτέλεσμα της χρόνιας κατανάλωσης μεγάλων ποσοτήτων ωμών ασπραδιών αυγού, καθώς τα ωμά ασπράδια αυγού περιέχουν μεγάλο όγκο άθικτης αβιδίνης, η οποία δεσμεύει έντονα τη βιοτίνη. Όταν τα ασπράδια αυγών μαγειρεύονται, η αβιδίνη μετουσιώνεται και δεν δεσμεύει τη βιοτίνη τόσο έντονα.(Poissonnier et al., 2014) Σημειώνεται ότι τα επίπεδα TSH δεν επηρεάζονται από τη συμπληρωματική χορήγηση βιοτίνης. (Lykstad J & Sharma S, 2023)

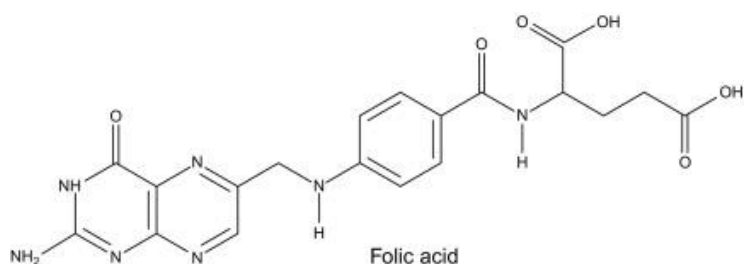


Σχήμα 12. Η χημική δομή της βιοτίνης (B7).(Murray, 2003)

Φυλλικό οξύ (B9)

Το φυλλικό οξύ (Σχήμα 13) είναι η συνθετική μορφή του φυλλικού οξέος, μιας υδατοδιαλυτής βιταμίνης, που βρίσκεται στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, στα φρούτα και το συκώτι. Μετά τη μετατροπή, η βιταμίνη B9 ή φυλλικό οξύ γίνεται τετραϋδροφυλλικό, το οποίο αποτελεί την ενεργή του μορφή. Είναι απαραίτητο μόριο στη σύνθεση των νουκλεϊκών οξέων (DNA και RNA). Η έλλειψη φυλλικού οξέος μπορεί να οδηγήσει σε ελλείμματα του νευρικού σωλήνα, ως εκ τούτου, οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα φυλλικού οξέος προληπτικά. Η έλλειψη φυλλικού οξέος μπορεί επίσης να προκαλέσει μεγαλοβλαστική αναιμία, έναν τύπο μακροκυτταρικής αναιμίας και πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από την ανεπάρκεια βιταμίνης B12, που προκαλεί επίσης μεγαλοβλαστική αναιμία.(Ankar & Bhimji, 2022; Lykstad J & Sharma S,

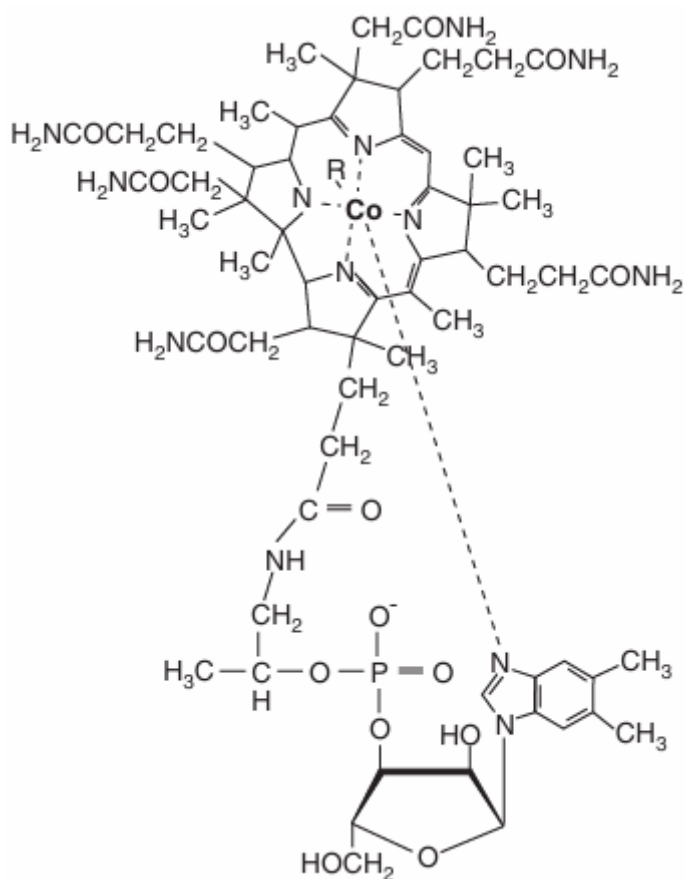
2023) Η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος μπορεί επίσης να αποτελεί χαρακτηριστικό της διαταραχής χρήσης αλκοόλ.(Sanvisens et al., 2017)



Σχήμα 13. Η δομή του φολικού οξέος.(Choudhari et al., 2023)

Κοβαλαμίνη (B12)

Ο όρος «βιταμίνη B12» χρησιμοποιείται ως γενικός περιγραφικός όρος για τις κοβαλαμίνες—αυτά τα κοριννοειδή (ενώσεις συζευγμένες με κοβάλτιο που διαθέτουν πορφυρινικό δακτύλιο) οι οποίες παρουσιάζουν τη βιολογική δράση της βιταμίνης (Σχήμα 14).(Murray, 2003)

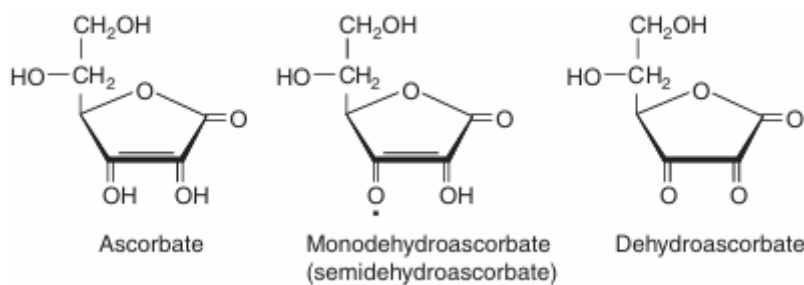


Σχήμα 14. Η βιταμίνη κοβαλαμίνη (B12). Ο υποκαταστάτης R ποικίλει για να δώσει τις διάφορες μορφές της βιταμίνης.(Murray, 2003)

Η κοβαλαμίνη (B12) είναι απαραίτητη για την ερυθροποίηση και την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος. Η ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε παθολογική αναιμία και υποξεία συνδυασμένη εκφύλιση του νωτιαίου μυελού. Η μακροκυτταρική μεγαλοβλαστική αναιμία από ανεπάρκεια B12 παρουσιάζει παρόμοια εικόνα με την ανεπάρκεια φυλλικού οξέος και για τη διαφοροποίησή τους είναι επιτακτική η λήψη των επιπέδων ομοκυστεΐνης και μεθυλομαλονικού οξέος στον ορό. Σε ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, η ομοκυστεΐνη θα είναι αυξημένη, αλλά τα επίπεδα μεθυλομαλονικού οξέος θα είναι φυσιολογικά. Σε ανεπάρκεια βιταμίνης B12, τα επίπεδα τόσο της ομοκυστεΐνης όσο και του μεθυλομαλονικού οξέος θα είναι αυξημένα. Επιπλέον, η ανεπάρκεια B12 θα παρουσιάσει νευρολογικά συμπτώματα, ενώ η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος όχι. (Nagao & Hirokawa, 2017)

Βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ)

Το ασκορβικό οξύ, γνωστό και ως βιταμίνη C, είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη που είναι ο πιο σημαντικός ενζυμικός συμπαραάγοντας στη σύνθεση του κολλαγόνου (Σχήμα 15). Επομένως, χρειάζεται για την παραγωγή και την επούλωση του δέρματος, των τενόντων, των συνδέσμων και των αιμοφόρων αγγείων. (Chawla & Kvarnberg, 2014)



Σχήμα 15. Η βιταμίνη C. (Murray, 2003)

Η βιταμίνη C συντίθεται από όλους σχεδόν τους ζωντανούς οργανισμούς, εκτός από τον άνθρωπο και τα άλλα πρωτεύοντα θηλαστικά, τα ινδικά χοιρίδια, τα ψάρια, τις φρουτοφάγους νυχτερίδες και μερικά εξωτικά πουλιά. Εμφανίζεται σε σημαντικές ποσότητες στα πράσινα λαχανικά, στα φρέσκα φρούτα, ιδιαίτερα στα εσπεριδοειδή και στα φραγκοστάφυλα και σε ζωικά όργανα όπως το συκώτι, τα νεφρά και ο εγκέφαλος. Άλλες καλές πηγές βιταμίνης C είναι οι πατάτες, οι ντομάτες, οι φράουλες και το λάχανο. Το μυϊκό κρέας και τα δημητριακά είναι φτωχές διατροφικές πηγές της βιταμίνης. Το

μαγείρεμα προκαλεί σημαντικές απώλειες βιταμίνης C μέσω έκπλυσης στο νερό μαγειρέματος και επίσης λόγω ατμοσφαιρικής οξείδωσης.(Prieto & Otero, 2022)

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης C μπορεί να οδηγήσει σε μια κλινική οντότητα που καλείται σκορβούτο. Τα συμπτώματα του σκορβούτου προκύπτουν από τη διάσπαση των ιστών που εξαρτώνται από το κολλαγόνο. Τα σημεία της νόσου προκαλούνται από αλλοίωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας στα αιμοφόρα αγγεία, τα οστά, το δέρμα, τα ούλα και τους τένοντες, γεγονός που οδηγεί σε δερματικές βλάβες, αιμορραγίες και εύθραυστα οστά. Τα συμπτώματα του σκορβούτου περιλαμβάνουν κόπωση, προβλήματα όρασης και νευρολογικές διαταραχές.(Chawla & Kvarnberg, 2014; Lykstad J & Sharma S, 2023)

2.2 Μέταλλα και ιχνοστοιχεία

Τα μέταλλα είναι ανόργανες ουσίες που απαιτούνται για το φυσιολογικό μεταβολισμό, την ανάπτυξη, τη ρύθμιση της κυτταρικής λειτουργίας και την ισορροπία των ηλεκτρολυτών. Τα ανόργανα άλατα χωρίζονται σε δύο ομάδες, τα κύρια (μακρο) ανόργανα άλατα, τα οποία υπάρχουν στο ανθρώπινο σώμα σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από 100 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιόγραμμο και τα ιχνοστοιχεία (μικρο) ανόργανα άλατα που εμφανίζονται σε πολύ μικρότερες ποσότητες (μικρογραμμάρια ή χιλιοστόγραμμα ανά χιλιόγραμμο).(Gibney et al., 2012) Τα μέταλλα θεωρούνται απαραίτητα όταν παρατηρούνται συμπτώματα ανεπάρκειας με την εξάντληση ή την απομάκρυνσή τους. Τυπικά, το ασβέστιο αποτελεί περίπου το 46% και ο φώσφορος περίπου το 29% των συνολικών ανόργανων συστατικών του σώματος. Το χλώριο, το κάλιο, το θείο, το νάτριο και το μαγνήσιο αντιπροσωπεύουν μαζί περίπου το 25%, ενώ τα απαραίτητα ιχνοστοιχεία αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 0,3% του συνόλου. Τα οστά είναι ο πρωταρχικός χώρος αποθήκευσης πολλών βασικών στοιχείων (99% του συνολικού ασβεστίου, 80 έως 85% του φωσφόρου και περίπου 70% του μαγνησίου), ενώ ο θυρεοειδής αδένας περιέχει περισσότερο από το 80% του συνολικού ιωδίου του σώματος. Γενικά, η κατανομή των ανόργανων στοιχείων στους ιστούς του σώματος δεν είναι ομοιόμορφη και κάθε όργανο έχει συγκεκριμένη σύνθεση ανόργανων στοιχείων. (McDowell, 2003a)

Ως μάκρο- ανόργανα στοιχεία ορίζονται τα στοιχεία εκείνα που απαιτούνται σε ποσότητες μεγαλύτερες των 100 mg/ημέρα.(Chukwuebuka Egbuna & Genevieve Dable Tupas, 2020)

Ως ιχνοστοιχεία ορίζονται συνήθως τα μέταλλα που απαιτούνται σε ποσότητες μεταξύ 1

και 100 mg/ημέρα από τους ενήλικες ή αποτελούν λιγότερο από 0/01% του συνολικού σωματικού βάρους. Ως υπεριχνοστοιχεία ορίζονται γενικά τα μέταλλα που απαιτούνται σε ποσότητες μικρότερες από 0,001 mg/ημέρα.(Mehri, 2020; World Health Organization. et al., 1996)

2.2.1 Μακρο- ανόργανα στοιχεία

Ασβέστιο (Ca)

Το ασβέστιο είναι ένα μαλακό, ασημίζον λευκό μέταλλο που κατατάσσεται πέμπτο κατά σειρά αφθονίας μεταξύ των στοιχείων του φλοιού της γης. Έχει ατομικό βάρος 40,08 και ατομικό αριθμό 20. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα είναι οι πιο σημαντικές διατροφικές πηγές ασβεστίου, όπως το γάλα, το γιαούρτι και το τυρί. Τα κονσερβοποιημένα ψάρια όπως η σαρδέλα, οι ελαιούχοι σπόροι όπως τα αμύγδαλα και τα αποξηραμένα φρούτα είναι επίσης καλές πηγές ασβεστίου.(Prieto & Otero, 2022)

Ο πρωταρχικός ρόλος του ασβεστίου στο σώμα είναι να σχηματίζει τις δομές των οστών και των δοντιών. Κατά τη διάρκεια της σκελετικής ανάπτυξης και ωρίμανσης, το ασβέστιο συσσωρεύεται στον σκελετό με μέσο ρυθμό 150 mg/ημέρα. Κατά την ενήλικη ζωή, ο σκελετός βρίσκεται σε ισορροπία ασβεστίου μέχρι την ηλικία των πενήντα ετών, από την οποία το οστό χάνεται από όλες τις σκελετικές θέσεις.(Prieto & Otero, 2022) Άρα το μεγαλύτερο μέρος του ασβεστίου βρίσκεται στα οστά. Ο συνολικός χώρος του εξωκυττάριου υγρού περιέχει περίπου 900 mg ασβεστίου, το οποίο βρίσκεται σε δυναμική ισορροπία με τον σκελετό.(Reid et al., 2015) Περίπου το 1% του σκελετικού ασβεστίου (10 g) ανταλλάσσεται εύκολα με το ασβέστιο στο εξωκυττάριο υγρό και αποτελεί μεγάλη δεξαμενή ασβεστίου. Το υπόλοιπο 99% του ασβεστίου των οστών ανταλλάσσεται αργά. Σχεδόν 500 mg ασβεστίου εναποτίθενται και κινητοποιούνται από τα οστά καθημερινά μέσα από μια συνεχή διαδικασία αναδιαμόρφωσης. Εάν το επίπεδο του ασβεστίου στο αίμα μειωθεί, τα οστά αρχίζουν να απελευθερώνουν ασβέστιο για να αυξήσουν την ασβεστιαμία. Όταν η συγκέντρωση ασβεστίου αυξάνεται στο αίμα, το ασβέστιο εναποτίθεται στα οστά ή απεκκρίνεται στα ούρα. Ρυθμιστές των επιπέδων του ασβεστίου στο αίμα είναι η παραθυρεοειδής ορμόνη και την καλσιτονίνη και η βιταμίνη D. Η καθημερινή συνιστώμενη ποσότητα ασβεστίου είναι 1 g την ημέρα. Τετανία μπορεί να εμφανιστεί λόγω ανεπάρκειας ασβεστίου στο αίμα.(Chukwuebuka Egbuna & Genevieve

Dable Tupas, 2020) Το εξωσκελετικό ασβέστιο, το οποίο αντιπροσωπεύει περίπου το 1% του συνολικού ασβεστίου του σώματος, παίζει σημαντικό ρόλο σε διάφορες βασικές λειτουργίες του μεταβολισμού του σώματος, όπως η ενζυμική ενεργοποίηση, η κυτταρική διαίρεση, η μυϊκή σύσπαση, η μετάδοση ώσεων των νεύρων, την πήξη του αίματος και η έκκριση κυστιδίων από τα κύτταρα. (Gibney et al., 2012; Prieto & Otero, 2022)

Νάτριο (Na)

Το νάτριο (νάτριο) υπάρχει στα περισσότερα τρόφιμα και η διατροφική του ανεπάρκεια είναι σπάνια. Το χλωριούχο νάτριο είναι η πιο κοινή μορφή νατρίου που διατίθεται στο εμπόριο ως επιτραπέζιο αλάτι.(Chukwuebuka Egbuna & Genevieve Dable Tupas, 2020) Η υπερβολική διατροφική πρόσληψη νατρίου σχετίζεται με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (CVD) και καρδιακή ανεπάρκεια (HF), κυρίως με αυξημένη αρτηριακή πίεση, αλλά και με χειρότερη νεφρική λειτουργία, υπερτροφία αριστερής κοιλίας, και αυξημένη αρτηριακή δυσκαμψία.(Kalogeropoulos et al., 2015) Οι νεφροί είναι οι κύριοι ρυθμιστές του νατρίου του σώματος και κανονικά το 98% της απέκκρισης νατρίου από το σώμα συμβαίνει στα ούρα. Εάν καταναλωθεί περισσότερο νάτριο, η απέκκρισή του στα ούρα αυξάνεται. Αν καταναλωθεί λιγότερο νάτριο ή εάν η συγκέντρωση νατρίου του πλάσματος μειωθεί για οποιονδήποτε λόγο, το νάτριο μπορεί να επαναρροφηθεί πλήρως από τα ούρα. Αυτό γίνεται συνήθως μέσω της ορμόνης του φλοιού των επινεφριδίων αλδοστερόνης, η οποία αυξάνει τη σωληναριακή επαναρρόφηση του νατρίου στα νεφρικά σωληνάκια. Ωστόσο η άυξηση της συγκέντρωσης νατρίου του αίματος πάνω από μια ορισμένη τιμή ορίζεται ως υπερνατρίαμία και χαρακτηρίζεται κλινικά από επιληπτικές κρίσεις, οίδημα, νευρομυϊκή διέγερση, ευερεθιστότητα, αδυναμία και λήθαργο.(Chukwuebuka Egbuna & Genevieve Dable Tupas, 2020; Kalogeropoulos et al., 2015)

Μαγνήσιο (Mg)

Το μαγνήσιο λαμβάνεται από νερό αυξημένης σκληρότητας, μπαχαρικά, βερίκοκα, μπανάνες, σόγια, ξηρούς καρπούς, πράσινα φυλλώδη λαχανικά και δημητριακά ολικής αλέσεως.(Prieto & Otero, 2022) Το μαγνήσιο έχει διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες. Συμμετέχει σε περισσότερες από 300 ενζυμικές διεργασίες στο σώμα και παίζει σημαντικό ρόλο στον εμπλουτισμό του οστίτη ιστού με ανόργανα άλατα, στην σύνθεση λιπαρών οξέων, σε μηχανισμούς φωσφορυλίωσης και αποφωσφορυλίωσης, στη σύνθεση DNA και πρωτεϊνών, στη δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ, σε μεταβολικές οδούς

παραγωγής ενέργειας, στον μεταβολισμό του φωσφόρου και του νατρίου και στη διατήρηση των διαμεμβρανικών ηλεκτρικών δυναμικών στα νεύρα και τους μυς.(McDowell, 2003b) Επομένως, βοηθά στη διατήρηση της ανάπτυξης των οστών και στην οστική ακεραιότητα και εμπλέκεται στη ρύθμιση του καρδιακού κύκλου και της λειτουργίας μυών και νεύρων. Η ανεπάρκεια μαγνησίου οδηγεί σε υπομαγνησιαιμία, η οποία κλινικά εκδηλώνεται με νευρομυϊκή ευερεθιστότητα. Τα συμπτώματα τοξικότητας από μαγνήσιο είναι υπόταση, αναπνευστική ανεπάρκεια και καρδιακές διαταραχές.(Gragossian et al., 2023)

Οι διατροφικές πηγές του καλίου είναι το πλήρες και αποβουτυρωμένο γάλα, το κρέας, οι μπανάνες, οι σταφίδες και τα δαμάσκηνα. Η διατήρηση των κατάλληλων επιπέδων καλίου στο πλάσμα είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία της καρδιάς. Τα ιόντα καλίου συμμετέχουν επίσης στη φυσιολογική λειτουργία των σκελετικών μυϊκών ινών. Ακόμα, το κάλιο είναι απαραίτητο για πολλές ενζυμικές αντιδράσεις, όπως αυτή της γλυκογένεσης.(Weaver, 2013) Η χορήγηση ινσουλίνης προκαλεί πτώση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα επειδή η εναπόθεση γλυκογόνου που προκαλείται από την ινσουλίνη συνοδεύεται από εναπόθεση καλίου. Επιπλέον, η ινσουλίνη αυξάνει την πρωτεϊνοσύνθεση μέσα στα κύτταρα, η οποία δεσμεύοντας ιόντα καλίου μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλή συγκέντρωση καλίου στο πλάσμα. Τόσο η υποκαλιαιμία όσο και η υπερκαλιαιμία οδηγούν εν τέλει σε παράλυση και καρδιακές διαταραχές.(He & MacGregor, 2008)

Φώσφορος (P)

Ένα πανταχού παρόν ανόργανο στοιχείο στη φύση και το δεύτερο πιο άφθονο στο ανθρώπινο σώμα, ο φώσφορος αντιπροσωπεύει περίπου το 1% του συνολικού σωματικού βάρους. Με εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια κατανομή, ο φώσφορος δρα ως δομικό συστατικό των οστών, των δοντιών αλλά και των DNA και RNA και επιτρέπει την διατήρηση της πολικότητας των λιπιδικών μεμβρανών και των λιποπρωτεϊνών. Μεταβολικά, ο φώσφορος λειτουργεί σε κομβικές οδούς για την παραγωγή και αποθήκευση ενέργειας σε φωσφορικούς δεσμούς (ATP), αποτελεί το ρυθμιστικό διάλυμα του αίματος, ρυθμίζει τη μεταγραφή γονιδίων, ενεργοποιεί την κατάλυση ενζύμων και επιτρέπει τη μεταγωγή σήματος των ρυθμιστικών οδών που επηρεάζουν ένα εύρος λειτουργιών του ανιρώπινου οργανισμού που κυμαίνονται από τη νεφρική απέκκριση έως την ανοσολογική απόκριση.(Ross et al., 2012) Λιγότερο από το 1% του μη δεσμευμένου ανόργανου φωσφορικού (PO_4^-) στον εξωκυτταρικό χώρο είναι μεταβολικά ενεργό και θεωρείται ότι διατηρείται αυστηρά εντός ενός στενού εύρους συγκέντρωσης ορού (2,5–

4,5 mg/dL) στους ενήλικες. Οι πιο πρόσφατες εθνικές έρευνες διατροφής αποκαλύπτουν ότι η συνολική πρόσληψη φωσφόρου υπερβαίνει τις οδηγίες πρόσληψης στις Ηνωμένες Πολιτείες και στη Φινλανδία για τις περισσότερες ηλικίες και φύλα, με εξαίρεση τις έφηβες και τις νεαρές γυναίκες, που έχουν το υψηλότερες απαιτήσεις σε φώσφορο, πιθανώς λόγω της αυξημένης ανάγκης κατά την ταχεία ανάπτυξη των οστών.(Hu et al., 2013) Ελλείψει γενετικών διαταραχών, η κατανάλωση φωσφορικών σχετιζόμενη με κακοήθεια ή διατροφικές διαταραχές, όπως η εκ νέου σίτιση σε περίπτωση ανορεξίας ή αλκοολισμού, η ανεπάρκεια φωσφόρου ή υποφωσφαταιμία είναι σπάνια στον υγιή πληθυσμό, γεγονός που οφείλεται πιθανώς στην ευρεία διαθεσιμότητα φωσφόρου στα περισσότερα τρόφιμα.(Calvo & Lamberg-Allardt, 2015)

2.2.2 Ιχνοστοιχεία

Όπως υποδηλώνει το όνομα, τα ιχνοστοιχεία είναι μια απαραίτητη ομάδα ανόργανων στοιχείων, τα οποία απαιτούνται, σε μικρή ποσότητα για τις καθημερινές μεταβολικές διεργασίες στον άνθρωπο. Συγκεκριμένα για να θεωρηθεί κάποιο στοιχείο ιχνοστοιχείο θα πρέπει οι ημερήσιες ανάγκες σε αυτό να είναι κάτω από 100 mg, καθώς πάνω από αυτή την συγκέντρωση μπορεί να είναι τοξικό για τον οργανισμό. Ωστόσο, η έλλειψη οποιουδήποτε από αυτά τα ιχνοστοιχεία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά προβλήματα υγείας.(Chitturi et al., 2015) Τα ιχνοστοιχεία με συγκεκριμένη βιοχημική λειτουργία στο ανθρώπινο σώμα είναι ο ψευδάργυρος, το μαγγάνιο, το μολυβδαίνιο, το ιώδιο, το σελήνιο, ο σίδηρος, το χλώριο, το κοβάλτιο, το χρώμιο και ο χαλκός. (Chitturi et al., 2015)

Ψευδάργυρος (Zn)

Οι περισσότεροι βιοχημικοί ρόλοι του ψευδαργύρου (Zn) αντικατοπτρίζουν τη συμμετοχή του σε μεγάλο αριθμό ενζύμων ή ως σταθεροποιητή της μοριακής δομής των υποκυτταρικών συστατικών και των μεμβρανών. Ο ψευδάργυρος συμμετέχει στη σύνθεση και την αποικοδόμηση υδατανθράκων, λιπιδίων, πρωτεϊνών και νουκλεϊκών οξέων. Πρόσφατα έχει αποδειχθεί ότι παίζει ουσιαστικό ρόλο στη μεταγραφή και τη μετάφραση των πολυνουκλεοτιδίων και, επομένως, στις διαδικασίες της γενετικής έκφρασης. Η συμμετοχή του σε τέτοιες θεμελιώδεις δραστηριότητες πιθανώς εξηγεί την ουσιαστικότητα του ψευδαργύρου για όλες τις μορφές ζωής.(World Health Organization. et al., 1996) Ο ψευδάργυρος παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και τη μεταβολική δραστηριότητα του κυττάρου.(Franklin & Costello, 2007) Επιπλέον, ενισχύει τη φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, της παιδικής ηλικίας και της

εφηβείας.(Mehri, 2020) Η απορρόφηση του ψευδαργύρου εξαρτάται από τη συγκέντρωσή του και λαμβάνει χώρα σε όλο το λεπτό έντερο. Υπό φυσιολογικές φυσιολογικές συνθήκες, οι διαδικασίες μεταφοράς της απορρόφησης δεν είναι κορεσμένες.(Lee et al., 1989) Η απορρόφηση αναστέλλεται από την παρουσία φυτικών αλάτων και ινών στη διατροφή που δεσμεύουν τον ψευδάργυρο, καθώς και από τον διαιτητικό σίδηρο και το κάδμιο. Η ήπια ανεπάρκεια ψευδαργύρου φαίνεται να είναι συχνή, ιδίως σε χώρες με περιορισμένους πόρους, επειδή η διατροφή είναι σχετικά χαμηλή σε ψευδάργυρο.(Lönnerdal, 2000) Ο μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και η μειωμένη αντίσταση στις λοιμώξεις είναι συχνά η μόνη εκδήλωση της ήπιας ανεπάρκειας στον άνθρωπο.(Mehri, 2020) Οι άνθρωποι είναι πολύ ανεκτικοί σε υψηλές προσλήψεις ψευδαργύρου έως και 100 mg/ημέρα. Ωστόσο, η υψηλή πρόσληψη ψευδαργύρου από μολυσμένα τρόφιμα ή ποτά και η οξεία δηλητηρίαση από ψευδάργυρο έχει συσχετιστεί με μη ειδικά γαστρεντερικά συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία και έμετο. Επιπλέον, τόσο οι διαβητικοί τύπου 1 όσο και οι διαβητικοί τύπου 2 μπορεί να παρουσιάσουν υπερψευδαργυρία, η οποία μπορεί να έχει ρόλο στην ανοσολογική δυσλειτουργία που σχετίζεται με τον σακχαρώδη διαβήτη.(Mehri, 2020) Η χορήγηση συμπληρώματος ψευδαργύρου σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να βελτιώσει την ανοσολογική λειτουργία, ενώ παράλληλα αυξάνει τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c και οδηγεί σε επιδείνωση της δυσανεξίας στη γλυκόζη.(Cunningham et al., 1994)

Μαγγάνιο (Mn)

Το μαγγάνιο (Mn) είναι απαραίτητο στοιχείο του ανθρώπινου σώματος που λαμβάνεται κυρίως από την τροφή και το νερό. Το μαγγάνιο απορροφάται μέσω της γαστρεντερικής οδού και στη συνέχεια μεταφέρεται σε όργανα πλούσια σε μιτοχόνδρια (ιδιαίτερα το ήπαρ, το πάγκρεας και την υπόφυση) όπου συγκεντρώνεται ταχέως.(Aschner & Aschner, 2005) Η απέκκριση του μαγγανίου γίνεται κυρίως μέσω της χολής στο γαστρεντερικό σωλήνα. Το μαγγάνιο δρα ως ενεργοποιητής πολλών ενζύμων και ως συστατικό μεταλλοενζύμων όπως η δισμουτάση του υπεροξειδίου του μαγγανίου (MnSOD) που είναι κυρίως υπεύθυνη για την παγίδευση των ROS στο μιτοχονδριακό οξειδωτικό στρες. Επιπλέον, εμπλέκεται στον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων, στην επιτάχυνση της πρωτεϊνικής σύνθεσης, της βιταμίνης C και της βιταμίνης B, στην κατάλυση της αιμοποίησης, στη ρύθμιση του ενδοκρινικού συστήματος, στο σχηματισμό οστών και ιστών, στη σκελετική ανάπτυξη, στην αναπαραγωγή και στη βελτίωση της λειτουργίας

του ανοσοποιητικού.(Aschner & Aschner, 2005) Τόσο η ανεπάρκεια όσο και η δηλητηρίαση σχετίζονται με ανεπιθύμητες μεταβολικές και νευροψυχιατρικές επιδράσεις. Η ανεπάρκεια μαγγανίου στον άνθρωπο είναι πολύ ασυνήθιστη, αλλά έχει αναφερθεί σε άτομα που ακολουθούν μια εξαιρετικά περιορισμένη δίαιτα.(Li & Yang, 2018) Σε πειραματικές μελέτες σε ανθρώπους, η στέρηση μαγγανίου συσχετίστηκε με αποφολιδωτική δερματίτιδα και δυσλιπιδαιμία.(Mehri, 2020) Η εξόρυξη μεταλλεύματος μαγγανίου και η επεξεργασία του προκαλούν ρύπανση του αέρα και των υδάτων, απειλώντας την υγεία των εργαζομένων και του γενικού πληθυσμού που κατοικούν κοντά σε εργοστάσια μέσω της κατάποσης, της εισπνοής και της δερματικής επαφής.(Kornblith et al., 2018) Επιπλέον, η υπερβολική έκθεση σε μαγγάνιο μπορεί να προκαλέσει κινητικά συμπτώματα και συμπτώματα τρόμου παρόμοια με το Parkinson και δυσμενείς γνωστικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων προβλημάτων με την εκτελεστική λειτουργία, παρόμοια με αυτά που συναντώνται στη νόσο του Πάρκινσον μεταγενέστερου σταδίου.(Kornblith et al., 2018) Επιπλέον, είναι γνωστό ότι η ομοιόσταση του σιδήρου και του μαγγανίου είναι στενά αλληλένδετη. Συγκεκριμένα, το μαγγάνιο έχει υψηλή συγγένεια με τους υποδοχείς τρανσφερίνης ακόμη και σε σύγκριση με τον σίδηρο (III). Η Φεροπορτίνη θεωρείται επίσης πιθανός μεταφορέας μαγγανίου.(Madejczyk & Ballatori, 2012)

Μολυβδαίνιο (Mo)

Το μολυβδαίνιο (Mo) είναι ένα ιχνοστοιχείο απαραίτητο για τους μικροοργανισμούς, τα φυτά και τα ζώα το οποίο συχνά συγγέεται με τον μόλυβδο και το μολυβδαίνιο πήρε το όνομά του από την ελληνική λέξη μόλυβδος, που σημαίνει κάτι σαν τον μόλυβδο. Στον άνθρωπο, μόνο τέσσερα ένζυμα που απαιτούν μολυβδαίνιο έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα: η οξειδάση του σουλφιδίου, η οξειδοαναγωγή της ξανθίνης (XDH), η οξειδάση της αλδεΐδης και το μιτοχονδριακό συστατικό αναγωγής των αμιδοξίμων (mARC). Το μολυβδαίνιο συμμετέχει στο ενεργό κέντρο αυτών των ενζύμων και λειτουργεί ως ενζυμικός συμπαράγοντας.(Novotny & Peterson, 2018) Συνολικά το 59%-94% του διατροφικού μολυβδαινίου απορροφάται στο γαστρεντερικό σωλήνα ανάλογα με την προσλαμβανόμενη δόση.(Turnlund et al., 1995) Στον άνθρωπο, η ανεπάρκεια μολυβδαινίου είναι μάλλον σπάνια και σχετίζεται με μειωμένες αναπαραγωγικές λειτουργίες και καθυστέρηση της ανάπτυξης. Η ανεπάρκεια μολυβδαινίου συνοδεύεται από μειωμένη συγκέντρωση ουρικού οξέος στο αίμα και στα ούρα και αυξημένη απέκκριση ξανθίνης και υποξανθίνης.(Mehri, 2020) Η αυξημένη δραστηριότητα της XDH

έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση ουρικού οξέος, την ανάπτυξη ουρικής αρθρίτιδας και ασθένειες που σχετίζονται με δραστικά είδη οξυγόνου (ROS). Η αυξημένη δραστηριότητα της XDH και η υπερουριχαιμία παρατηρούνται σε ισχαιμία, καρδιαγγειακά νοσήματα, μεταβολικό σύνδρομο και επιπλοκές του διαβήτη.(Agarwal et al., 2011)

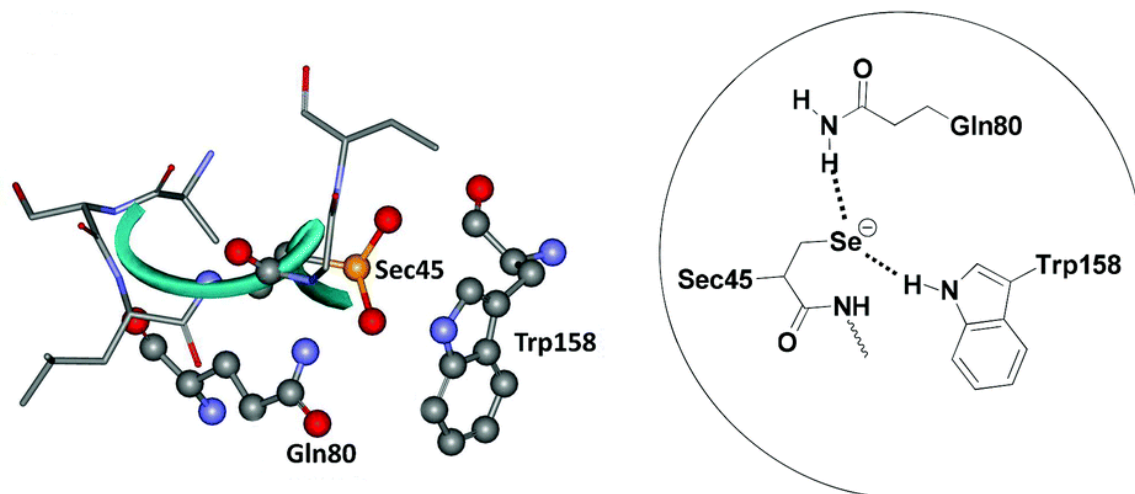
Ιώδιο (I)

Το ιώδιο (I) είναι βασικό συστατικό των θυρεοειδικών ορμονών τριωδοθυρονίνης (T3) και της θυροξίνης (T4) με χρόνο ημιζωής στο πλάσμα περίπου 2 και 8 ημέρες, αντίστοιχα. Το ιώδιο από τη διατροφή απορροφάται μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα. Το διαιτητικό ιώδιο μετατρέπεται σε ιόν ιωδίου πριν απορροφηθεί. Το ιόν ιωδίου είναι 100% βιοδιαθέσιμο και απορροφάται πλήρως από την τροφή και το νερό. Αυτό, ωστόσο, δεν ισχύει για το ιώδιο που περιέχεται στις θυρεοειδικές ορμόνες που χορηγείται για θεραπευτικούς σκοπούς. Στην κυκλοφορία προσλαμβάνεται από τον θυρεοειδή αδένα και κάθε η περίσσεια φιλτράρεται από τους νεφρούς και αποβάλλεται. Όλες οι βιολογικές δράσεις του ιωδίου αποδίδονται στις θυρεοειδικές ορμόνες. Οι φυσιολογικές δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως εξής: (1) αύξηση και ανάπτυξη και (2) έλεγχος των μεταβολικών διεργασιών στο σώμα.(Mehri, 2020) Οι θυρεοειδικές ορμόνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην αύξηση και ανάπτυξη του εγκεφάλου και του κεντρικού νευρικού συστήματος στον άνθρωπο από τη 15η εβδομάδα της κύησης έως την ηλικία των 3 ετών[68]. Εάν υπάρχει έλλειψη ιωδίου κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου και οδηγεί σε ανεπάρκεια θυρεοειδικών ορμονών, η συνέπεια είναι η διαταραχή στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και του κεντρικού νευρικού συστήματος.(Mehri, 2020) ο άλλος φυσιολογικός ρόλος των θυρεοειδικών ορμονών είναι ο έλεγχος διαφόρων μεταβολικών διεργασιών στο σώμα. Σε αυτές περιλαμβάνονται ο μεταβολισμός των υδατανθράκων, των λιπών, των πρωτεϊνών, των βιταμινών και των ανόργανων συστατικών. Για παράδειγμα, η θυρεοειδής ορμόνη αυξάνει την παραγωγή ενέργειας, αυξάνει τη λιπόλυση και ρυθμίζει τη γλυκονεογενεση και τη γλυκόλυση. Επιπλέον, έχει προταθεί ότι η αποτελεσματική αξιοποίηση του ιωδίου εξαρτάται από ένα ένζυμο που περιέχει σελήνιο και, επομένως, από την επαρκή συγκέντρωση σεληνίου.(Banks et al., 2002) Ο κίνδυνος θυρεοειδοπάθειας εξαρτάται από την πρόσληψη ιωδίου και χαρακτηρίζεται από την καμπύλη σχήματος U, όπου τόσο η περίσσεια όσο και η έλλειψη ιωδίου ασκούν αρνητική επίδραση.(Prete et al., 2015) Η ανεπάρκεια ιωδίου σχετίζεται με βρογχοκήλη, υποθυρεοειδισμό, αυξημένο κίνδυνο αποβολής, πρόωρου τοκετού, συγγενείς εμβρυϊκές ανωμαλίες και αυξημένη συχνότητα νεογνικού θανάτου.(Pearce, 2014) Να σημειωθεί ότι

δεν πρέπει να λαμβάνει κανείς ταυτόχρονα συμπληρώματα που περιέχουν ιώδιο και ανθρακικό λίθιο. Το λίθιο μειώνει τη δραστηριότητα του θυρεοειδούς αδένος, ενώ το ιώδιο ενισχύει την εκδήλωση των παρενεργειών του λιθίου.(Z. J. Zhang et al., 2006)

Σελήνιο (Se)

Το σελήνιο (Se) είναι ένα απαραίτητο ιχνοστοιχείο για τον άνθρωπο και τα ζώα με υψηλή μεταβολική δραστηριότητα. Οι κύριες λειτουργίες του στον άνθρωπο είναι η αντιοξειδωτική δραστηριότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης ως σελινοπρωτεΐνη στη ρύθμιση της ανοσίας, της λειτουργίας του θυρεοειδούς και του αναπαραγωγικού συστήματος. Το σελήνιο αποτελεί μέρος του ενεργού κέντρου της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GSH-Px) (Σχήμα 16), ενός αντιοξειδωτικού ενζύμου που παίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία των κυτταρικών μεμβρανών από βλάβες που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες.(Hatfield et al., 2014) Το επαρκές επίπεδο διαιτητικής πρόσληψης σεληνίου και η βέλτιστη έκφραση της σελινοπρωτεΐνης εγγυάται την προστασία από την οξείδωση των ελεύθερων ριζών, η οποία παρατηρείται σε νευροεκφυλιστικές, καρδιαγγειακές, θυρεοειδικές παθήσεις και ορισμένες μορφές καρκίνου.(Hatfield et al., 2014)



Σχήμα 16. Το ενεργό κέντρο της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης σε μορφή σεληνικού οξέος όπως αυτό προσδιορίστηκε με κρυσταλλογραφία ακτίνων X (αριστερά) και η καταλυτική τριάδα στο ενεργό κέντρο της του GSH-Px (δεξιά).(Bhowmick & Mugesh, 2015)

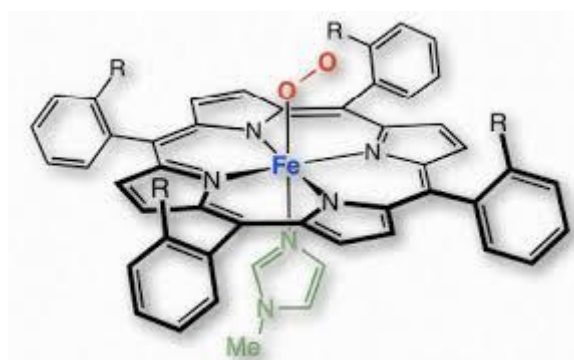
Η βέλτιστη ημερήσια πρόσληψη είναι 20-70 $\mu\text{g}/\text{ημέρα}$ και το τοξικό επίπεδο είναι 5 $\text{mg}/\text{ημέρα}$. Ο χρόνος ημιζώης του στον οργανισμό είναι 50-60 ημέρες.(Mehri, 2020) Το σελήνιο υπάρχει στα τρόφιμα κυρίως ως τα αμινοξέα σελινομεθειονίνη και σελινοκυστεΐνη. Περίπου το 80% του διατροφικού σεληνίου απορροφάται συνήθως, αλλά η ποσότητα επηρεάζεται από τη χημική μορφή στη διατροφή και από μια σειρά άλλων

παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της πρόσληψης πρωτεϊνών και της παρουσίας τυχόν σημαντικών επιπέδων τοξικών στοιχείων στη διατροφή, όπως ο υδράργυρος και το αρσενικό.(Misra et al., 2012) Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις σεληνίου παρατηρούνται στο ήπαρ, τους νεφρούς, το πάγκρεας, τους σκελετικούς μύες, τον θυρεοειδή αδένα και το μυοκάρδιο. Η περιεκτικότητα σε σελήνιο μειώνεται με τη γήρανση, το κάπνισμα, τη φλεγμονή και ορισμένους τύπους καρκίνου. Η ανεπάρκεια σεληνίου οδηγεί σε εξασθένιση τόσο της φυσικής όσο και της επίκτητης ανοσίας.(Hatfield et al., 2014) Τα άτομα με ανεπαρκή πρόσληψη σεληνίου χαρακτηρίζονται από μειωμένη αντιική άμυνα, μειωμένη ανοσολογική απόκριση και αυξημένο κίνδυνο αυτοανοσίας. Ειδικότερα, η ανεπάρκεια σεληνίου σχετίζεται με την ανάπτυξη συστηματικών ασθενειών του συνδετικού ιστού, όπως η σκληροδερμία, ο λύκος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και το σύνδρομο Raynaud.(Huang et al., 2012) Επιπλέον, σε ανεπάρκεια σεληνίου παρατηρείται αυξημένη συσσώρευση αρσενικού, καδμίου και υδραργύρου στον οργανισμό. Το σελήνιο είναι ανταγωνιστής του υδραργύρου και του αρσενικού και είναι σε θέση να προστατεύσει τον οργανισμό από το κάδμιο, το μόλυβδο, το θάλλιο και τον άργυρο.(Mehri, 2020) Αν και ο βιοχημικός μηχανισμός της τοξικότητας του σεληνίου δεν έχει καθοριστεί με σαφήνεια, το σελήνιο μπορεί να έχει τοξικές επιδράσεις σε υψηλές δόσεις. Η τοξικότητά του εμφανίζεται με την υπερβολική διαιτητική πρόσληψη, είτε μέσω δίαιτας με φυσική υψηλή περιεκτικότητα σε σελήνιο είτε μέσω συμπληρώματος "mega dose". Η χρόνια δηλητηρίαση από σελήνιο στους ανθρώπους ορίζεται ως απώλεια μαλλιών, αποχρωματισμός ή ευθραυστότητα των νυχιών ή δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: μυϊκοί πόνοι ή πόνοι στις αρθρώσεις, πονοκέφαλος, δύσσομη αναπνοή, κόπωση/αδυναμία, γαστρεντερικά συμπτώματα ή δερματικό εξάνθημα.(Skalnaya & Skalny, 2018)

Σίδηρος (Fe)

Ο σίδηρος λαμβάνεται από πράσινα φυλλώδη λαχανικά, ξηρούς ξηρούς καρπούς, φασόλια, μπιζέλια, κρόκο αυγού, κόκκινο κρέας και συκώτι. Ο σίδηρος είναι ένα από τα πιο άφθονα μέταλλα που υπάρχουν στο σώμα και είναι απαραίτητο για τη ζωή. Ως συστατικό της αιμοσφαιρίνης και της μυοσφαιρίνης (Σχήμα 17), εμπλέκεται στη μεταφορά οξυγόνου μεταξύ αίματος και ιστών. Στα περισσότερα κύτταρα, ο σίδηρος

υπάρχει ως συστατικό των ενζύμων που εμπλέκονται σε αντιδράσεις οξείδωσης-αναγωγής.(Chukwuebuka Egbuna & Genevieve Dable Tupas, 2020) Κατά τη γέννηση ενός βρέφους, μεγάλη ποσότητα σιδήρου (246 mg) συσσωρεύεται στο σώμα. Αυτή η αποθήκευση σιδήρου εξαρτάται από την πρόσληψη σιδήρου από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η μεγαλύτερη ζήτηση για σίδηρο είναι κατά τους τελευταίους 3 μήνες της εγκυμοσύνης. Το αναπτυσσόμενο έμβρυο χρειάζεται περίπου 20-30 mg σιδήρου την ημέρα στην έγκυο γυναίκα. Ο σίδηρος στη διατροφή απαντάται με τις μορφές αίμης και μη αίμης. Η αίμη έχει υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα και μπορεί να βρεθεί στο κρέας, τα ψάρια, τα πουλερικά και το γάλα.(Abbaspour et al., 2014) Η μη αίμη βρίσκεται σε διάφορους βαθμούς σε φυτικά προϊόντα. Η έλλειψη σιδήρου οδηγεί σε υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία. Παράγοντες που μειώνουν την απορρόφηση του σιδήρου είναι η χειρουργική αφαίρεση του ανώτερου τμήματος του λεπτού εντέρου, η υφολική γαστρεκτομή, χρόνιες λοιμώξεις, αχλωρυδρία και θεραπεία με αντιόξινα, περίσσεια φωσφορικών και οξαλικών αλάτων, διάρροια και δυσαπορρόφηση. Σε περίπτωση ελλειπών πρόσληψης σιδήρου, απώλεια αίματος ή αυξημένης ζήτησης σε σίδηρο, τα αποθέματα σιδήρου στο σώμα εξαντλούνται και εμφανίζεται αναιμία. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ωχρότητα, αδυναμία, ευερεθιστότητα, γωνιακή χειλίτιδα, καρδιακά φυσήματα και δυσπεψία.(Lopez et al., 2016) Η περίσσεια σιδήρου οδηγεί στην ανάπτυξη κίρρωσης του ήπατος, μελάγχρωσης του δέρματος και αιμοχρωμάτωσης. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, το 5% των ανδρών και το 2% των γυναικών πάσχουν από αναιμία.(Johnson Wimbley & Graham, 2011)



Σχήμα 17 Η δομή της αίμης στην μυοσφαιρίνη. Απεικονίζεται και η δέσμευση του οξυγόνου από τον σίδηρο.(Higginbotham, n.d.)

Χλώριο (Cl)

Οι διατροφικές πηγές χλωρίου περιλαμβάνουν το ψωμί καλαμποκιού, τα πατατάκια, τις πράσινες ελιές και τα ζωικά προϊόντα. Το χλώριο είναι απαραίτητο για τη διατήρηση της σύστασης του αίματος και το σχηματισμό του υδροχλωρικού οξέος στο στομάχο. Ρυθμίζει

την οξεοβασική ισορροπία και την οσμωτική πίεση. Τα συμπτώματα ανεπάρκειας περιλαμβάνουν αλκάλωση και αποτυχία ανάπτυξης στα βρέφη. Η τοξικότητα από χλώριο εκδηλώνεται κλινικά με συμπτώματα περιλαμβάνουν αύξηση του εξωκυττάριου όγκου και υπέρταση. (Chukwuebuka Egbuna & Genevieve Dable Tupas, 2020)

Κοβάλτιο (Co)

Τα βακτήρια του εντέρου συνθέτουν κοβάλτιο. Αυτό συμμετέχει στο σχηματισμό της βιταμίνης B12. Το κοβάλτιο αποθηκεύεται στον οργανισμό σε ποσότητες 1–2 mg. Το ήπαρ αποθηκεύει αρκετό κοβάλτιο για 3–4 χρόνια ως υδροξυλοκοβαλαμίνη και μεθυλοκοβαλαμίνη. Οι καθημερινές απαιτήσεις σε κοβάλτιο είναι 2-3 μικρογραμμάρια. (Chukwuebuka Egbuna & Genevieve Dable Tupas, 2020)

Χρώμιο (Cr)

Το χρώμιο (Cr) ως απαραίτητο θρεπτικό συστατικό (παράγοντας ανοχής στη γλυκόζη) ενισχύει την ινσουλίνη και επηρεάζει έτσι τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών. Ωστόσο, η φύση της σχέσης μεταξύ του χρωμίου και της λειτουργίας της ινσουλίνης δεν έχει καθοριστεί. (World Health Organization. et al., 1996) Επιπλέον, τα αποτελέσματα των ερευνών έδειξαν ότι η συμπληρωματική χορήγηση χρωμίου δεν φαίνεται να βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη ή τον διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης και, επομένως, είναι μάλλον απίθανο να μετριάσει τον κίνδυνο διαβήτη. (Ali et al., 2011) Ο μηχανισμός απορρόφησης του χρωμίου από το έντερο δεν έχει προσδιοριστεί με σαφήνεια, αλλά φαίνεται να περιλαμβάνει διαδικασίες διαφορετικές από την απλή διάχυση. Έχει υποστηριχθεί ότι πολλοί παράγοντες όπως τα οξαλικά, ο σίδηρος και η υψηλή διαιτητική πρόσληψη απλών υδατανθράκων μεταβάλλουν τη βιοδιαθεσιμότητα ή την απορρόφηση του χρωμίου. (Björklund et al., 2017) Η επαρκής πρόσληψη χρωμίου για τους ενήλικες είναι 20-35 μg/ημέρα. Η έλλειψη χρωμίου περιορίζεται γενικά σε νοσηλεύόμενους ασθενείς με αυξημένο καταβολισμό και μεταβολικές απαιτήσεις στο πλαίσιο υποσιτισμού. Ορισμένες από τις πρώτες αναφορές περιπτώσεων ανεπάρκειας χρωμίου αφορούσαν ασθενείς που λάμβαναν παρεντερική διατροφή. Μελέτες έδειξαν ότι σε διαβητικούς ασθενείς που λάμβαναν χρόνια ολική παρεντερική διατροφή, η ανεπάρκεια χρωμίου συσχετίστηκε με αυξημένες απαιτήσεις ινσουλίνης. (Mehri, 2020) Η χορήγηση συμπληρώματος χρωμίου σε αυτούς τους ασθενείς βελτίωσε την ανοχή στη γλυκόζη. Έτσι, μια μη φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη μπορεί να υποδηλώνει χαμηλά επίπεδα χρωμίου και η βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη μετά

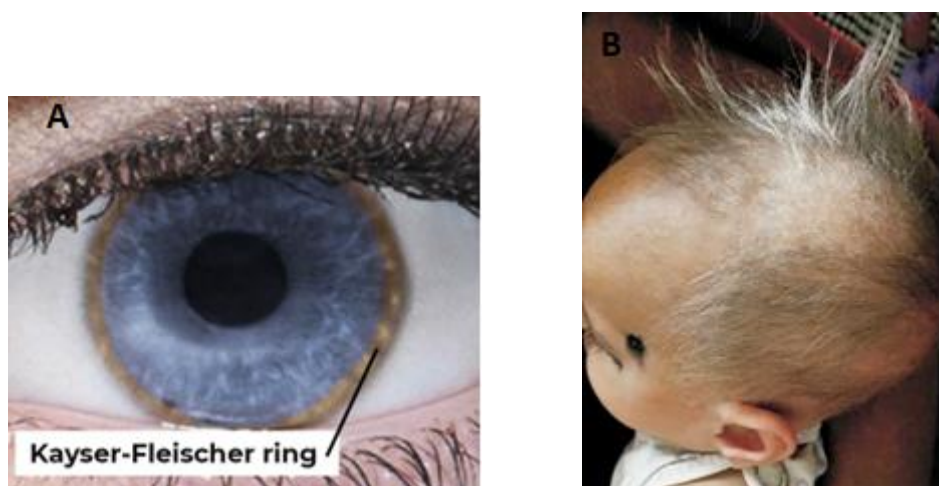
από λήψη συμπληρώματος χρωμίου μπορεί να αποτελεί έγκυρο δείκτη ανεπάρκειας χρωμίου.(Mehri, 2020) Το χρώμιο είναι μεταβατικό στοιχείο και υπάρχει σε πολλαπλές ιοντικές καταστάσεις. Το διαιτητικό χρώμιο βρίσκεται στην τρισθενή κατάσταση. Ανάλογα με την οδό έκθεσης (π.χ. από το στόμα, το δέρμα ή την εισπνοή) και τις επικρατούσες χημικές μορφές του χρωμίου, η επίδραση που σχετίζεται με μια δεδομένη δόση θα είναι διαφορετική. Το τρισθενές χρώμιο έχει χαμηλή τοξικότητα και έτσι οι επιβλαβείς επιδράσεις της υπερβολικής πρόσληψης αυτής της μορφής χρωμίου δεν εμφανίζονται εύκολα και δεν υπάρχουν αναφορές για δυσμενείς επιδράσεις του διατροφικού χρωμίου (τρισθενές χρώμιο). Ωστόσο, η αερομεταφερόμενη τοξικότητα του εξασθενούς χρωμίου (VI) έχει ταυτοποιηθεί ως αιτιολογία καρκίνου του πνεύμονα που σχετίζεται με την εργασία σε εργαζόμενους στη χαλυβουργία.(Mikulewicz et al., 2017) Η από του στόματος χορήγηση 50 $\mu\text{g/g}$ χρωμίου έχει βρεθεί ότι προκαλεί καταστολή της ανάπτυξης μαζί με ηπατική και νεφρική βλάβη σε πειραματόζωα. Εκτός από την οξεία δηλητηρίαση, η τοξικότητα του χρωμίου μέσω της από του στόματος πρόσληψης δεν έχει πρακτική σημασία για τον άνθρωπο.(Mehri, 2020)

Χαλκός (Cu)

Ο χαλκός (Cu) στα βιολογικά συστήματα μπορεί να είναι παρών τόσο σε κατάσταση σθένους +1 όσο και +2. Έτσι, η κύρια λειτουργία του περιλαμβάνει αντιδράσεις οξειδωσης-αναγωγής. Αποτελεί αναπόσπαστο συστατικό πολλών ενζύμων, συμπεριλαμβανομένης της σερουλοπλασμίνης (μεταφορέας χαλκού και σιδηροξιδάση), της κυτοχρωμικής c οξειδάσης (μεταφορά ηλεκτρονίων), της υπεροξειδικής δισμουτάσης ψευδαργύρου-χαλκού (αντιοξειδωτική άμυνα), της μονο-οξυγενάσης της ντοπαμίνης (σύνθεση νευροδιαβιβαστών), της λυσολικής οξειδάσης (διασύνδεση κολλαγόνου, σχηματισμός οστών), της β-υδρολάσης της ντοπαμίνης (μελάγχρωση δέρματος) και της τυροσινάσης (παραγωγή μελανίνης).(Mehri, 2020) Έχει διαπιστωθεί ότι διάφορα συστατικά που απαντώνται φυσικά στα τρόφιμα επηρεάζουν την απορρόφηση του χαλκού από το έντερο και αυξάνουν ή μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητά του. Εκτός από τη χαμηλή πρόσληψη διαιτητικού χαλκού, η οποία φαίνεται να αυξάνει την αποτελεσματικότητα της απορρόφησης του χαλκού, ο άλλος κύριος διατροφικός παράγοντας που ενισχύει τη βιοδιαθεσιμότητα του χαλκού φαίνεται να είναι το υψηλό επίπεδο πρόσληψης πρωτεϊνών.(Mehri, 2020) Η απορρόφηση πραγματοποιείται με τη διαδικασία της ενεργητικής μεταφοράς σε χαμηλότερα επίπεδα διαιτητικού χαλκού και με παθητική διάχυση σε υψηλά επίπεδα διαιτητικού χαλκού. Ο απορροφημένος χαλκός συνδέεται

χαλαρά με τη λευκωματίνη του πλάσματος και τα αμινοξέα στο αίμα και μεταφέρεται στο ήπαρ και ενσωματώνεται στην πρωτεΐνη σερούλοπλασμίνη που περιέχει χαλκό, η οποία χρησιμεύει για τη μεταφορά του χαλκού από το ήπαρ στους περιφερικούς ιστούς. Επιπλέον, η σερούλοπλασμίνη έχει ανεξάρτητο ρόλο στο μεταβολισμό του σιδήρου, στον οποίο χρησιμεύει ως φερροξιδάση του πλάσματος, μετατρέποντας το σίδηρο σε σθένος κατάλληλο ώστε να μπορεί να δεσμευτεί από την τρανσφερίνη του πλάσματος.(Harris, 1995) Η έλλειψη χαλκού ορίζεται ως επίπεδο χαλκού στον ορό 0,8 $\mu\text{g/ml}$ ή λιγότερο (φυσιολογικός Cu ορού 0,64-1,56 $\mu\text{g/ml}$). Περίπου το 93% του χαλκού του ορού δεσμεύεται φυσιολογικά στην σερούλοπλασμίνη (φυσιολογική σερούλοπλασμίνη ορού 0,18-0,40 $\mu\text{g/mL}$). Αύξηση της συγκέντρωσης του χαλκού στο αίμα εμφανίζεται φυσιολογικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σχετίζεται με τη λεγόμενη αντίδραση "οξείας φάσης" πολλών νοσηρών καταστάσεων. Σχεδόν πάντα συνοδεύεται από αύξηση της σερούλοπλασμίνης.(Mehri, 2020) Ακραία μορφή ανεπάρκειας χαλκού αποτελεί η νόσος Menkes, γνωστή και ως σύνδρομο των ατσαλένιων μαλλιών του Menkes (Σχήμα 18), μια συγγενής φυλοσύνδετη (συνδεδεμένη με το X χρωμόσωμα) γενετική διαταραχή με συχνότητα εμφάνισης περίπου 1:100.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών. Ο σχηματισμός των «ατσαλένιων» μαλλιών αποδίδεται στην απώλεια του καταλυόμενου από το χαλκό σχηματισμού δισουλφιδικών δεσμών. Η νόσος Menkes προκαλείται από μετάλλαξη της πρωτεΐνης μεταφοράς που μεσολαβεί στην πρόσληψη χαλκού από το έντερο, η οποία κωδικοποιείται από το γονίδιο ATP7A. Οι αδρανοποιητικές μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο οδηγούν σε σοβαρή ανεπάρκεια χαλκού με προοδευτική νευρολογική επιδείνωση και θάνατο κατά την πρώιμη παιδική ηλικία.(Mercer, 2001) Το γονίδιο αυτό είναι στενά συνδεδεμένο με το γονίδιο που ευθύνεται για την υπερφόρτωση χαλκού στη νόσο του Wilson. Η ενδοφλέβια χορήγηση χαλκού μπορεί να βοηθήσει στην αύξηση των συγκεντρώσεων χαλκού στο πλάσμα- ωστόσο, η απέκκριση χαλκού στα ούρα αυξάνεται ανάλογα και η πορεία της αγγειακής και εγκεφαλικής εκφύλισης είναι μη αναστρέψιμη.(Mehri, 2020) Η νόσος Wilson χαρακτηρίζεται από υπερβολική συσσώρευση χαλκού και προκαλείται από μετάλλαξη σε ένα ένζυμο με δράση ATPάσης χαλκού που εμποδίζει την ενσωμάτωση του χαλκού στην σερούλοπλασμίνη. Πρόκειται για αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή με συχνότητα 1:30.000 έως 1:100.000 γεννήσεις ζώντων νεογμών. Η εναπόθεση χαλκού εμφανίζεται στα ηπατικά παρεγχυματικά κύτταρα, στον εγκέφαλο, στην περιφέρεια της ίριδας (Σχήμα 18) και στους νεφρούς.(Aliasgharpour, 2017) Η νόσος του Wilson μπορεί να ελεγχθεί και σε ορισμένες περιπτώσεις να σταματήσει με πρώιμη και επίμονη θεραπεία με οξικό ψευδάργυρο ή χηλικούς

παράγοντες χαλκού, όπως η πενικιλλαμίνη. Ο ψευδάργυρος ανταγωνίζεται τον χαλκό για την απορρόφηση στο γαστρεντερικό σωλήνα. Επιπλέον, η τοξικότητα του χαλκού μπορεί να εμφανιστεί μετά την κατάποση διαλυμάτων μολυσμένων με χαλκό, τη χρήση ενδομήτριων συσκευών που περιέχουν χαλκό, τη χρήση αλάτων χαλκού σε ζωοτροφές και την έκθεση σε μυκητοκτόνα που περιέχουν χαλκό. (Aliasgharpour, 2017; Mehri, 2020)



Σχήμα 18 (Α) Εναπόθεση χαλκού γύρω από την ίριδα (δακτύλιος Kayser-Fleischer) στη νόσο Wilson, (Β) τα «ατσάλινα» μαλλιά στη νόσο Menkes. (Menkes Kinky Hair Disease, n.d.; Wilson Disease Association - Wilson Disease Association, n.d.)

2.3 Συμπληρώματα βιταμινών και ανόργανων στοιχείων και επιδράσεις στην υγεία

Τα συμπληρώματα διατροφής των απαραίτητων βιταμινών και ανόργανων στοιχείων είναι σημαντικά όταν οι διατροφικές απαιτήσεις δεν καλύπτονται μόνο μέσω της διατροφής. (Rautiainen et al., 2016) Κατά συνέπεια, η χρήση συμπληρωμάτων μειώνει σημαντικά το ποσοστό του γενικού πληθυσμού με ανεπαρκή πρόσληψη θρεπτικών συστατικών. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τις βιταμίνες και τα μέταλλα και ιχνοστοιχεία που προσδιορίζονται ως θρεπτικά συστατικά «έλλειψης», όπως το ασβέστιο και η βιταμίνη D. (Blumberg et al., 2017) Παρά την αυξημένη χρήση συμπληρωμάτων, η ανεπαρκής πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών εξακολουθεί να είναι συχνή σε χώρες υψηλού εισοδήματος, όπου τα διατροφικά πρότυπα είναι συνήθως πλούσια σε ενέργεια αλλά φτωχά σε θρεπτικά συστατικά. (F. F. Zhang et al., 2020b) Παρόλα αυτά, ο ρόλος των συμπληρωμάτων διατροφής όταν έχει ήδη επιτευχθεί διατροφική επάρκεια εξακολουθεί να αμφισβητείται, καθώς δυνητικά επιβλαβείς επιδράσεις της υπερβολικής πρόσληψης έχουν αναφερθεί για ορισμένα μικροθρεπτικά συστατικά. (Rautiainen et al., 2016) Η

ευρεία χρήση των συμπληρωμάτων βιταμινών και μετάλλων σε χώρες με υψηλό εισόδημα φαίνεται να συμβάλλει σε μια αύξηση του ποσοστού του πληθυσμού όπου η πρόσληψη είναι πάνω από το ανώτερο ανεκτό επίπεδο (F. F. Zhang et al., 2020b). Παραμένει αμφιλεγόμενο εάν τα συμπληρώματα είναι αποτελεσματικά στη μείωση του κινδύνου για μη μεταδοτικές ασθένειες. Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα μελετών παρατήρησης, τα συσσωρευμένα στοιχεία από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές δεν υποστηρίζουν τα οφέλη των συμπληρωμάτων για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων, καρκίνου ή διαβήτη τύπου 2 σε υγιή άτομα χωρίς κλινικές διατροφικές ελλείψεις (F. F. Zhang et al., 2020b).

Καρκίνος

Στην μάχη για την πρόληψη του καρκίνου, θα μπορούσε να είναι ζωτικής σημασίας η βέλτιστη πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών. Πρόκειται για δοκιμασμένη θεωρία, σε πολλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που έλαβαν χώρα τις τελευταίες δεκαετίες. Παρόλα αυτά, ο ιδανική χρονική διάρκεια λήψης συμπληρωμάτων διατροφής για την πρόληψη του καρκίνου παραμένει άγνωστη, καθώς η ανάπτυξη της νόσου μπορεί να πάρει πολλά χρόνια και η μακροχρόνια χρήση συμπληρωμάτων διατροφής είναι οριακά αδύνατο να επιτευχθεί. Πράγματι, για ορισμένα θρεπτικά συστατικά, η λήψη συμπληρωμάτων μπορεί να αυξήσει τον ρυθμό εξέλιξης του καρκίνου, ειδικά όταν λαμβάνεται σε ποσότητες που υπερβαίνουν τη συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη (RDA) (Rautiainen et al., 2016).

Το 2013, το USPSTF (United States Preventive Services Task Force) παρουσίασε μια συστηματική ανασκόπηση σχετικά με τις επιδράσεις των συμπληρωμάτων στην πρωτογενή πρόληψη του καρκίνου σε ενήλικες με επάρκεια σε θρεπτικά συστατικά χωρίς παρούσες χρόνιες ασθένειες κατά την έναρξη της μελέτης (Fortmann et al., 2013). Ούτε μεμονωμένα συμπληρώματα (β-καροτίνη, βιταμίνη E, σελήνιο, βιταμίνη C, φολικό οξύ και βιταμίνη D) ούτε τα συνδυασμένα συμπληρώματα (ασβέστιο συν βιταμίνη D) παρουσίασαν ευεργετικά αποτελέσματα στην πρόληψη του καρκίνου. Ωστόσο, το USPSTF κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα τρέχοντα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να αξιολογήσουν τα οφέλη και τις επιζήμιες επιδράσεις από τη χρήση των πολυβιταμινών με βάση τα στοιχεία από δύο μεγάλης κλίμακας δοκιμές (PHS II και SU.VI.MAX) (Gaziano et al., 2012; Hercberg et al., 2004). Αν και η PHS II και η SU.VI.MAX ανέφεραν μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου μεταξύ των ανδρών, η USPSTF κατέληξε στο

συμπέρασμα ότι λόγω της έλλειψης αποτελέσματος στις γυναίκες και λόγω της χρήσης διαφορετικών σκευασμάτων συμπληρωμάτων στις δύο δοκιμές (η PHS II χρησιμοποίησε πολυβιταμίνες ενώ η SU.VI.MAX χαμηλές δόσεις ασκορβικού οξέος (120mg), βιταμίνης E (30mg), β-καροτενίου (6mg), σεληνίου (100μg) και ψευδαργύρου (20mg)¹, η προέκταση των ευρημάτων στο γενικό πληθυσμό είναι δύσκολη.(Fortmann et al., 2013) Ακόμα, τυχαιοποιημένες δοκιμές απέτυχαν να αναδείξουν κάποιο όφελος από τα συμπληρώματα βιταμίνης D, μόνη της ή σε συνδυασμό με ασβέστιο, στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου είτε σε υψηλές είτε σε χαμηλές δόσεις παρότι ορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν μειωμένη συνολική θνησιμότητα από καρκίνο με λήψη των εν λόγω συμπληρωμάτων.(F. F. Zhang et al., 2020b)

Πέρα από τα ατελή συμπεράσματα σχετικά με την ωφέλιμη δράση των συμπληρωμάτων βιταμινών και ιχνοστοιχείων στην πρόληψη του καρκίνου, υπάρχουν και μερικές ενδείξεις για κάποια μικροθρεπτικά συστατικά που υποδηλώνουν πιθανή επιβλαβή επίδραση σε σχέση με τον καρκίνο. Συγκεκριμένα, η λήψη συμπληρωμάτων β-καροτενίου αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα σε άτομα υψηλού κινδύνου σε δύο τυχαιοποιημένες δοκιμές. Η Μελέτη Πρόληψης Καρκίνου με β-καροτένιο και α-τοκοφερόλη, ανέφερε αύξηση 18% στο σχετικό κίνδυνο μεταξύ των καπνιστών που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη β-καροτενίου (20 mg/ημέρα) σε σύγκριση με τους υπόλοιπους.(Group, 1994) Η Μελέτη της αποτελεσματικότητας του β-καροτενίου και της ρετινόλης διαπίστωσε ότι η λήψη β-καροτενίου (30 mg/ημέρα) συν βιταμίνη A με τη μορφή της ρετινόλης (25000 IU/ημέρα) αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου κατά 28% στους καπνιστές και στους εργαζόμενους με επαγγελματική έκθεση σε αμιάντο.(Ilbert et al., 1996) Η Δοκιμή Πρόληψης Καρκίνου με σεληνίου και βιταμίνη E διαπίστωσε ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης E (400 IU/ημέρα) σχετίζεται με αύξηση κατά 17% του κινδύνου του καρκίνου του προστάτη στους άνδρες.(Klein et al., 2011)

Παρόλο που έχει αποδειχθεί ότι τα συμπληρώματα φυλλικού οξέος από τη μητέρα μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ελλειμμάτων του νευρικού σωλήνα στο νεογνό, υπήρξαν ανησυχίες ότι η υψηλή έκθεση σε φυλλικό οξύ μπορεί προάγει την εξέλιξη του καρκίνου. Πιο συγκεκριμένα, η λήψη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος σε ≥ 1 mg/ημέρα μπορεί να προάγει την ανάπτυξη αδιάγνωστων ορθοκολικών αδενωμάτων.(Cole et al., 2007) Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση 11 τυχαιοποιημένων δοκιμών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι

τα συμπληρώματα φολικού οξέος ούτε αύξησαν ούτε μείωσαν τον κίνδυνο καρκίνου εντός των πρώτων πέντε ετών από τη λήψη των συμπληρωμάτων.(Vollset et al., 2013)

Καρδιαγγειακή νόσος

Οι μελέτες παρατήρησης έχουν αναφέρει μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση ανάμεσα στον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου (Cardiovascular disease, CVD) και της υψηλής κατανάλωσης λαχανικών, φρούτων και ψαριών, γεγονός που υποδηλώνει ότι συγκεκριμένες επιμέρους βιταμίνες αλλά και μέταλλα ενδέχεται να είναι υπεύθυνα για αυτές τις επιπτώσεις. Παρόλα αυτά μακροχρόνιες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές μεγάλης κλίμακας, δεν έχουν ακόμη αποφέρει οριστικές αποδείξεις ότι τα διατροφικά συμπληρώματα συνδέονται άμεσα με τα υποτιθέμενα καρδιαγγειακά οφέλη μιας προσέγγισης βασισμένης στα τρόφιμα (Rautiainen et al., 2016).

Μια επικαιροποιημένη συστηματική ανασκόπηση 15 τυχαιοποιημένων δοκιμών που δημοσιεύθηκε μετά την μελέτη του USPSTF το 2013 επιβεβαίωσε την απουσία πλεονεκτημάτων των συμπληρωμάτων διατροφής ως προς τα καρδιαγγειακά επεισόδια, κυρίως μεταξύ ασθενών με παράγοντες κινδύνου.(Jenkins et al., 2018) Αν και σε τυχαιοποιημένες δοκιμές χορήγησης φολικού οξέος, αποκλειστικά ή σε συνδυασμό με βιταμίνες B12 ή B6, βρέθηκαν σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα, τα συνολικά καρδιαγγειακά συμβάντα δεν μειώθηκαν. Άλλη συστηματική ανασκόπηση ανέφερε μειωμένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου με λήψη συμπληρώματος βιταμινών B, οι οποίες μειώνουν την ομοκυστεΐνη, αλλά το αποτέλεσμα βασίζεται σε μεγάλο βαθμό σε μια μεγάλη δοκιμή που έλαβε χώρα στην Κίνα. Συνολικά, δεν υπάρχουν συνεπή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.(Martí-Carvajal et al., 2017)

Στη VITAL, μια από τις λίγες τυχαιοποιημένες δοκιμές συμπληρωμάτων για την πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, δεν βρέθηκε κανένα αποτέλεσμα του συμπληρώματος βιταμίνης D (2000 IU/ ημέρα) σε ότι αφορά τον κύριο στόχο (έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό ή καρδιαγγειακό θάνατο) σε υγιή άτομα.(Manson et al., 2019) Προηγούμενες μεγάλης κλίμακας δοκιμές όπως αυτή του Women's Health Initiative έδειξε επίσης πως συμπληρώματα βιταμίνης D, αποκλειστικά ή σε συνδυασμό με ασβέστιο, δεν είχαν καμία επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο.(Hsia et al., 2007)

Η χρήση ενός συμπληρώματος πολυβιταμινών σε χαμηλή δόση που περιλαμβάνει απαραίτητες βιταμίνες και ιχνοστοιχεία ως προσέγγιση για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου δεν έχει δοκιμαστεί εκτενώς, κάτι που προκαλεί έκπληξη δεδομένης της ευρείας χρήσης πολυβιταμινούχων σκευασμάτων παγκοσμίως.(Rautiainen et al., 2016) Τα μόνα διαθέσιμα στοιχεία από κλινικές δοκιμές είναι από το PHS II, η οποία διεξήχθη μεταξύ ανδρών γιατρών ηλικίας ≥ 50 ετών. Αυτή η μελέτη βρήκε ότι η χορήγηση ενός πολυβιταμινούχου συμπληρώματος δεν είχε επίδραση σε μείζονα συμβάντα καρδιαγγειακής νόσου, αλλά οδήγησε σε χαμηλότερο κίνδυνο θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (HR, 0,61), αν και αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων καθώς και του μικρού αριθμού τέτοιων περιστατικών που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της δοκιμής.(Sesso et al., 2012)

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II

Μια καλά ισορροπημένη και θρεπτικά επαρκής διατροφή θεωρείται ότι είναι κρίσιμης σημασίας τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Ωστόσο, η επίδραση των διαφορετικών συμπληρωμάτων βιταμινών και μετάλλων στην πρόληψη του διαβήτη και στο γλυκαιμικό έλεγχο τόσο σε διαβητικά όσο και σε μη διαβητικά άτομα είναι λιγότερο καλά μελετημένη. Τα περισσότερα στοιχεία βασίζονται σε αποτελέσματα από δευτερογενείς αναλύσεις κλινικών δοκιμών που δοκιμάζουν μεμονωμένες βιταμίνες και ανόργανα στοιχεία σε ποσότητες σημαντικά υψηλότερες από την RDA. Τα τρέχοντα δεδομένα δεν υποστηρίζουν την χρήση συμπληρωμάτων με βιταμίνες C ή E ή β-καροτένιο για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη τύπου II, αν και τα συνολικά στοιχεία από τυχαιοποιημένες δοκιμές είναι περιορισμένα.(Seida et al., 2014; Sesso et al., 2012) Μια πρόσφατη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή συμπληρώματος βιταμίνης D (4000 IU/ημέρα) απέτυχε να μειώσει τον κίνδυνο διαβήτη τύπου II παρά τη σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης της 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό.(Pittas et al., 2019)

Οστεοπόρωση

Τα πρόσφατα στοιχεία σχετικά με τις επιπτώσεις των συμπληρωμάτων βιταμίνης D και ασβεστίου είναι αντιφατικά. Μια μετα-ανάλυση δοκιμών στις οποίες συμμετείχαν ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας που ζουν στην κοινότητα διαπίστωσε ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D ή ασβεστίου δεν μειώνουν τον κίνδυνο κατάγματος ισχίου ή τον ολικό

κίνδυνο κατάγματος,(Zhao et al., 2017) ενώ μια άλλη μετα-ανάλυση ανέφερε ότι ενώ η βιταμίνη D από μόνη της δεν μείωσε του κινδύνου κατάγματος,η λήψη συνδυαστικού συμπληρώματος ασβεστίου και βιταμίνης D μείωσε τον σχετικό κίνδυνο κατάγματος ισχίου (16%) και τον ολικό κίνδυνο κατάγματος (6%) στους ηλικιωμένους ενήλικες.(Yao et al., 2019) Συνεχίζεται να αξιολογείται η επίδραση της υψηλής δόσης συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε πολλές κλινικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων των καταγμάτων, αλλά μια πρόσφατη τριετής δοκιμή χορήγησης 400, 4000, ή 10000 IU/ημέρα αναφέρει ότι οι υψηλότερες δόσεις μείωσαν την ογκομετρική οστική πυκνότητα, υποδηλώνοντας πιθανή επιζήμια επίδραση.(Burt et al., 2019) Εν τη απουσία σαφών στοιχείων σχετικά με τα συμπληρώματα, είναι συνετό να διασφαλιστεί ότι οι διαιτητικές συστάσεις για την πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D καλύπτονται μέσω της διατροφής και μέσω συμπληρωμάτων.

COVID-19

Τα συμπληρώματα βιταμίνης D είναι γνωστό ότι βοηθούν στη μείωση της επίπτωσης και της σοβαρότητας των ιογενών λοιμώξεων και υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και των επιπέδων 25-υδροξυ-βιταμίνης D του ορού. Ενώ η επίδραση της βιταμίνης D κατά της λοίμωξης SARS-CoV-2 δεν έχει ακόμη αποδειχθεί, η συμπλήρωση θα μπορούσε ενδεχομένως να μειώσει τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και στη συνέχεια να περιορίσει τη θνησιμότητα που σχετίζεται με το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας σε ασθενείς με COVID-19 (Shakoor et al., 2021) .

Η καταιγίδα κυτοκινών κατά τη διάρκεια της μόλυνσης από τον COVID-19 κλιμακώνεται καθώς η νόσος εξελίσσεται και η βιταμίνη C έχει προταθεί ότι αντιτίθεται σε αυτό. Για παράδειγμα, οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, η IL-1β και ο TNF-α αυξάνονται γρήγορα μετά τη μόλυνση και η οξεία απόκριση που προκαλείται από αυτό διεγείρει περαιτέρω έκκριση IL-6 και IL-8 προάγοντας μια συνεχιζόμενη προφλεγμονώδη κατάσταση. Ο TNF-α βρίσκεται επί του παρόντος υπό έρευνα για τη διευκόλυνση της εισόδου του SARS-CoV-2 στα κύτταρα ξενιστές (Shakoor et al., 2021). Η βιταμίνη C είναι γνωστό ότι μειώνουν τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών συμπεριλαμβανομένου του TNF-α και αυξάνουν τις αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-10). Οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η πρόσληψη 1 g/ημέρα βιταμίνης C αυξάνει την έκκριση IL-10 από τα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος. Η IL-10 λειτουργεί ως μηχανισμός αρνητικής ανάδρασης μαζί με την IL-6 και ελέγχει τη φλεγμονή, το οποίο είναι χρήσιμο στον

COVID-19. Οι ηλικιωμένοι είναι πιο επιρρεπείς στη μόλυνση λόγω της μειωμένης λειτουργίας των κυττάρων του ανοσοποιητικού (Hajishengallis, 2010). Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με COVID-19 διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο πνευμονίας. Σε μια άλλη μικρή κλινική δοκιμή σημειώθηκε βελτίωση σε φλεγμονώδεις βιοδείκτες και σε ορισμένες αναπνευστικές παραμέτρους μετά από ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης C (Hiedra et al., 2020). Η βιταμίνη C έχει επίσης αποδειχθεί ότι παίζει ρόλο στη σήψη που προκαλείται δευτερογενώς από την πνευμονία, κάτι που παρατηρείται επίσης στον COVID-19. Υπάρχουν δεδομένα που υποδηλώνουν ευεργετικά αποτελέσματα της υψηλής δόσης συμπληρωμάτων βιταμίνης C σε 50 Κινέζους ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα, αν και αυτό απαιτεί τεκμηρίωση (Cheng, 2020). Επομένως, η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης C είναι μια λογική επιλογή σε άτομα με έλλειψη μικροθρεπτικών συστατικών που κινδυνεύουν από λοίμωξη από COVID-19 προκειμένου να ενισχυθεί η πρόληψη και η υποστήριξη των ανοσολογικών αποκρίσεων. Για το σκοπό αυτό, αρκετές κλινικές δοκιμές αξιολογούν τη βιταμίνη C ως συμπλήρωμα σε ασθενείς με COVID-19 (Shakoor et al., 2021)

Λόγω των ανοσοτροποποιητικών και αντι-ιικών ιδιοτήτων του, ο ψευδάργυρος έχει τη δυνατότητα να αποτελέσει υποστηρικτική θεραπεία σε ασθενείς με COVID-19. Έχει προταθεί ότι η λήψη συμπληρωμάτων ψευδαργύρου μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα άλλων θεραπειών που βρίσκονται υπό διερεύνηση όπως π.χ η υδροξυχλωροκίνη (Rahman & Idid, 2021). Μελέτες έχουν δείξει ότι η λήψη συμπληρωμάτων ψευδαργύρου είναι ικανή για τη μείωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον COVID-19, όπως η λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού. Αυτές οι επιδράσεις έχει προταθεί ότι οφείλονται στην αναστολή της ιικής αποκάλυψης, δέσμευσης και αντιγραφής, και μπορεί να σχετίζεται με τον COVID 19.(Shakoor et al., 2021)

Η αντιοξειδωτική βιταμίνη E και το ιχνοστοιχείο σελήνιο αποτελούν κύρια συστατικά της αντιοξειδωτικής άμυνας. Επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν ότι οι ελλείψεις σε οποιοδήποτε από αυτά τα θρεπτικά συστατικά μεταβάλλουν την ανοσολογική απόκριση και την παθογένεια του ιών (Shakoor et al., 2021). Έχει σημειωθεί ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των γεωγραφικών επιπέδων σεληνίου και τα ποσοστά θεραπείας του COVID-19 σε διάφορες κινεζικές επαρχίες (J. Zhang et al., 2020). Η Βιταμίνη E και το σελήνιο δρουν μέσω αντιοξειδωτικών οδών για να αυξήσουν τον αριθμό των T κυττάρων, να

ενισχύουν τις μιτογόνες αποκρίσεις λεμφοκυττάρων, να αυξήσουν την έκκριση της κυτοκίνης IL-2, να ενισχύσουν τη δραστηριότητα των NK κυττάρων και, μειώσουν τον κίνδυνο μόλυνσης. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι τα συμπληρώματα σεληνίου και βιταμίνης Ε αυξάνουν την αντίσταση στις λοιμώξεις του αναπνευστικού (Kieliszek & Lipinski, 2020; Wu & Meydani, 2019). Παρά την ύπαρξη αυτών των ευεργετικών ρόλων στην ανοσία, υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για τις επιδράσεις των συμπληρωμάτων βιταμίνης Ε ή σεληνίου σε ανθρώπους με λοίμωξη COVID-19, αν και οι ασθενείς ενθαρρύνονται να λαμβάνουν επαρκή πρόσληψη από αυτά τα αντιοξειδωτικά θρεπτικά συστατικά (Shakoor et al., 2021).

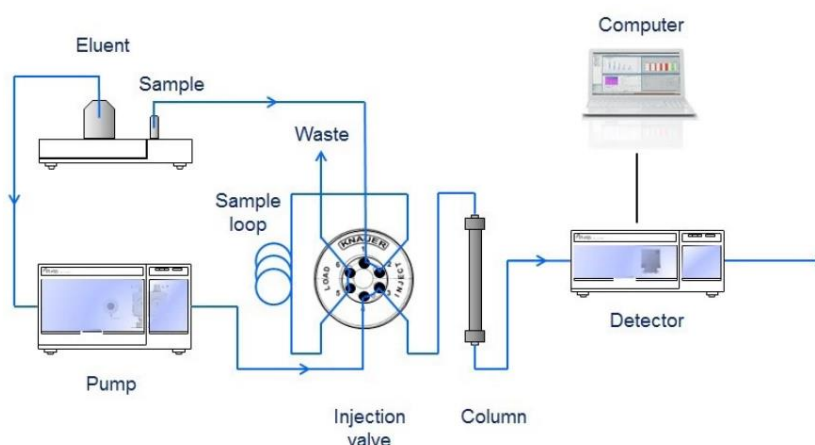
3 Αναλυτικές μέθοδοι

3.1 Μέθοδοι Υγροχρωματογραφίας

Η Υγροχρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης, επίσης γνωστή ως Υγροχρωματογραφία Υψηλής Πίεσης, είναι ένας τύπος χρωματογραφίας στήλης που χρησιμοποιείται συνήθως στη βιοχημεία και την αναλυτική χημεία για το διαχωρισμό, την ποιοτική και ποσοτική ανάλυση ενεργών χημικών ουσιών. Είναι μια δημοφιλής αναλυτική τεχνική για το διαχωρισμό, την ταυτοποίηση και την ποσοτικοποίηση κάθε στοιχείου ενός μείγματος. Η HPLC είναι μια εξελιγμένη τεχνολογία υγρής χρωματογραφίας στήλης, στην οποία ο διαλύτης ρέει κανονικά μέσω της στήλης λόγω βαρύτητας, αλλά στην HPLC, ο διαλύτης ωθείται μέσω αντλίας υπό υψηλές πιέσεις έως και 400 bar, έτσι ώστε το δείγμα να μπορέσει να διαχωριστεί στα επιμέρους συστατικά του με βάση τις διαφορές στις σχετικές συγγένειες με τη στατική φάση. Η τεχνική περιλαμβάνει μια στήλη που περιέχει πληρωτικό υλικό (στατική φάση), μια αντλία που ωθεί την κινητή φάση (ή τις κινητές φάσεις) μέσα στη στήλη, και έναν ανιχνευτή που ανιχνεύει τον χρόνο κατακράτησης των μορίων. Ο χρόνος κατακράτησης επηρεάζεται από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ της στατικής φάσης, του μορίου που αναλύονται, και του (των) διαλύτη(ων) που χρησιμοποιούνται. Τα προς ανάλυση δείγματα προστίθενται σε μικρές ποσότητες στη ροή κινητής φάσης και επιβραδύνονται λόγω συγκεκριμένων χημικών αλλά και φυσικών αλληλεπιδράσεων με τη στατική φάση. Η επιβράδυνση καθορίζεται από τη φύση του του αναλύτη καθώς και από τη σύνθεση-σύσταση της στατικής φάσης αλλά και της κινητής φάσης. Ο χρόνος κατακράτησης είναι ο χρόνος που χρειάζεται για την έκλυση ενός συγκεκριμένου αναλύτη. Οποιοσδήποτε αναμίξιμος συνδυασμός νερού ή οργανικών διαλυτών αποτελεί κοινό εκλύτη. Η λεγόμενη βαθμιδωτή έκλυση έχει χρησιμοποιηθεί για την αλλαγή της κινητής φάσης κατά τη διάρκεια της ανάλυσης. Η διαβάθμιση διαχωρίζει μίγματα αναλυτών με βάση τη συγγένεια του αναλύτη για την τρέχουσα κινητή φάση. Η φύση της στατικής φάσης και του αναλύτη επηρεάζει την επιλογή του εκλύτη των προσθέτων και φυσικά του χρόνου κατακράτησης και γενικότερα της διαχωριστικής ικανότητας.

Στα χρωματογραφικά συστήματα χρησιμοποιούνται δυο είδη ανιχνευτών, εκείνοι που ανταποκρίνονται σε μια βασική ιδιότητα της κινητής φάσης (μεταβολή δείκτη διάθλασης, θερμική αγωγιμότητα, σκέδαση προσπίπτουσας ακτινοβολίας) και οι τιμές τους επηρεάζονται από την παρουσία των εκλυόμενων συστατικών και αυτοί που επηρεάζουν μια ιδιότητα του αναλύτη (π.χ UV απορρόφηση, φθορισμός). Η λειτουργία του ανιχνευτή

είναι να παράξει σήμα που να σχετίζεται με την ποσότητα του αναλύτη που εξέρχεται από τη στήλη (Belanger et al 1997, Ornaf & Dong, 2005).



Σχήμα 19. Διάγραμμα Ροής HPLC

Γενικά οι πιο χαρακτηριστικές κατηγορίες ανιχνευτών είναι :

1. Οι ανιχνευτές UV-ορατού, αποτελούν διατάξεις διπλής δέσμης, όπου η μια δέσμη είναι η δεσμίδα αναφοράς και η άλλη διέρχεται από τη δεσμίδα έκλουσης. Ακολουθεί σύγκριση των εντάσεων των δυο δεσμών με τη βοήθεια πανομοιότυπων φωτοηλεκτρικών ανιχνευτών. Δηλαδή το UV/VIS υπολογίζει την ικανότητα των αναλυτών να απορροφούν φως σε δεδομένο μήκος κύματος στη περιοχή UV-ορατού. Αντίστοιχα η φωτοδίοδος ελέγχει το μέγεθος της απορρόφησης των αναλυτών στα διαφορετικά μήκη κύματος, με αποτέλεσμα την ανίχνευση όλων των ενώσεων που διαθέτουν απορρόφηση μεγαλύτερη από μηδέν.
2. Ανιχνευτές φθορισμού. Ο φθορισμός παρατηρείται με φωτοηλεκτρικό ανιχνευτή τοποθετημένο κάθετα συγκριτικά με τη δέσμη διέγερσης. Για τη διέγερση χρησιμοποιείται πηγή Hg ή Xe και ένα ή περισσότερα φίλτρα για την απομόνωση μιας ζώνης από την εκπεμπόμενη ακτινοβολία. Επίσης εμφανίζουν υψηλότερη ευαισθησία συγκριτικά με τους ανιχνευτές UV/VIS και απαιτούν υψηλή ένταση φωτός προκειμένου να ανιχνεύσουν τους αναλύτες.
3. Ανιχνευτές δείκτη διάθλασης, όπου ο διαλύτης εγκλωβίζεται μέσα στο μισό μιας κυψελίδας και το έκλουσμα της στήλης διέρχεται από το άλλο μισό. Δηλαδή μετριέται συνεχώς η μεταβολή του δείκτη διάθλασης του διαλύτη της στήλης που

διέρχεται από την κυψελίδα ροής. Η μεταβολή στο σήμα εξόδου, εξαιτίας της τελικής μετατόπισης της ακτίνας στην φωτοευαίσθητη επιφάνεια του ανιχνευτή, ενισχύεται και τελικά καταγράφεται ως χρωματογράφημα. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα αυτού του τύπου ανιχνευτή είναι το γεγονός ότι αποκρίνεται σε όλα σχεδόν τα εκλούόμενα συστατικά, ενώ μειονέκτημα αποτελεί το ότι δεν είναι συμβατός σε μεθόδους βαθμιδωτής έκλουσης.

4. Ανιχνευτές φασματομετρίας μαζών, όπου το φασματόμετρο μαζών συμβάλει δραστικά στην ταυτοποίηση ουσιών καθώς αυτές εκλούνται από την στήλη. Δηλαδή το φασματόμετρο κατέχει τη θέση του ανιχνευτή παρακολουθώντας το ιοντικό ρεύμα καθορισμένου λόγου m/z προερχόμενο από τα συστατικά του εκλούσματος. Η τεχνική αυτή παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη δομή των αναλυόμενων ουσιών και συνδυάζει την καλύτερη ευαισθησία με την υψηλότερη ικανότητα αναγνώρισης.

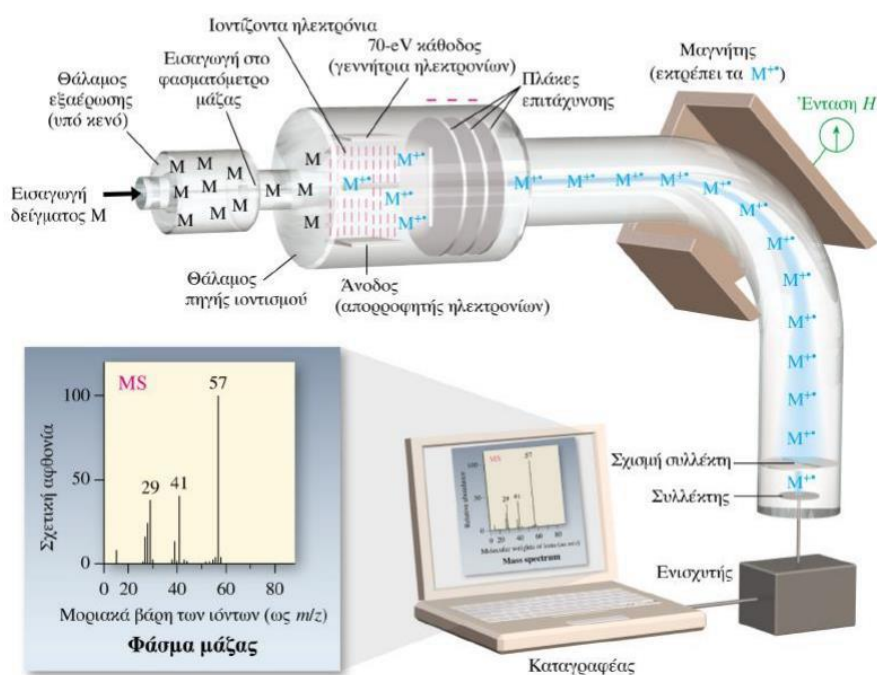
Ο συνδυασμός της HPLC και της φασματομετρίας μαζών παρέχει υψηλή εκλεκτικότητα, διότι παρέχει τη δυνατότητα διάκρισης ουσιών με παραπλήσιες χρωματογραφικές κορυφές μέσω της ανίχνευσης ιόντων συγκεκριμένου μοριακού βάρους (Σχήμα 10). Έτσι λοιπόν ο συνδυασμός παρέχει πληροφορίες σχετικά με το μοριακό βάρος, τη δομή και δεδομένα ποσοτικής ανάλυσης. Επειδή το φασματόμετρο μαζών απαιτεί αέριο δείγμα και η έξοδος μιας στήλης LC είναι διάλυμα του αναλύτη σε κάποιο διαλύτη, απαιτείται απομάκρυνση του διαλύτη με εξάτμιση. Ύστερα ακολουθεί η διασύνδεση της στήλης με τη βοήθεια κάποια τεχνική ιοντισμού σε χαμηλή ροή υπό ατμοσφαιρική πίεση. Πιο αναλυτικά, γίνεται εισαγωγή υπό ατμοσφαιρική πίεση του εκλούσματος της στήλης LC σε μια πηγή ιοντισμού. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες τεχνικές ιοντισμού είναι αυτή του ηλεκτροψεκασμού και του χημικού ιοντισμού υπό ατμοσφαιρική πίεση. Έτσι λοιπόν τα ιόντα που προκύπτουν διαχωρίζονται με τον αναλύτη μαζών και ανιχνεύονται με ανιχνευτή ιόντων. Γίνεται εισαγωγή των ιόντων του αναλύτη στο φασματόμετρο μάζας, όπου οι διαδρομές πτήσης των ιόντων μεταβάλλονται με τη μεταβολή των εφαρμοζόμενων πεδίων, οπότε τα ιόντα διαχωρίζονται μεταξύ τους με βάση τον λόγο m/z . Έπειτα γίνεται συλλογή και ανίχνευση των ιόντων από διάφορους ανιχνευτές μάζας, οπότε τα διαχωριζόμενα ιόντα που προσκρούουν στην επιφάνεια του πολλαπλασιαστή δημιουργούν ροή ηλεκτρονίων και παράγεται ρεύμα. Το παραγόμενο αυτό ρεύμα μετράται και συνδέεται με τις συγκεντρώσεις των ιόντων με τη βοήθεια του φασματόμετρου μαζών κάθε χρονική στιγμή (Strege, 1998). Ωστόσο για ορισμένα πολύπλοκα μίγματα ο συνδυασμός LC/MS δεν παρέχει αρκετή αναλυτική ισχύ, οπότε

κρίνεται απαραίτητη η ύπαρξη σύνδεσης δυο ή περισσότερων αναλυτών μάζας, οπότε προκύπτουν τα φασματομέτρα μαζών σε σειρά και η τεχνική LC/MS/MS. Πρόκειται συνήθως για τριπλά τετραπολικά συστήματα ή τετραπολικά φασματομέτρα παγίδας ιόντων, όπου προκειμένου να επιτευχθεί μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα ο τελικός αναλυτής μαζών είναι τύπου χρόνου πτήσης TOF

3.2 Φασματομετρία Μάζας (MS)

Η φασματομετρία μάζας (MS) είναι μια αναλυτική τεχνική που διαχωρίζει ιοντισμένα σωματίδια, όπως άτομα, μόρια και συστάδες, χρησιμοποιώντας τις διαφορές στις αναλογίες των φορτίων τους προς τις αντίστοιχες μάζες τους (μάζα/φορτίο, m/z) και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του μοριακού βάρους των σωματιδίων. Τα σωματίδια εισέρχονται στο φασματογράφο σε αέρια φάση, μετατρέπονται σε ιόντα, στη συνέχεια διαχωρίζονται με τη βοήθεια ενός αναλυτή βάσης του λόγου m/z και εξερχόμενα δίνουν το τελικό σήμα στον ανιχνευτή.

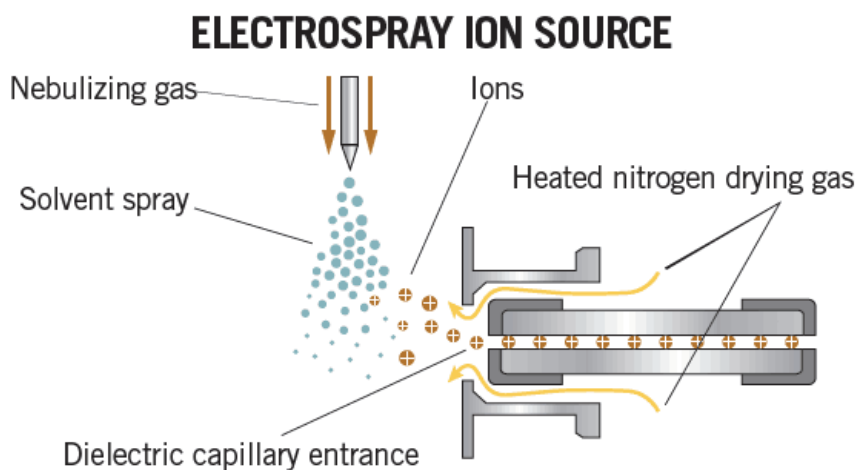
Τα όργανα MS αποτελούνται από τις ακόλουθες μονάδες: μια πηγή ιόντων, η οποία διασπά τα μόρια του δείγματος σε ιόντα, έναν αναλυτή μάζας, ο οποίος ταξινομεί τα ιόντα ανάλογα με τις μάζες τους εφαρμόζοντας ηλεκτρομαγνητικά πεδία- έναν ανιχνευτή, ο οποίος μετρά την τιμή μιας ποσότητας δείκτη και παρέχει έτσι δεδομένα για τον υπολογισμό των αφθονιών κάθε ιόντος που υπάρχει- και έναν υπολογιστή, ο οποίος ρυθμίζει τον αναλυτή μάζας και διαχειρίζεται τα δεδομένα που προέρχονται από τον ανιχνευτή.



Σχήμα 20. Μέρη Φασματογράφου Μάζας

Σε μια ανάλυση με φασματομετρία μαζών το αρχικό στάδιο είναι ο σχηματισμός των ιόντων του αέριου αναλυτή και αποτελεί καθοριστικό σημείο για τη μέτρηση και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Το στάδιο λοιπόν αυτό του ιονισμού λαμβάνει χώρα σε διάφορες πηγές ιόντων. Ορισμένες συνήθεις μέθοδοι ιονισμού περιλαμβάνουν τον ιονισμό με ηλεκτρόνια, τον ιονισμό με ηλεκτροψεκασμό και την εκρόφηση/ιονισμό με λέιζερ υποβοηθούμενη από μήτρα.

- Ο ιονισμός με ηλεκτρόνια περιλαμβάνει τον βομβαρδισμό του δείγματος με ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας, με αποτέλεσμα τα μόρια να χάνουν ένα ηλεκτρόνιο και να σχηματίζουν θετικά φορτισμένα ιόντα. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται συνήθως στον ιονισμό αέριας φάσης και είναι κατάλληλη για την ανάλυση πτητικών οργανικών ενώσεων στη φασματομετρία μάζας.
- Από την άλλη πλευρά, ο ιονισμός με ηλεκτροψεκασμό χρησιμοποιείται ευρέως για την ανάλυση βιομορίων, όπως πρωτεΐνες και πεπτίδια. Στη συγκεκριμένη μέθοδο, το προς ανάλυση δείγμα διαλύεται σε ένα υγρό διάλυμα και στη συνέχεια περνά μέσα από ένα λεπτό τριχοειδές όπου εφαρμόζεται υψηλή τάση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό φορτισμένων σταγονιδίων που τελικά δίνουν ιόντα αέριας φάσης.



Σχήμα 21. Πηγή ιονισμού ESI

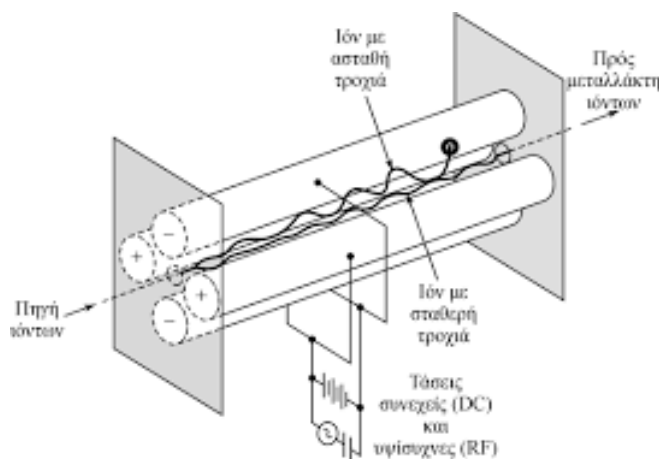
- Η μέθοδος εκρόφησης/ιονισμού με λέιζερ υποβοηθούμενη από μήτρα είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την ανάλυση μεγάλων βιομορίων, όπως πρωτεΐνες, πεπτίδια και νουκλεϊκά οξέα. Περιλαμβάνει την ενσωμάτωση του δείγματος σε ένα υλικό μήτρας που απορροφά την ενέργεια του λέιζερ και στη συνέχεια την ακτινοβολήσή

του με παλμικό υπεριώδες λέιζερ, προκαλώντας την εκρόφιση και τον ιονισμό των μορίων. Η διαδικασία αυτή επιτρέπει την ακριβή ανάλυση μάζας βιολογικών δειγμάτων.

Η επιλογή της μεθόδου ιονισμού εξαρτάται από τη φύση του δείγματος και τις ειδικές αναλυτικές απαιτήσεις, αναδεικνύοντας τη σημασία της εξέτασης διαφορετικών προσεγγίσεων ιονισμού στη φασματομετρία μάζας.

Όσον αφορά τους αναλυτές μάζας που χρησιμοποιούνται στη φασματομετρία μάζας, υπάρχουν διάφοροι τύποι που χρησιμοποιούνται συνήθως με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και τις εφαρμογές τους.

- Ένας από τους πιο ευρέως χρησιμοποιούμενους αναλυτές μάζας είναι ο τετραπολικός αναλυτής μάζας, γνωστός για την απλότητα και την ευελιξία του. Αποτελείται από τέσσερις παράλληλες μεταλλικές ράβδους που εφαρμόζουν ποικίλα ηλεκτρικά δυναμικά για το φιλτράρισμα ιόντων με βάση τον λόγο μάζας προς φορτίο τους. Ο τετραπολικός αναλυτής μάζας χρησιμοποιείται συνήθως σε συνδυασμό με άλλες τεχνικές όπως η αεριοχρωματογραφία-φασματομετρία μάζας και η υγροχρωματογραφία-φασματομετρία μάζας για την ανάλυση πολύπλοκων μιγμάτων και πτητικών ενώσεων.



Σχήμα 22. Αναλυτής Μάζας (απλό τετράπολο)

- Ένας άλλος εξέχων αναλυτής μάζας είναι ο αναλυτής χρόνου πτήσης, ο οποίος μετρά τον χρόνο που απαιτείται για να διανύσουν τα ιόντα μια γνωστή απόσταση υπό την επίδραση σταθερού ηλεκτρικού πεδίου. Αυτό επιτρέπει τον ακριβή προσδιορισμό του λόγου μάζας προς φορτίο των ιόντων, καθιστώντας τους αναλυτές TOF ιδιαίτερα χρήσιμους για τη φασματομετρία μάζας υψηλής ανάλυσης και την ανάλυση βιομορίων.

- Οι αναλυτές μάζας παγίδας ιόντων χρησιμοποιούνται επίσης ευρέως για την ικανότητά τους να παγιδεύουν και να ελέγχουν ιόντα μέσω της χρήσης ηλεκτρικών και μαγνητικών πεδίων. Αυτοί οι αναλυτές μπορούν να εκτελέσουν διάφορες λειτουργίες, όπως η επιλεκτική αστάθεια μάζας, η εκτίναξη συντονισμού και η διάσταση που προκαλείται από σύγκρουση, καθιστώντας τους πολύτιμους για πειράματα φασματομετρίας μάζας tandem και για τη δομική διαλεύκανση μορίων.
- Επιπλέον, οι αναλυτές μάζας συντονισμού ιοντικού κυκλώματος μετασχηματισμού Fourier ξεχωρίζουν για την εξαιρετική ανάλυση και ακρίβεια μάζας τους. Χρησιμοποιούν ηλεκτρομαγνητικά πεδία για την παγίδευση ιόντων σε κυκλική κίνηση, επιτρέποντας μετρήσεις μάζας εξαιρετικά υψηλής ανάλυσης και την ανάλυση πολύπλοκων δειγμάτων με μεγάλη ακρίβεια.

3.3 Φασματομετρία πλάσματος με επαγωγική σύζευξη-φασματομετρία μάζας (ICP-MS)

Η σύζευξη της φασματομετρίας μάζας με μεθόδους ατομοποίησης/ιονισμού των δειγμάτων με πλάσμα παρέχει μία από τις πιο ευαίσθητες τεχνικές για τον προσδιορισμό ιχνοστοιχείων και υπερ-ιχνοστοιχείων: Φασματομετρία πλάσματος με επαγωγική σύζευξη-φασματομετρία μάζας ή ICP-MS. Η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται από τη δεκαετία του 1980 σε διάφορους τομείς εφαρμογής, ενώ τουλάχιστον από τη δεκαετία του 1990 έχει δείξει τις δυνατότητές της στην πιστοποίηση της γνησιότητας των τροφίμων.

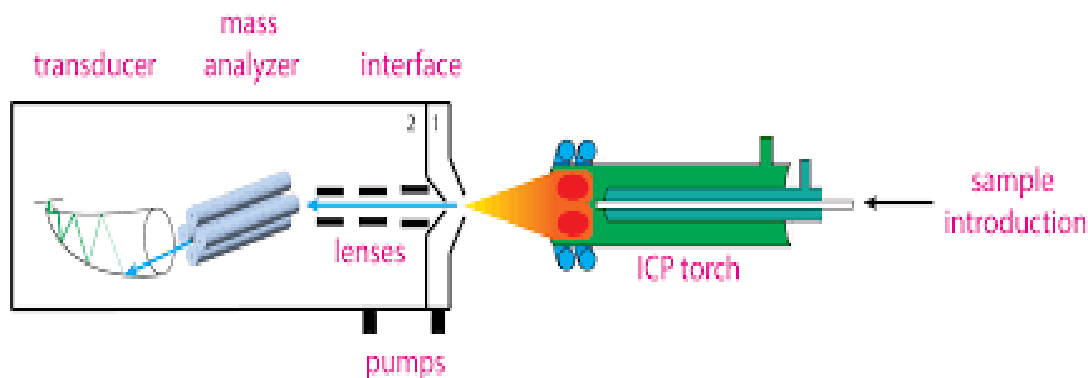
Η τεχνική ICP-MS εκμεταλλεύεται συγκεκριμένα χαρακτηριστικά: (1) υψηλό ρυθμό μετατροπής των αναλυτών από το διάλυμα σε στοιχειακά ιόντα, που αποδίδεται από τη θερμοκρασία του πλάσματος (6.000-10.000K)- (2) υψηλή εκλεκτικότητα του φίλτρου του φασματογράφου μάζας- και (3) υψηλή ευαισθησία του συστήματος ανίχνευσης. Τα θεμελιώδη μέρη ενός οργάνου ICP-MS είναι τα εξής:

- Σύστημα εισαγωγής: συσκευή μεταφοράς δειγμάτων στον εκνεφωτή, συνήθως σε υγρή μορφή. Μια περισταλτική αντλία είναι η συνηθέστερη συσκευή, η οποία παρέχει σταθερή ροή πρόσληψης. Μπορεί να υπάρχει ένα αυτοματοποιημένο σύστημα, όπως ένας αυτόματος δειγματολήπτης, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί ο χρόνος ανάλυσης και η κατανάλωση αντιδραστηρίων.
- Σύστημα νεφελοποίησης: έργο του είναι η μετατροπή του δείγματος από υγρό διάλυμα σε ψεκασμό αποτελούμενο από ελαφρές σταγόνες μέσω

προσπίπτουσας ροής αργού. Οι ελαφρύτερες είναι οι σταγόνες, από τις οποίες μεταφέρονται οι περισσότεροι αναλυτές στο πλάσμα.

- Διαμέρισμα ICP: το πλάσμα αργού παράγεται στην κορυφή ενός πυρσού και τροφοδοτείται μέσω αλληλεπίδρασης με το ηλεκτρομαγνητικό πεδίο που παράγεται από μια πηγή ραδιοσυχνότητων. Όταν το νεφελοποιημένο δείγμα εισέρχεται στο πλάσμα, αποδιαλύεται και ατομοποιείται ακαριαία- στη συνέχεια, τα άτομα μετατρέπονται σε ιόντα ανάλογα με το δυναμικό ιονισμού των αντίστοιχων στοιχείων.
- Διεπαφή: ο ατμός που περιέχει ιόντα και άτομα οδηγείται από αργό μέσω μιας διεπαφής που αποτελείται από δύο μεταγενέστερους κώνους, τον κώνο αποβλήτου και τον κώνο δειγματοληψίας, οι οποίοι επιτρέπουν την εστίαση των ιόντων σε μικρό όγκο.
- Φασματογράφος μάζας: τετραπολικό ή εξαπολικό που επιτρέπει το διαχωρισμό των ιόντων σύμφωνα με τις αναλογίες m/z τους.
- Σύστημα ανίχνευσης: ένας πολλαπλασιαστής ηλεκτρονίων που μετατρέπει τα σήματα ιόντων σε ηλεκτρικούς παλμούς.

Η διαδικασία ξεκινά με την εισαγωγή του δείγματος με τη μορφή αερολύματος στο επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα, όπου γίνεται ο ιονισμός. Τα ιόντα εξάγονται στη συνέχεια στο φασματόμετρο μάζας, όπου διαχωρίζονται με βάση τον λόγο μάζας προς φορτίο τους. Ο διαχωρισμός αυτός επιτυγχάνεται με τη χρήση συνδυασμού ηλεκτρικών και μαγνητικών πεδίων, επιτρέποντας στα ιόντα να περάσουν ένα προς ένα από τον αναλυτή μάζας. Στη συνέχεια, τα διαχωρισμένα ιόντα ανιχνεύονται και ποσοτικοποιούνται με βάση τον λόγο μάζας προς φορτίο τους, παρέχοντας πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τη στοιχειακή σύνθεση του δείγματος. Το σύστημα ανίχνευσης του φασματογράφου μάζας παράγει ένα σήμα για κάθε ιόν, το οποίο στη συνέχεια επεξεργάζεται για να παραχθεί ένα φάσμα μάζας που εμφανίζει την αφθονία των διαφόρων ιόντων σε συγκεκριμένες αναλογίες μάζας προς φορτίο (m/z) (Ammann, 2007).

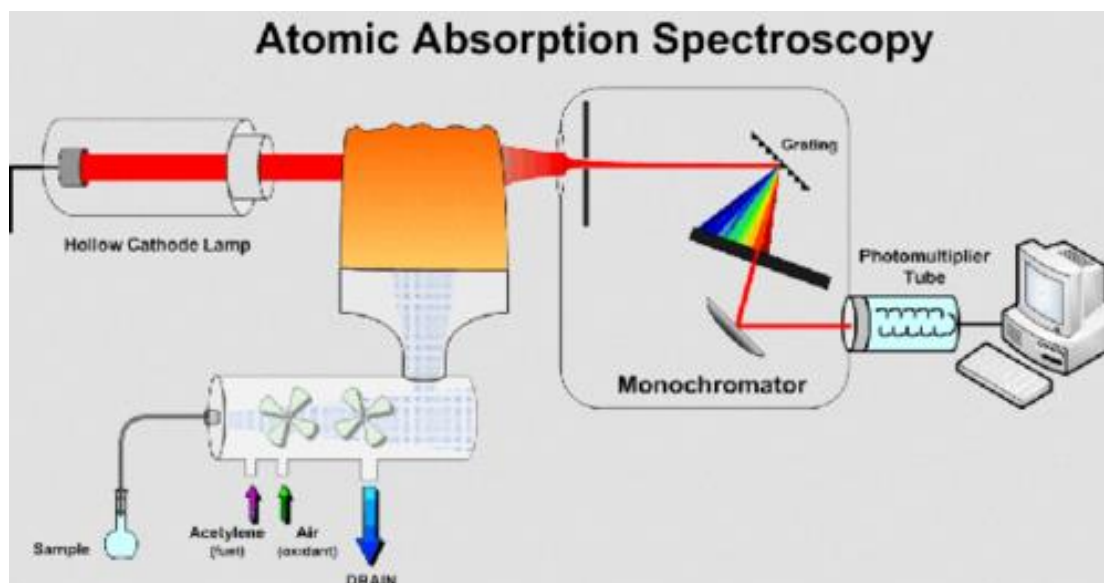


Σχήμα 23. Σχηματική απεικόνιση ICP-MS

3.4 Φασματοσκοπία Ατομικής Απορρόφησης (AAS)

Η AAS είναι μια φασματοσκοπική τεχνική για τον ποσοτικό προσδιορισμό χημικών στοιχείων με τη χρήση της απορρόφησης οπτικής ακτινοβολίας (φως) από ελεύθερα άτομα σε αέρια κατάσταση υπό την προϋπόθεση ότι τα άτομα αυτά βρίσκονται σε θεμελιώδη κατάσταση. Πρόκειται για μια πολύ ευαίσθητη μέθοδο στοιχειακής ανάλυσης, η οποία επιτρέπει τον προσδιορισμό μετάλλων σε διάφορα δείγματα σε επίπεδο ppm-ppb. (Zettner 1964, Garcia & Baez, 2012).

Η AAS μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό πάνω από 70 διαφορετικών στοιχείων σε διάλυμα ή απευθείας σε στερεά δείγματα μέσω ηλεκτροθερμικής εξάτμισης. Συνήθως, τα δείγματα μετατρέπονται σε υδατικά διαλύματα με διαδικασίες πέψης για την ελαχιστοποίηση των παρεμβολών από οργανική ύλη και την παροχή βέλτιστης ακρίβειας και ακρίβειας. Τα σύγχρονα όργανα για την AAS αποτελούνται συνήθως από: (1) μια πηγή φωτός που ονομάζεται λυχνία κοίλης καθόδου (HCL), η οποία εκπέμπει συγκεκριμένα μήκη κύματος φωτός που ιδανικά απορροφώνται μόνο από τον αναλύτη καθώς η κάθοδος είναι συνήθως κατασκευασμένη από το προς ανάλυση στοιχείο το οποίο θα εκπέμψει και αντίστοιχη ακτινοβολία. (2) μια "ατομική κυψέλη", η οποία χρησιμεύει για τη μετατροπή των δειγμάτων σε αέρια άτομα που μπορούν να απορροφήσουν φως από την HCL (3) ένα "σύστημα ανίχνευσης" που χρησιμεύει για την απομόνωση και τον ποσοτικό προσδιορισμό των ενδιαφερόμενων μηκών κύματος- και (4) ένα σύστημα υπολογιστή για τον έλεγχο της λειτουργίας του οργάνου και τη συλλογή και επεξεργασία των δεδομένων.

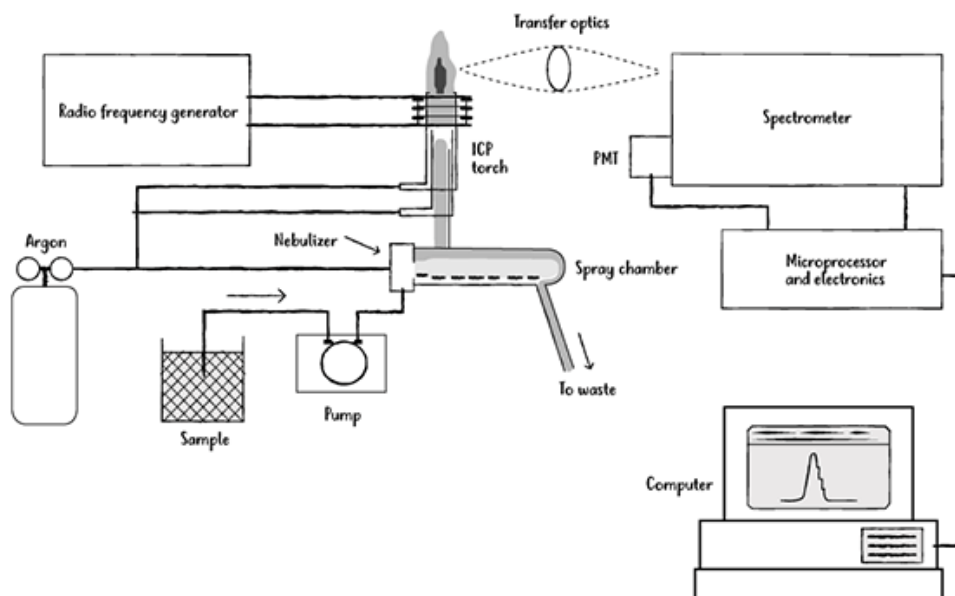


Σχήμα 24. Σχηματική απεικόνιση AAS

3.5 Φασματομετρία επαγωγικά συζευγμένου πλάσματος - οπτικής εκπομπής ICP-OES

Η ICP-OES (φασματομετρία επαγωγικά συζευγμένου πλάσματος - οπτικής εκπομπής) είναι μια τεχνική με την οποία μπορεί να προσδιοριστεί η σύσταση των στοιχείων σε δείγματα με τη χρήση πλάσματος και φασματοφωτομέτρου. Η τεχνική είναι διαθέσιμη από το 1974 και χάρη στην αξιοπιστία της, τις επιλογές πολλαπλών στοιχείων και την υψηλή απόδοση, έχει εφαρμοστεί ευρέως τόσο στην έρευνα ρουτίνας όσο και σε πιο ειδικούς σκοπούς ανάλυσης. Το προς ανάλυση διάλυμα διοχετεύεται από περισταλτική αντλία μέσω ενός νεφελοποιητή σε θάλαμο ψεκασμού. Το παραγόμενο αερόλυμα οδηγείται σε πλάσμα αργού. Το πλάσμα είναι η τέταρτη κατάσταση της ύλης, μετά τη στερεή, την υγρή και την αέρια κατάσταση. Στο ICP-OES το πλάσμα παράγεται στο άκρο ενός πυρσού quartz από ένα ψυχόμενο επαγωγικό πηνίο μέσω του οποίου ρέει εναλλασσόμενο ρεύμα υψηλής συχνότητας. Κατά συνέπεια, επάγεται ένα εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο το οποίο επιταχύνει τα ηλεκτρόνια σε κυκλική τροχιά. Λόγω της σύγκρουσης μεταξύ του ατόμου του αργού και των ηλεκτρονίων επέρχεται ιονισμός, με αποτέλεσμα τη δημιουργία σταθερού πλάσματος. Το πλάσμα είναι εξαιρετικά θερμό, 6000-7000 K. Στη ζώνη επαγωγής μπορεί να φθάσει ακόμη και τους 10000 K. Στον πυρσό γίνεται διαλυτοποίηση, ατομοποίηση και ιονισμός του δείγματος. Λόγω της θερμικής ενέργειας που προσλαμβάνουν τα ηλεκτρόνια, φθάνουν σε υψηλότερη "διεγερμένη" κατάσταση. Όταν τα ηλεκτρόνια επιστρέφουν στη βασική κατάσταση, απελευθερώνεται ενέργεια ως φως (φωτόνια). Κάθε στοιχείο έχει το δικό του χαρακτηριστικό φάσμα εκπομπής που μετρίεται με φασματόμετρο. Η ένταση του φωτός στο μήκος κύματος

μετρίεται και με τη βαθμονόμηση υπολογίζεται σε συγκέντρωση (Olesik 1991, Tyler and Jobin 1995).



Σχήμα 25. Διάγραμμα ροής ICP-OES

3.6 ED-XRF

Ο φθορισμός ακτίνων-X ενεργειακής διασποράς (EDXRF) είναι ένας από τους δύο γενικούς τύπους τεχνικών φθορισμού ακτίνων-X που χρησιμοποιούνται για εφαρμογές στοιχειακής ανάλυσης. Στα φασματομέτρα EDXRF, όλα τα στοιχεία του δείγματος διεγείρονται ταυτόχρονα και ένας ανιχνευτής ενεργειακής διασποράς σε συνδυασμό με έναν αναλυτή πολλαπλών καναλιών χρησιμοποιείται για την ταυτόχρονη συλλογή της ακτινοβολίας φθορισμού που εκπέμπεται από το δείγμα και στη συνέχεια για τον διαχωρισμό των διαφορετικών ενεργειών της χαρακτηριστικής ακτινοβολίας από καθένα από τα διάφορα στοιχεία του δείγματος. Η ανάλυση των συστημάτων EDXRF εξαρτάται από τον ανιχνευτή και συνήθως κυμαίνεται από 150 eV - 600 eV. Τα κύρια πλεονεκτήματα των συστημάτων EDXRF είναι η απλότητα, η γρήγορη λειτουργία, η έλλειψη κινούμενων μερών και η υψηλή απόδοση της πηγής. Η μη καταστροφική φασματομετρία φθορισμού ακτίνων-X με διασπορά ενέργειας (ED-XRF) είναι μια αναλυτική τεχνική χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των μακροστοιχείων ασβέστιο και κάλιο σε δείγματα τροφίμων όπως φρούτα, λαχανικά και μπαχαρικά κύμινου.

Όπως προαναφέρθηκε, η ανάλυση των βιταμινών και ιχνοστοιχείων στα συμπληρώματα διατροφής είναι απαραίτητη για τη διασφάλιση της ασφάλειας, της ποιότητας, της συμμόρφωσης με τους κανονισμούς και της αποτελεσματικής ανάπτυξης προϊόντων που μπορούν να καλύψουν συγκεκριμένες διατροφικές ανάγκες. Για το λόγο αυτό φαίνεται

να παρουσιάζεται ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην επιστημονική κοινότητα για αποτελεσματικές, έγκυρες και γρήγορες μεθόδους ποσοτικού προσδιορισμού τους (Zschenderlein et al 2017) .

3.7 Λοιπές τεχνικές

Μεταξύ των προαναφερθέντων αναλυτικών μεθόδων, ορισμένες εργασίες χρησιμοποίησαν άλλες τεχνικές για προσδιορισμό της ανάλυσης και ιδίως για τον έλεγχο της καθαρότητας φυτικών εκχυλισμάτων. Αυτές περιλαμβάνουν τον μετασχηματισμό Fourier φασματοσκοπία υπέρυθρου (FT-IR), πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός (NMR) και χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC). Έχει αναφερθεί ότι έχει χρησιμοποιηθεί μια εφαρμογή της τεχνολογίας φασματικής απεικόνισης στο εγγύς υπέρυθρο για την ανίχνευση παράνομα προστιθέμενων φαρμάκων σε συμπληρώματα διατροφής τον ποσοτικό προσδιορισμό των συνένζυμου Q10 από συμπληρώματα διατροφής και την ανίχνευση ρυθμιζόμενων βοτάνων και φυτών σε φυτά συμπληρώματα διατροφής. Λόγω των χαρακτηριστικών της υπέρυθρης φασματοσκοπίας, το όριο ανίχνευσής της δεν μπορεί να φθάσει το επίπεδο των μεθόδων HPLC και HPLC-MS. Ωστόσο, οι χρόνοι εκτέλεσης της HPLC για πολύπλοκα φυτικά υλικά χρειάζονται ώρες, ενώ η φασματική απεικόνιση στο εγγύς υπέρυθρο διαρκεί μόνο λίγα λεπτά.. Η συνήθης εφαρμογή του NMR αποτελεί χρήσιμη προσθήκη στις συνήθεις αναλυτικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται για ποσοτικοποίηση βιοδραστικών ουσιών σε συμπληρώματα διατροφής. Η φασματοσκοπία NMR έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα ισχυρό αναλυτικό εργαλείο που αποδίδει εξαιρετικά αξιόπιστα ποσοτικά αποτελέσματα σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα.

3.8 Ανάλυση Βιταμινών

Οι φυσικές ιδιότητες των υδατοδιαλυτών και λιποδιαλυτών βιταμινών, όπως η διαλυτότητα και η σταθερότητα σε διάφορους διαλύτες συνοψίζονται στον Πίνακα 6. Η γνώση αυτών των ιδιοτήτων είναι σημαντική για την προετοιμασία και την ανάλυση των δειγμάτων

Στην εργασία των Matsumoto et al (2018) για τον προσδιορισμό της συμμόρφωσης μεταξύ των πραγματικών επιπέδων των βιταμινών A, C και E, που προσδιορίζονται με εργαστηριακή ανάλυση, με εκείνα που δηλώνονται στις ετικέτες των συμπληρωμάτων βιταμινών που πωλούνται σε μια αστική περιοχή της Βραζιλίας, πενήντα επτά δείγματα συμπληρωμάτων βιταμινών (δισκία, δισκία με επικάλυψη ζάχαρης, σκληρές και μαλακές κάψουλες ζελέ, εναιωρήματα και διαλύματα) αξιολογήθηκαν για τον προσδιορισμό της

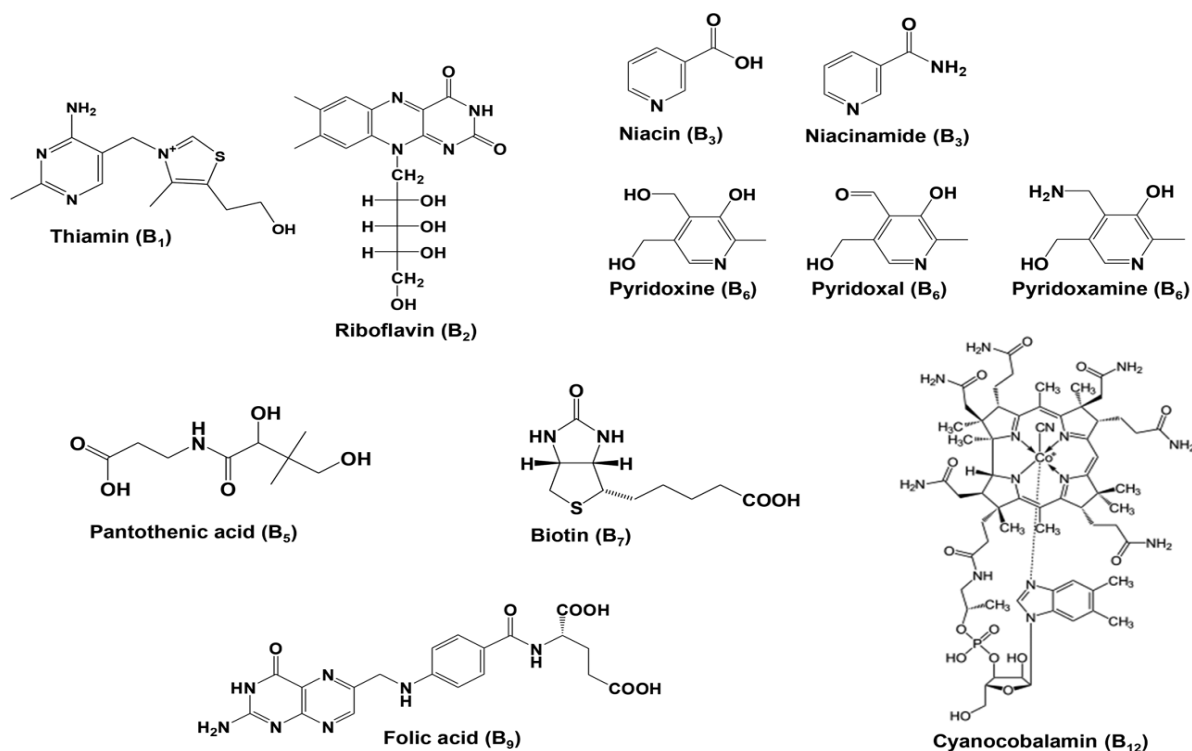
περιεκτικότητας σε βιταμίνες. Η περιεκτικότητα σε βιταμίνη A, E και β-καροτένιο προσδιορίστηκε με τη μέθοδο υψηλής απόδοσης υγροχρωματογραφίας με ανίχνευση με διάταξη διόδων (HPLC-DAD) και η περιεκτικότητα σε βιταμίνη C ήταν προσδιορίστηκε με αυτόματη ποτενσιομετρική τιτλοδότηση. Από τα δείγματα που αναλύθηκαν, το 71% και το 50% είχαν χαμηλότερη περιεκτικότητα σε βιταμίνη A και E, αντίστοιχα, από τις δηλωθείσες τιμές. Αντίθετα, το 28% των αναλυθέντων δείγματα είχαν περιεκτικότητα σε βιταμίνη E μεγαλύτερη από τη δηλωθείσα τιμή. Η περιεκτικότητα σε βιταμίνη C του 67% των δειγμάτων ήταν σύμφωνη με τη δηλωθείσα τιμή. Ορισμένα συμπληρώματα που αναλύθηκαν είχαν περιεκτικότητα σε βιταμίνες που κυμαίνονταν από "δεν ανιχνεύθηκε" έως 81% υψηλότερη από την αναγραφόμενη στην ετικέτα.

Πίνακας 6. Διαλυτότητα και σταθερότητα βιταμινών σε διάφορους διαλύτες (Scientific, T. F.2017)..

Water-Soluble Vitamins	Solubility	Stability	Fat-Soluble Vitamins	Solubility	Stability
Thiamine (vitamin B ₁)	Soluble in water; slightly soluble in ethanol; insoluble in ether and benzene.	Stable in acidic solution, unstable in light or when heated.	Retinol (vitamin A)	Soluble in ethanol, methanol, chloroform, ethyl-ether, and oil; insoluble in water and glycerol.	Easy oxidation and moisture absorption in the air; easy metamorphism in light; stable in oil.
Riboflavin (vitamin B ₂)	Soluble in basic aqueous solution; slightly soluble in water and ethanol; insoluble in chloroform and ether.	Unstable in light, and heating; slightly unstable in basic solution.	Retinol acetate (vitamin A acetate)/ retinol palmitate (vitamin A palmitate)	Soluble in chloroform, ethyl ether, cyclohexane, and petroleum ether; slightly soluble in ethanol; insoluble in water.	Easily oxidized in the air; metamorphism in light.
Nicotinamide (vitamin B ₃)	Soluble in water, ethanol, and glycerol.	Stable in acidic and basic solutions; stable when exposed to air.	β-Carotene	Soluble in chloroform and benzene; insoluble in water, glycerin, propylene glycol, acid, and alkaline solutions, ethanol, acetone, and ether.	Unstable when exposed to air and light.
Nicotinic acid (vitamin B ₃)	Soluble in water.	Stable in acidic and basic solutions; stable when exposed to air.	Ergocalciferol (vitamin D ₂)	Soluble in alcohol, ether, and chloroform; insoluble in water.	Unstable when exposed to air, light, heating, inorganic acids, and aldehydes.
Pantothenic acid (vitamin B ₅)	Soluble in water, ethanol, alkali carbonate hydroxide solution and alkali solution; insoluble in ether.	Unstable in acidic and basic solutions; unstable when heated; calcium salt is stable.	Cholecalciferol (vitamin D ₃)	Soluble in alcohol, ether, acetone, chloroform, and vegetable oil; insoluble in water.	Normally, vitamin D ₃ is more stable than vitamin D ₂ . Stable stored in a vacuum brown ampoule at 4 °C.
Pyridoxine/pyridoxal hydrochloride (vitamin B ₆)	Soluble in water, ethanol, methanol, and acetone; insoluble in ether and chloroform.	Stable in acid solution; unstable in alkali solution.	Tocopherol (vitamin E)/tocopherol acetate (vitamin E acetate)	Soluble in alcohol, ether, acetone, chloroform, and oil; insoluble in water.	Stable in alkali solution and upon heating; slight oxidation in the air; unstable in UV.
Folic acid (vitamin B ₉)	Soluble in alkali solution; slightly soluble in methanol; insoluble in water and ethanol.	Stable when exposed to air; unstable when exposed to light.	Phylloquinone (vitamin K ₁)	Soluble in ether, acetone, and chloroform; slightly soluble in oil and methanol; insoluble in water.	Unstable when exposed to light, acid, oxidizers, and halogen.
Ascorbic acid (vitamin C)	Soluble in water; slightly soluble in ethanol; insoluble in ether.	Unstable when exposed to air.			
Cyanocobalamin (vitamin B ₁₂)	Soluble in water and ethanol; insoluble in ether, acetone, and chloroform.	Unstable in alkali and strong acid solutions.			

Οι Chen & Weine (2006) ασχολήθηκαν με τη βελτιστοποίηση των χρωματογραφικών και ανιχνευτικών συνθηκών για τον ταυτόχρονο προσδιορισμό των υδατοδιαλυτών βιταμινών σε πολυβιταμινούχα συμπληρώματα διατροφής σε ένα ενιαίο χρωματογράφημα. Η προσέγγιση έγινε με χρήση υγρής χρωματογραφίας με ανιχνευτή PDA και/ή φασματομετρία μάζας για τον ποσοτικό προσδιορισμό επτά βιταμινών του B complex [θειαμίνη (B1), ριβοφλαβίνη (B2), νικοτιναμίδιο (B3), πυριδοξίνη (B6), πυριδοξίνη, βιοτίνη, παντοθενικό οξύ και φολικό οξύ] σε πολυβιταμινούχα/πολύ-μεταλλικά προϊόντα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ανιχνευτές MS, αν και πιο ακριβοί και δύσκολοι στη συντήρηση και λειτουργία από τους UV ή/και DAD, προσφέρουν καλύτερη ευαισθησία, εκλεκτικότητα και, σε ορισμένες περιπτώσεις, ευρύτερο δυναμικό εύρος για τη μέτρηση των βιταμινών B. Το πιο σημαντικό είναι ότι, μπορούν να μετρήσουν βιταμίνες που δεν περιέχουν υπεριώδη χρωμοφόρα, όπως το παντοθενικό οξύ και οι βιοτίνη, ιδιότητα που καθιστά αυτές τις δύο βιταμίνες είναι αδύνατο να ποσοτικοποιηθούν με υπεριώδη ακτινοβολία σε σύνθετη μήτρα.

Οι Sim et al (2016) περιγράφει μια πρακτική προσέγγιση με τη χρήση ανιχνευτή διόδων-συστοιχίας LC-(DAD) και MS για την ποσοτικοποίηση των βιταμινών της ομάδας B (θειαμίνη, ριβοφλαβίνη, νικοτιναμίδιο, παντοθενικό οξύ, πυριδοξίνη, βιοτίνη, φολικό οξύ και κυανοκοβαλαμίνη) σε πολυβιταμινούχα συμπληρώματα. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να η βελτιστοποίηση της εκχύλισης και της χρωματογραφικών συνθηκών χωρίς την εφαρμογή εσωτερικών προτύπων για τον προσδιορισμό των βιταμινών της ομάδας B σε πολυβιταμινούχα σκευάσματα. Οι βελτιστοποιημένες μέθοδοι έδειξαν καλές τιμές r , με τιμές RSD χαμηλότερες από 2,44 και 3,09% για τις περισσότερες των βιταμινών της ομάδας B (εκτός από την κυανοκοβαλαμίνη) με τη χρήση LC-DAD και LC-MS, αντίστοιχα. Οι μέθοδοι αποδείχθηκαν επίσης αναπαραγώγιμες, με τιμές RSD 0,96% και 2,48% με LC-DAD και LC-MS, αντίστοιχα. Επιπλέον, οι αναπτυχθείσες αναλυτικές μέθοδοι για τις βιταμίνες της ομάδας B επικυρώθηκαν με τη χρήση πιστοποιημένων υλικών αναφοράς και εφαρμόστηκαν σε εμπορικά διαθέσιμα δισκία βιταμινών.



Σχήμα 26. Βιταμίνες της ομάδας Β

Οι επικυρωμένες μέθοδοι LC-DAD και LC-MS εφαρμόστηκαν για την ανάλυση των βιταμινών της ομάδας Β σε εμπορικά διαθέσιμα πολυβιταμινούχα συμπληρώματα. Τρεις διαφορετικές μάρκες εμπορικών προϊόντων (μάρκες πολυβιταμινών 1-3) αγοράστηκαν από καταστήματα λιανικής πώλησης. Το μέγεθος του δείγματος (ποσότητα δείγματος και διαλύτης εκχύλισης) κάθε εμπορικού προϊόντος ποικίλλει ανάλογα με το επίπεδο των αναλυτών-στόχων. Ο πίνακας 7 συνοψίζει τα αποτελέσματα των μετρήσεων με τις επικυρωμένες μεθόδους LC-DAD και LC-MS για τις επιλεγμένες βιταμίνες της ομάδας Β. Οι μέθοδοι που αναπτύχθηκαν ήταν σε θέση να προσδιορίσουν τις περιεκτικότητες της θειαμίνης, της πυριδοξίνης, του νικοτιναμιδίου ή/και του νικοτινικού οξέος, της ριβοφλαβίνης, του φολικού οξέος, της κυανοκοβαλαμίνης, της βιοτίνης και του παντοθενικού οξέος. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα αποτελέσματα από LC-DAD και LC-MS συμφωνούσαν εντός των τυπικών αποκλίσεων τους, παρόλο που τα δείγματα μπορεί να είχαν ζητήματα ομοιογένειας- ωστόσο, διαπιστώθηκαν αποκλίσεις στα αποτελέσματα των μετρήσεων από LC-DAD και LC-MS για το νικοτινικό οξύ στο πολυβιταμινούχο σκεύασμα 3, τη ριβοφλαβίνη στα σκεύασμα 1 και 3 και το φολικό οξύ στα σκεύασμα 2 και 3.

Πίνακας 7. Αποτελέσματα ανάλυσης βιταμινών της ομάδας Β από εμπορικά σκευάσματα με μέθοδο HPLC–DAD και LC-MS

Compound	Multivitamin brand 1			Multivitamin brand 2			Multivitamin brand 3		
	Declared value	LC–DAD ^a	LC-MS ^a	Declared value	LC–DAD	LC-MS	Declared value	LC–DAD	LC-MS
Thiamine, g/kg ^b	1.29	1.27 ± 0.02	1.29 ± 0.02	20.57	17.54 ± 0.38	18.09 ± 1.60	7.77	10.31 ± 0.23	10.12 ± 1.26
Pyridoxine, g/kg ^b	1.83	1.7 ± 0.07	1.78 ± 0.06	20.57	20.20 ± 0.34	21.63 ± 0.79	9.71	10.04 ± 0.30	10.00 ± 0.48
Nicotinamide, g/kg	13.71	14.51 ± 0.09	14.4 ± 0.02	20.57	13.48 ± 0.29	13.76 ± 0.42	NA ^c	ND ^d	ND
Nicotinic acid, g/kg	NA	ND	ND		7.77 ± 0.45	8.60 ± 0.45	9.71	7.63 ± 0.09	8.75 ± 0.17
Riboflavin, g/kg	1.22	1.27 ± 0.06	1.02 ± 0.08	20.57	20.23 ± 0.78	18.88 ± 0.92	6.47	9.97 ± 0.29	8.76 ± 0.32
Folic acid, mg/kg	152.32	136.09 ± 0.24	134.01 ± 1.81	102.83	98.33 ± 5.76	113.77 ± 7.21	129.45	149.79 ± 5.99	171.14 ± 6.52
Cyanocobalamin, mg/kg	0.76	ND	ND	15.42	25.63 ± 3.53	27.07 ± 1.7	9.71	10.31 ± 3.33	13.43 ± 5.03
Biotin, mg/kg	114.24	NA	132.99 ± 6.51	20.57	NA	19.93 ± 0.72	80.91	NA	82.15 ± 0.49
Pantothenic acid, g/kg	4.95	NA	5.43 ± 0.11	20.57	NA	23.29 ± 0.15	9.71	NA	10.18 ± 0.04

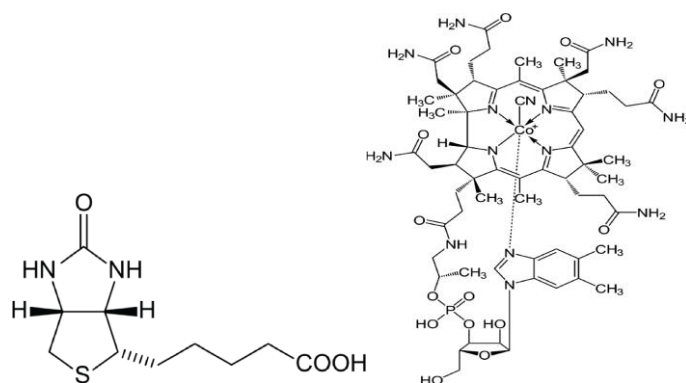
^a Data are expressed as average ± SD.

^b Results are expressed as free form of thiamin or pyridoxine in the multivitamin products.

^c NA = Not available.

^d ND = Not detectable.

Σε άλλη εργασία οι Nshime et al (2018) ανέπτυξαν και επικύρωσαν μια μέθοδο LC για τον ταυτόχρονο ποσοτικό προσδιορισμό της βιταμίνης B12 και της βιοτίνης. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιεί έναν αναλυτή μάζας με απλό τετράπολο για την ανίχνευση της βιοτίνης και της βιταμίνης B12 στα m/z 245,10 και m/z 678,29, αντίστοιχα. Ο αναλυτής μάζας επιτρέπει χαμηλά όρια ποσοτικού προσδιορισμού (βιοτίνη: 1 ng/mL, βιταμίνη B12: 4 ng/mL). Τα αποτελέσματα ακρίβειας έδειξαν ότι οι διαδοχικές εγχύσεις δείγματος είναι επαναλήψιμες χωρίς τη χρήση εσωτερικού προτύπου (RSD < 5%). Με ένα και μόνο αναλυτή (n = 5: RSD < 3%), εντός του εργαστηρίου (n = 10: RSD < 8%), πολλαπλών εργαστηρίων (n = 20: RSD < 13%). Τα αποτελέσματα ακρίβειας ήταν επίσης πολύ καλύτερα από εκείνα που αναφέρθηκαν από τις παραδοσιακές μικροβιολογικές μεθόδους ανάλυσης. Η γραμμικότητα της μεθόδου ήταν μεταξύ 92,00 ng/mL και 9200 ng/mL (R² 0.9916) για τη βιοτίνη και μεταξύ 4,846 ng/mL και 484,6 ng/mL (R² 0,9999) για τη βιταμίνη B12. Η μέθοδος είναι ακριβής μεταξύ 20 ng/mL και 60 ng/mL για την βιταμίνη B12 και μεταξύ 400 ng/mL και 1200 ng/mL για τη βιοτίνη.



Σχήμα 27. Βιταμίνες B12 και βιοτίνη

Σε συνέχεια των αναλύσεων με φασματογράφους μάζας οι Nelson et al (2016) εξέτασαν δύο διαφορετικές μεθόδους (με θετικό και αρνητικό ιοντισμό) υγρής χρωματογραφίας/φασματομετρίας μάζας (LC/MS/MS) για τον ποσοτικό προσδιορισμό του φολικού οξέος (FA) σε δισκία πολυβιταμινών/πολλαπλών στοιχείων. Οι μέθοδοι αυτές έδειξαν σαφείς βελτιώσεις όσον αφορά την ταχύτητα και την εκλεκτικότητα σε σχέση με τις περισσότερες υπάρχουσες μικροβιολογικές και χρωματογραφικές μεθόδους για τον προσδιορισμό του φολικού οξέος στα συμπληρώματα διατροφής. Οι μέθοδοι LC/MS/MS παρουσιάζουν συγκρίσιμα γραμμικά δυναμικά εύρη (≥ 3 τάξεις μεγέθους), όρια ανίχνευσης (0,02 ng στη στήλη) και όρια ποσοτικού προσδιορισμού (0,06 ng στη στήλη) για το FA. Οι δύο μέθοδοι που χρησιμοποιούν διαφορετική εκχύλιση και διαφορετικό τρόπο ανίχνευσης στο MS αναπτύχθηκαν για να καταστεί δυνατή και η διασταυρούμενη επικύρωση των μεθόδων.

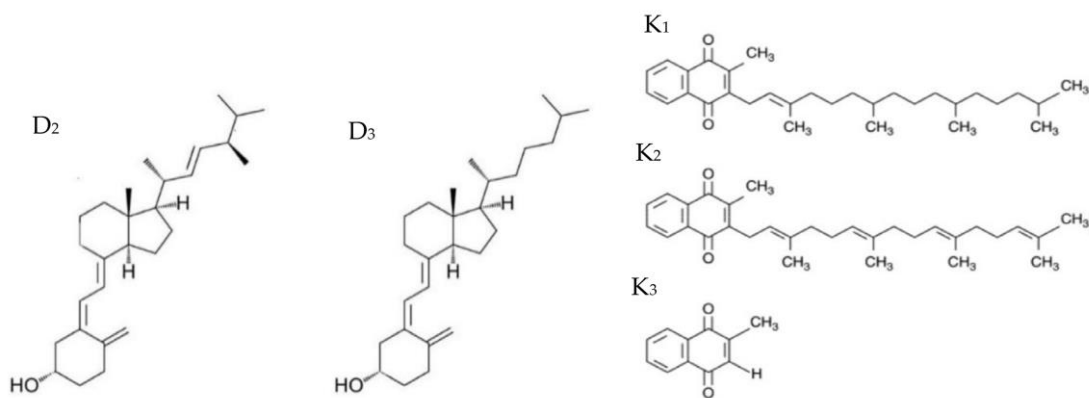
Η ακρίβεια και η πιστότητα κάθε διαδικασίας μέτρησης αξιολογήθηκαν με την εφαρμογή κάθε μεθόδου στον ποσοτικό προσδιορισμό του FA σε ένα πρότυπο υλικό αναφοράς NIST (NIST SRM 3280 πολυβιταμινούχα/πολυστοιχειακά δισκία). Η ακρίβεια μέτρησης του FA και για τις δύο μεθόδους ήταν $\geq 95\%$ (με βάση την εκτίμηση του κατασκευαστή για το επίπεδο FA στο υλικό αναφοράς) με αντίστοιχες τιμές ακρίβειας μέτρησης (% RSD) περίπου 1%.

Οι Mateeva et al (2023) επικεντρώνονται στη διερεύνηση και τον ποσοτικό προσδιορισμό επτά εμπορικά διαθέσιμων σε στη βουλγαρική αγορά συμπληρωμάτων διατροφής, που περιέχουν πολυβιταμινούχα μείγματα υδατοδιαλυτών και λιποδιαλυτών βιταμινών. Τα συμπληρώματα αυτά περιείχαν θειαμίνη (B1), ριβοφλαβίνη (B2), νιασίνη (B3), παντοθενικό οξύ (B5), πυριδοξίνη (B6), βιοτίνη (B7), φολικό οξύ (B9) και κυανοκοβαλαμίνη (B12), Α και Ε. Οι ανάλυση έγινε με RP-HPLC/DAD με χρήση στήλης τύπου C18 (Merck Millipore, Γερμανία) 5 μm 25 \times 0,46 cm, που κλιματίζεται στους 25

°C σε φούρνο. Χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικά συστήματα έκλουσης, ένα βαθμιδωτό για τις υδατοδιαλυτές και ισοκρατικό για τις λιποδιαλυτές. Το μήκος κύματος ανάλυσης στον ανιχνευτή συστοιχίας διόδων, ρυθμίστηκε στα 270 nm για τις υδατοδιαλυτές βιταμίνες, εκτός από τη βιταμίνη B5, όπου εφαρμόστηκε στα 210 nm ως μήκος κύματος ανάλυσης. Οι λιποδιαλυτές βιταμίνες ανιχνεύθηκαν στα 325 nm και στα 265 nm για τη βιταμίνη A και βιταμίνη E, αντίστοιχα.

Οι Abe-Matsumoto et al (2020) συνέκριναν μια μέθοδο ιωδομετρικής τιτλοδότησης και μια χρωματογραφική HPLC-RP με ανιχνευτή UV/Vis στα 254nm για τον προσδιορισμό της βιταμίνης C σε συμπληρώματα βιταμινών και ανόργανων συστατικών. Οι μέθοδοι επικυρώθηκαν από την άποψη της γραμμικότητας, των ορίων ανίχνευσης (LOD), των ορίων ποσοτικού προσδιορισμού (LOQ), της ακρίβειας και της ανάκτησης με τη χρήση προτύπων βιταμινών και ενός υλικού αναφοράς SRM 3280 (δισκία πολυβιταμινών/πολυμεταλλικών δισκίων) που ελήφθησαν από το Εθνικό Ινστιτούτο Προτύπων και Τεχνολογίας (NIST). Η ακρίβεια, εκφρασμένη ως RSD, ήταν χαμηλότερη από 5% και για τις δύο μεθόδους. Το LOD ήταν 3,6 µg/mL για την HPLC και 1,0 mg για την τιτλοδότηση, ενώ το LOQ ήταν 12,0 µg/mL και 3,0 mg για την HPLC και την τιτλοδότηση, αντίστοιχα. Σε δείγματα που περιέχουν άλλες υδατοδιαλυτές βιταμίνες εκτός από τη βιταμίνη C, όπως τα πολυβιταμινούχα συμπληρώματα, συνιστάται η μέθοδος HPLC, επειδή υπάρχει η δυνατότητα ταυτόχρονης ανάλυσης άλλων υδατοδιαλυτών βιταμινών. Σε δείγματα που περιέχουν μόνο βιταμίνη C, η ποτενσιομετρική τιτλοδότηση μπορεί να είναι πιο συμφέρουσα. Ενώ η HPLC ήταν πιο ευαίσθητη, η τιτλομετρική μέθοδος ήταν ταχύτερη και κατανάλωνε λιγότερο αντιδραστήριο. Το κύριο πλεονέκτημα της μεθόδου τιτλοδότησης είναι η απλότητά της, καθώς απαιτεί μόνο έναν εξοπλισμό και φθηνές χημικές ουσίες.

Στην επόμενη μελέτη επιχειρήθηκε η ανάπτυξη βέλτιστων συνθηκών για τον ποιοτικό και ποσοτικό προσδιορισμό των βιταμινών D2, D3 και K2 σε συμπληρώματα διατροφής που διατίθενται σε διάφορες μορφές, χρησιμοποιώντας χρωματογραφία λεπτής στιβάδας με πυκνομετρική ανίχνευση (Starek et al 2023).



Σχήμα 28. Δομή βιταμινών D₂, D₃, K₁, K₂ και K₃

Έξι διαφορετικά συμπληρώματα διατροφής και δύο συνθετικά φάρμακα σε εμπορική μορφή κάψουλας εκχυλίστηκαν και αναλύθηκαν με μέθοδο UHPLC/DAD στα 265nm για τον ταυτόχρονο προσδιορισμό της βιταμίνης D₃ (καλσιτριόλη-CT και χοληκαλσιφερόλη-CHL) και K₂ (μενακινόνη-4-MK-4 και μενακινόνη-7-MK-7). Τα όρια ανίχνευσης και τα όρια ποσοτικού προσδιορισμού για τις θρεπτικές ενώσεις-στόχους κυμαίνονταν μεταξύ 0,04-0,05 μg/ml, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα επικύρωσης έδειξαν ότι η μέθοδος είχε λογική γραμμικότητα ($R^2 \geq 0,9990$), καλή ανάκτηση (>82%), ικανοποιητική ακρίβεια εντός της ημέρας ($\leq 1,9\%$) και ακρίβεια μεταξύ των ημερών ($\leq 3,5\%$), καθώς και υψηλή εκλεκτικότητα και ειδικότητα (Becze et al 2021).

Όπως μπορούμε εύκολα να παρατηρήσουμε η φασματοσκοπία UV παίζει εξέχοντα ρόλο στην ανάλυση βιταμινών σε διάφορα συμπληρώματα διατροφής. Τα φάσματα UV των υδατοδιαλυτών και λιποδιαλυτών βιταμινών ποικίλλουν σημαντικά λόγω των πολλαπλών δομών τους και επομένως απαιτείται ανίχνευση πολλαπλών μηκών κύματος για την επίτευξη της καλύτερης ευαισθησίας. Συνήθως, η μέγιστη απορρόφηση είναι η καλύτερη επιλογή, αλλά το μήκος κύματος επιλογής τελικά μπορεί να διαφέρει, διότι σε ορισμένα μήκη κύματος οι προσμίξεις ενδέχεται να παρεμποδίζουν την ανίχνευση του αναλύτη. Για παράδειγμα, όπως φαίνεται στο σχήμα 3, οι προσμίξεις μπορεί να παρεμποδίσουν στην ανίχνευση της βιταμίνης B₆ (κορυφή 1) στα 210 nm. Παρόλο που έχει μεγαλύτερη απορρόφηση στα 210 nm, η βιταμίνη B₆ ανιχνεύεται καλύτερα στα 280 nm όπου οι παρεμβολές είναι εξαλείφονται. Ένα άλλο παράδειγμα είναι η ανίχνευση της βιταμίνης C. Η μέγιστη απορρόφησή της είναι περίπου στα 245 nm, ωστόσο, μια μεγάλη ποσότητα βιταμίνης C προστίθεται συνήθως σε ορισμένα τρόφιμα ή αθλητικά συμπληρώματα (π.χ. αθλητικά ποτά), το οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα η συγκέντρωση να βρίσκεται εκτός του γραμμικού εύρους της βαθμονόμησης. Επομένως, η ανίχνευση σε άλλα μήκη κύματος (π.χ. 254 ή 265 nm) μπορεί να φανεί χρήσιμη ώστε να τοποθετήσει τη

συγκέντρωσή της σε μια γραμμική περιοχή βαθμονόμησης. Ο πίνακας 8 απαριθμεί ορισμένα αναφερόμενα μήκη κύματος ανίχνευσης για υδατοδιαλυτές και λιποδιαλυτές βιταμίνες και τα μήκη κύματος ανίχνευσης που χρησιμοποιήθηκαν σε αναλύσεις τους.

Πίνακας 8. Μήκη κύματος ανίχνευσης Βιταμινών σε διάφορες αναλύσεις (Scientific, T. F. 2017).

Thiamine (vitamin B ₁)	248, 254	270	Retinol (vitamin A)	313, 325, 328, 340	325
Riboflavin (vitamin B ₂)	254, 268, 270	270	Retinol acetate (vitamin A acetate)	325	325
Nicotinamide (vitamin B ₃)	254	260	Retinol palmitate (vitamin A palmitate)	325	325
Nicotinic acid (vitamin B ₃)	254	270	β-Carotene	410, 436, 450, 453, 458, 470	450
Pantothenic acid (vitamin B ₅)	197, 210, 220	210	Ergocalciferol (vitamin D ₂)	254, 265, 280, 301	265
Pyridoxal/pyridoxine hydrochloride (vitamin B ₆)	210, 280	290	Cholecalciferol (vitamin D ₃)	254, 265, 280, 301	265
Folic acid (vitamin B ₉)	254, 258, 290, 345, 350	280	Tocopherol (vitamin E)	265, 280, 300	265
Ascorbic acid (vitamin C)	225, 245, 254, 260, 265	270	Tocopherol acetate (vitamin E acetate)	284, 290	265
Cyanocobalamine (vitamin B ₁₂)	254	360	Phylloquinone (vitamin K ₁)	247, 254, 270, 277	265
			Lutein	450	450
			Lycopene	450	450

3.9 Ανάλυση ιχνοστοιχείων

Η Magdalena Krawczyk (2014) στην εργασία της ανέλυσε τρία διαφορετικά πολυβιταμινούχα συμπληρώματα διατροφής που διατίθενται στο εμπόριο με τη μέθοδο της φασματομετρίας υψηλής ανάλυσης με ατομική απορρόφηση με φούρνο γραφίτη (HR-CSGFAAS). Οι συγκεντρώσεις των στοιχείων Cr, Cu, Fe, Mn και Se προσδιορίστηκαν και συγκρίθηκαν με τις αναγραφόμενες από τον κατασκευαστή. Η ανάκτηση της μεθόδου εξετάστηκε με εμβολιασμό με 10 µg As, Fe, Pb και Se, 5 µg Cd, Cr, Cu και 50 µg Mn. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα οι ανακτήσεις για εμβολιασμένα δείγματα κυμαίνονταν μεταξύ 90-96%. Η ασφάλεια των πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων διατροφής εξαρτάται από διάφορους παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της διαδικασίας παρασκευής και της καθαρότητας και προέλευσης των συστατικών για αυτό στη συνέχεια η έρευνα επικεντρώθηκε στον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων διαφόρων τοξικών στοιχείων (As, Cd και Pb). Τα όρια ανίχνευσης (LOD) βρέθηκαν ως εξής: Cu (0,005 µg g⁻¹) και Mn (0,002 µg g⁻¹) Cd (0,002 µg g⁻¹), Cr (0,004 µg g⁻¹), Fe (0,01 µg g⁻¹) και, Pb (0,007 µg g⁻¹) Se (0,060 µg g⁻¹) και As (0,080 µg g⁻¹). Το όριο ανίχνευσης (LOD) υπολογίζεται χρησιμοποιώντας το 3σ κριτήριο με τη χρήση βελτιστοποιημένων συνθηκών λειτουργίας που αξιολογήθηκαν.

Σε μια άλλη συγκριτική μελέτη οι Korfali et al (2013) ανέλυσαν τα μέταλλα και ιχνοστοιχεία σε 33 δείγματα εισαγόμενων συμπληρωμάτων διατροφής που

καταναλώνονται σε μεγάλο βαθμό από το Λιβανέζικο πληθυσμό, με τη χρήση 3 διαφορετικών τεχνικών. Τα χαρακτηριστικά των σκευασμάτων παρατίθενται στον πίνακα 9. Ορισμένα δείγματα είχαν επίπεδα μετάλλων πάνω από τα μέγιστα επιτρεπτά επίπεδα (Fe: 24%, Zn: 33%, Mn: 27%, Se:15%, Mo: 12% των δειγμάτων), αλλά δεν αποτελούσαν κίνδυνο για την υγεία επειδή ήταν κάτω από την επιτρεπόμενη ημερήσια έκθεση και τη συνιστώμενη ημερήσια δόση, εκτός από τον Fe στο 6% των δειγμάτων. Από την άλλη πλευρά, το 34% των δειγμάτων είχαν επίπεδα Cu πάνω από το επιτρεπόμενο όριο, όπου το 18% από αυτά ήταν πάνω από την επιτρεπόμενη ημερήσια έκθεση και τη συνιστώμενη ημερήσια δόση. Αντίθετα, όλα τα δείγματα είχαν συγκεντρώσεις Cr, Hg και Pb κάτω από τα επιτρεπτά όρια και της ημερήσιας έκθεσης. Ενώ, το 30% των δειγμάτων που αναλύθηκαν είχαν επίπεδα Cd πάνω από τα επιτρεπτά όρια και φάνηκε να συσχετίζονται στατιστικά με τα βασικά μέταλλα Ca και Zn. Ομοίως, το 62% των δειγμάτων είχε επίπεδα As πάνω από τα επιτρεπτά τα οποία συσχετίστηκαν με τα επίπεδα Fe και Mn. Οι συγκεντρώσεις 6 μετάλλων (Ca, Cu, Fe, Mn, Se, Zn) στα παρασκευασμένα δείγματα προσδιορίστηκαν με τη χρήση φορητού XRF. Οι συγκεντρώσεις των Cd, Cr, Mo και Pb, στα παρασκευασμένα και χωνευμένα δείγματα προσδιορίστηκαν με τη χρήση AAS-Φούρνου γραφίτη και διόρθωση υποβάθρου με λυχνία δευτερίου. Τα όρια ανίχνευσης οργάνων ήταν Cd: 2 µg/L, Cr: 4 µg/L, Pb: 3 µg/L και Mo: 30 µg/L. Οι συγκεντρώσεις As και Hg προσδιορίστηκαν με ICP-MS. Τα όρια ανίχνευσης για το όργανο ICP-MS ήταν 50 ppt για τον Hg και 25 ppt για το As.

Πίνακας 9. Κύρια συστατικά διαφόρων συμπληρωμάτων διατροφής

Sample ID	Origin	Therapeutic indication	Main ingredients
Vitamins			
V1	Italy	healthy shiny hair	Niacin,Folic Acid, Vitamin B-12, Silica,
V2	USA	Improve microcirculation	Vitamin C, E, Creatine, Ginseng cert
V3	Belgium	physical and mental fatigue	Vitamin A, B6, B12, C, Ca, P, Zn, Cr
Vitamins and Minerals			
VM1	UK	suitable for diabetics	Vitamin A,B1,B6, Folic acid, Fe, Zn, Mn, Se, Cu
VM2	USA	essential nutrients and anti-oxidants	Vitamin D, Ca
VM3	Denmark	Multivitamins and minerals for children	Vitamin A, B1,B12,D,E,Cu,Fe, Mn, Mo, Se, Zn,
VM4	Italy	13 vitamins and 13 minerals	Vitamin A, B1,B5, B6,B12,C,D,E, PP, Ca, Fe, Cr, Cu, Fe, K, Mn, Mo, Se, Zn
VM5	USA	bones and teeth, prevent osteoporosis	Vitamin D3, Ca, magnesium silicate, mineral oil
VM6	UK	Multivitamins and minerals for adults 50	Multi-Vitamins,Ca, Cu, Fe,K, Ginkgo Biloba
VM7	USA	Energizer multivitamin	Multi-Vitamins, Ca, Cu, Fe,Mo, B, K., Ginseng, Ginkgo Biloba, Green Tea, Spinach,
VM8	Switzerland	antioxidant effect, vitamin and mineral for vision and the eye	Beta-carotene, Vitamin B2, C, E, Cu, Se,Zn, Lutein
VM9	USA	supports heart health	Multi-Vitamins,Ca, Cu, Fe,Mo, B, K,P, V,Se,Ti,
VM10	UK	Mineral and Vitamins for pregnant women	Multi-Vitamins, Betacarotene, Cu,Fe, Zn

VM11	USA	Vitamin, mineral, herb formula for women	Multi-Vitamins, Ca, Cu, Fe, B, K,P, Se
VM12	USA	Vitamin, mineral, herb formula for men	Multi-Vitamins Ca, Cu, K, Mn, Se, Zn
VM13	USA	Vitamins and mineral formula for pregnant and lactating women	Vitamin A,B1, B2,B6,B12,C,D,Folic acid, Ca, Mg, Zn,
Minerals			
M1	USA	Calcium and Magnesium supplement	Ca- from calcium carbonate and oyster shells
M2	USA	bones and help prevent osteoporosis	Ca, Mg, Zn, eggshells and mineral oil
M3	USA	Calcium supplement	Ca, Mg, Cu, Mn
M4	Italy	Food supplement with fossil coral	Ca, Mg, Fossil coral powder
M5	UK	Helps maintain energy levels	Ca, Mg, Zn
M6	USA	Promotes sleep, and calm mental and stress	Ca, Mg, Valerian
M7	USA	Milk and dairy digestant	Lactase Enzyme, Soybean Oil
Herbs			
H1	USA	Memory Disorder	Ginkgo Biloba (dried Leaf and powder)
H2	USA	Digestive function	Pancreatin, Protease (Papain), Papaya Fruit Powder
H3	UK	Immune system	Stearic acid, beta-carotene selenium yeast
H4	USA	Immune function	Vegetable Stearic acid, and magnesium stearate,
H5	Italy	Urinary ducts	Proanthocyanidin, bearberry and ortosiphon leaves
H6	Italy	Light and moderate state of depression	L-Tryptophan, Vitamin PP, L-Tyrosine, L-Phenylalanine, Vitamin B6
H7	USA	Support joint lubrication,	Hydrolyzed chicken sternal cartilage, Hyaluronic acid
H8	Italy	metabolic process	Ginkgo Biloba leaves
H9	USA	Memory Disorder	Ginkgo Biloba dried leaf and extract
H10	Canada	Aids in digestion	Amylase, bromelain, papain, papaya

Σε άλλη εργασία των Tyburska & Jankowski (2013) η μικρο-εκχύλιση στερεάς φάσης (HG-SPME) του χημικά παραγόμενου υδριδίου του Se από αλκαλικό διάλυμα ακολουθούμενη από θερμική εκρόφηση (TD) συνδεδεμένη απευθείας με πηγή πλάσματος μικροκυμάτων (MWP) εξετάστηκε για τον φασματομετρικό προσδιορισμό οπτικής εκπομπής (OES) του Se. Εναλλακτικά, συνεχής παραγωγή υδριδίων (HG) από αλκαλικό μέσο και επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα (ICP) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό Se με OES. Η εναλλακτική αυτή, τεχνική δειγματοληψίας διερευνήθηκε για να αποφευχθούν προβλήματα που σχετίζονται με τη συμβατική νεφελοποίηση. Ωστόσο, η χρήση δειγματοληψίας αλκαλικού διαλύματος για προσδιορισμό Se με την τεχνική HG προσφέρει επίσης τη δυνατότητα εξάλειψης των παρεμβολών από υψηλές συγκεντρώσεις από μέταλλα μετάπτωσης. Με τη διαδικασία που αναπτύχθηκε, ο προσδιορισμός του Se στα συμπληρώματα διατροφής σε επίπεδο δεκάδων $\mu\text{g g}^{-1}$ και με ακρίβεια 3-6% μπορούσε να πραγματοποιηθεί ακόμη και παρουσία 1000πλής περίσσειας Fe και Cu. Επιπλέον, προσδιορίστηκε Se στο υλικό NIST 8418 (γλουτένη σιταριού) με πιστοποιημένη συγκέντρωση Se $2,58 \pm 0,19 \mu\text{g g}^{-1}$, και μια τιμή $2,45 \pm 0,25 \mu\text{g g}^{-1}$ βρέθηκε με τη χρήση HG-HSSPME-MWP-OES. Τα LOD ($1,1 \text{ ng mL}^{-1}$ και $3,2 \text{ ng mL}^{-1}$)

προσδιορίστηκαν στα 196,02 nm χρησιμοποιώντας HG-ICP-OES και HG-HSSPME-MWP-OES αντίστοιχα. Η πιστότητα εκφρασμένη σε τυπική απόκλιση (RSD) του μέσου όρου πέντε επαναλαμβανόμενων μετρήσεων του αναλύτη βρέθηκε για HG-ICP-OES και HG-HS-SPME-MWP-OES 0,7 και 4%, αντίστοιχα. Η σύζευξη αλκαλικού HSSPME-MWP-OES έχει επιβεβαιωθεί ότι αποτελεί κατάλληλη μέθοδο για τον προσδιορισμό του Se σε συμπληρώματα διατροφής. Η μικρο-εκχύλιση στερεάς φάσης (HS-SPME) του χημικά παραγόμενου υδριδίου του Se από αλκαλικό διάλυμα υδριδίου Se, εμφανίζεται ως μια βολική και αποτελεσματική τεχνική για το διαχωρισμό του Se από τη σύνθετη μήτρα, ειδικά από Fe και Cu, που υπάρχουν σε τέτοια δείγματα. Το χαμηλού κόστους μικροσκοπικό σύστημα MWP-OES παρουσιάζει επαρκή ακρίβεια για χρήση στην καθημερινή πρακτική.

Συγκεντρώσεις 71 στοιχείων σε 138 συμπληρώματα, τα οποία κατηγοριοποιούνται σε συνθετικά προϊόντα και τρεις ομάδες προϊόντων με φυσικά συστατικά μελετήθηκαν με τη μέθοδο ICP-MS (Augustson et al 2021). Οι συγκεντρώσεις μετατράπηκαν σε μέσες ημερήσιες δόσεις (ΜΗΔ) και συγκρίθηκαν με τις ανεκτές ημερήσιες προσλήψεις (ΑΗΠ). Τα κύρια ευρήματά ήταν τα εξής: 1) Τα περισσότερα στοιχεία εμφανίζουν υψηλή μεταβλητότητα στις συγκεντρώσεις στα συμπληρώματα διατροφής- περισσότερο από ό,τι στα κανονικά τρόφιμα-2) Για δέκα από τα στοιχεία που αναλύθηκαν ορισμένα προϊόντα παρουσίαζαν ΜΗΔ > 50% της ΑΗΠ. Τα μισά από τα στοιχεία ήταν απαραίτητα (Fe, Mn, Se, Mo, Zn) και ως ως τέτοια δικαιολογούνται στα συμπληρώματα διατροφής. Τα άλλα μισά (As, Pb, Cd, Al, Ni) αντιπροσωπεύουν μη απαραίτητα και ιδιαίτερα τοξικά στοιχεία, όπου η παρουσία τους σε συμπληρώματα διατροφής θα πρέπει να θεωρείται μόλυνση. Παρόλο που κανένα από αυτά τα τοξικά μέταλλα δεν είχαν δηλωθεί στον πίνακα περιεκτικότητας κανενός προϊόντος, αρκετά προϊόντα έδωσαν υψηλές ΜΗΔ. 3) Ο κίνδυνος επίτευξης υψηλών ΜΗΔ για τα τοξικά στοιχεία συνδέεται έντονα με προϊόντα που περιέχουν θαλάσσια συστατικά (π.χ. φύκια, μύδια κ.λπ.) και σε κάποιο βαθμό προϊόντα χερσαίας φυτικής προέλευσης.

Σε παρόμοια εργασία οι Avula et al (2011) ανέλυσαν τριάντα πέντε διαφορετικά εμπορικά διαθέσιμα πολυβιταμινούχα/μεταλλικά (MVM) συμπληρώματα διατροφής σε δισκία, μορφή κάψουλας, υγρού ή σκόνης για παιδιά, γυναίκες, άνδρες, νέους και ενήλικες αναλύθηκαν με ICP-MS με κελί σύγκρουσης/αντίδρασης για την ανόργανη στοιχειακή τους σύνθεση, συμπεριλαμβανομένων των Na, Mg, K, Ca, V, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, As, Se, Cd, Hg και Pb. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όλα τα προϊόντα που αναλύθηκαν έχουν υπολογισμένες συγκεντρώσεις As, Cd, Pb και Hg σε ημερήσια πρόσληψη μικρότερες από

εκείνες των κανονιστικών ορίων. Οι ποσοστιαίες διαφορές μεταξύ της υπολογισμένης και της αναφερόμενης ημερήσιας τιμές πρόσληψης κυμαίνονταν από μέτρια (20%) έως σημαντικά (>30%) για τα δυνητικά τοξικά στοιχεία, ιδίως Cr, Se, Mn και Zn. Επιπλέον, δεν είναι ασυνήθιστο για ένα προϊόν να έχει διαφορές στη στοιχειακή σύνθεση σε σύγκριση με τις αντίστοιχες αναγραφόμενες τιμές του.

Οι Poniedzialek et al 2018 διερεύνησε το περιεχόμενο των βασικών (Ca, Co, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, Zn) και τοξικών στοιχείων (Cd, Cr(VI), Ni και Pb) σε 168 συμπληρωμάτων διατροφής που παράγονται στην ΕΕ και έχουν σχεδιαστεί για να υποστηρίζουν διάφορες πτυχές της υγείας (διατροφή, νευρολογική λειτουργία, αναπαραγωγή, απώλεια βάρους, καλλυντικά εμφάνιση) με τη μέθοδο MIP-OES. Σε σύγκριση με την τιμή που δηλώνεται στην ετικέτα του προϊόντος, η πλειονότητα των δοκιμασμένων συμπληρωμάτων εμφάνισε περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα κάτω από το αποδεκτό όριο (70-130%). Γενικά, η πλειονότητα των μελετημένων συμπληρωμάτων διατροφής μπορεί να θεωρηθεί ασφαλής. Αν και οι αποκλίσεις μεταξύ της δηλωμένης και της προσδιορισμένης περιεκτικότητας σε ανόργανα συστατικά είναι ανησυχητικές. Τα ευρήματα αυτά είναι σημαντικά για την ασφάλεια των καταναλωτών.

Τα διατροφικά ποτά (ΔΠ) είναι φαρμακευτικά προϊόντα διατροφής που προορίζονται για άτομα με διάφορα προβλήματα υγείας που περιορίζουν την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών. Αναλύθηκαν οι συγκεντρώσεις Ag, Al, B, Ba, Ca, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, Ni, P, Sr, Ti και Zn σε οκτώ είδη διατροφικών ποτών τύπου milk shake για ειδικό ιατρικό σκοπό (Lesniewicz et al 2020). Πριν από την ανάλυση των στοιχείων, τα προϊόντα αυτά ξηράνθηκαν με freeze-drying και οι συγκεντρώσεις είκοσι μακρο- και μικροστοιχείων στα αναλυθέντα δείγματα μετρήθηκαν ταυτόχρονα με ICP-OES μετά την ανοργανοποίηση σε σύστημα χώνευσης με μικροκύματα κλειστού δοχείου. Αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι τα εν λόγω ΔΠ πρέπει να θεωρούνται τρόφιμα με υψηλή θρεπτική αξία, λαμβάνοντας υπόψη τα ανόργανα συστατικά. Η κατανάλωση δύο φιαλών τέτοιων ΔΠ ανά ημέρα παρέχει πολύ υψηλή ποσότητα ή ακόμη και υπέρβαση των ανθρώπινων ημερήσιων αναγκών που ορίζονται ως συνιστώμενες ημερήσιες ποσότητες (ΣΗΠ). Για τα Al, Cu, Fe, Mn και Mo, οι ανακτήσεις τους ανήλθαν σε 106%, 107%, 101%, 92,3% και 97,1%, αντίστοιχα. Στην περίπτωση άλλων στοιχείων (Ca, Mg, Zn), οι ανακτήσεις ήταν 95,4, 90,8 και 98,3%, αντίστοιχα. Η πιστότητα των πειραματικών αποτελεσμάτων αποδείχθηκε καλή από τις τιμές σχετική τυπικής απόκλισης (RSD), οι οποίες κυμαίνονταν από 1,8% έως 7,3% για τα Ca, Mg και Zn, και από 4,2% σε 11,7% για Al, Cu, Fe, Mn και Mo. Η μέθοδος αποδεικνύεται κατάλληλη για τους σκοπούς αυτής της εργασίας σε σχέση με τα

μακροανόργανα στοιχεία και τα ιχνοστοιχεία. Οι μετρούμενες συγκεντρώσεις των Ag, B, Cr, Ni, V και Zn σε διάφορα δείγματα ήταν χαμηλότερες από τα εκτιμώμενα όρια ποσοτικού προσδιορισμού, αξιολογήθηκαν 8.1×10^{-3} , 0,099, $8,3 \times 10^{-4}$, 2.2×10^{-2} , $1,6 \times 10^{-4}$ και $1,8 \times 10^{-2}$ $\mu\text{g}/100 \text{ cm}^3$.

Οι Md Noh et al (2020) σε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση προτείνουν για την ανάλυση μετάλλων και ιχνοστοιχείων μια επισκόπηση των πρόσφατων τεχνικών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την προετοιμασία δειγμάτων και τα όργανα για την ανάλυση τροφίμων

Πίνακας 10. Μέθοδος προετοιμασίας δείγματος, μέθοδος ανάλυσης και πλεονεκτήματα αυτής **Md Noh et al (2020)**

<i>Προετοιμασία Δείγματος</i>	<i>Αναλυτική Τεχνική</i>	<i>Πλεονεκτήματα Μεθόδου Ανάλυσης</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Ανοικτή πέψη <p>Η χώνευση σε ανοικτό δοχείο θερμού μπλοκ χρησιμοποιεί χώνευση υπό ατμοσφαιρική πίεση για την εκχύλιση δειγμάτων υψηλής απόδοσης</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μικροκύματα <p>1. Πέψη με τη βοήθεια μικροκυμάτων (MW-AD)</p> <p>2. Δειγματοληψία αιωρήματος με μικροκύματα (MIC)</p> <p>Τεχνική άμεσης προετοιμασίας δείγματος που εφαρμόζεται μόνο για AAS σε φούρνο γραφίτη.</p> <p>Η σκόνη των αποξηραμένων δειγμάτων πιέστηκε μέχρι η επιφάνεια να γίνει ομοιογενής και έτοιμη για ανάλυση.</p>	AAS	Η ανοικτή χώνευση προσφέρει υψηλή απόδοση, η AAS παρέχει υψηλή ευαισθησία, καλή ακρίβεια, χαμηλό κόστος, σχετική απλότητα.
	ICP-OES	<p>Το MW-AD είναι σε θέση να χωνέψει δύσκολα δείγματα τροφίμων γρήγορα, πλήρως, με ελάχιστη απώλεια πτητικών ενώσεων και μειώνει τον κίνδυνο μόλυνσης.</p> <p>Το MIC χρησιμοποιεί αραιωμένα διαλύματα και χαμηλότερη κατανάλωση αντιδραστηρίων σύμφωνα με τις συστάσεις της πράσινης χημείας.</p> <p>Το ICP-OES/AES παρέχει ταχείες τεχνικές στοιχειακού προσδιορισμού,</p> <p>Πολλαπλά στοιχεία μπορούν να αναλυθούν από μικρό όγκο δειγμάτων, μπορούν επίσης να προσδιοριστούν ανθεκτικά δείγματα με χαμηλότερη συγκέντρωση, με τη χρήση πηγής πλάσματος μπορούν να προσδιοριστούν μη μέταλλα.</p>
	ICP-MS	Υψηλή ευαισθησία για ανίχνευση ιχνοστοιχείων, πολυστοιχειακή ανάλυση και ανάλυση ισοτόπων.
	ED-XRF	Απλή προετοιμασία δείγματος, άμεση μέτρηση, ανάλυση πολλαπλών στοιχείων, γρήγορη ανάλυση.

Οι Anwar et al (2024) εργάστηκαν σε διάφορες μορφές παραδοσιακών φυτικών φαρμάκων, που συλλέχθηκαν σε διάφορες περιοχές του Πακιστάν. Τα δείγματα που συλλέχθηκαν αναλύθηκαν για βαρέα μέταλλα, ιχνοστοιχεία και ορυκτά χρησιμοποιώντας FAAS. Σε όλα τα δείγματα που ελέγχθηκαν περιέχονταν βαρέα μέταλλα, ιχνοστοιχεία και μέταλλα σε διαφορετικές συγκεντρώσεις. Όλα τα δείγματα περιείχαν τοξικά βαρέα μέταλλα όπως As, Cd και Pb. Τα ιχνοστοιχεία όπως το Co, ο Fe, ο Zn και το Cr ανιχνεύθηκαν επίσης σε αποδεκτό εύρος. Ομοίως, τα δείγματα που αναλύθηκαν ήταν πλούσια σε μερικά από τα βασικά μέταλλα όπως νάτριο Na, Mg και ασβέστιο Ca. Οι τιμές

του πηλίκου κινδύνου (HQ) μετρήθηκαν για τοξικά βαρέα μέταλλα για να προσδιοριστούν τα ασφαλή εύρη τους για το ανθρώπινο σώμα. Οι τιμές HQ ήταν πάνω από το επιτρεπόμενο εύρος για το As σε όλα τα δείγματα, ενώ για το Cd και το μόλυβδο Pb, οι τιμές είναι πάνω από 50 % των δειγμάτων που αναλύθηκαν. Οι τιμές HQ υπολογίστηκαν ακολούθως:

$HQ = \text{Ημερήσια πρόσληψη δόσης} \times \text{Συγκέντρωση δείγματος (mg/kg)} \div Rf \times \text{Σωματικό βάρος (όπου, Rf είναι το μέγιστο επιτρεπτό όριο του στοιχείο)}$. Για $HQ < 1$ είναι ασφαλές, ενώ $HQ \geq 1$ δεν είναι ασφαλές.

Πίνακας 11. Ευαισθησία, LOD, LOQ για την μέθοδο AAS που αναπτύχθηκε **Anwar et al (2024)**

Στοιχείο	Ευαισθησία(μg/g)	LOD(μg/g)	LOQ(μg/g)
<i>Mg</i>	0.3	0.002	0.004
<i>Ca</i>	4.0	0.015	0.040
<i>Zn</i>	1.0	0.01	0.040
<i>Na</i>	0.5	0.003	0.009
<i>K</i>	2.0	0.030	0.009
<i>Fe</i>	6.0	0.005	0.015
<i>Cr</i>	4.0	0.003	0.009
<i>Co</i>	7.0	0.009	0.030
<i>As</i>	1.5	0.007	0.040
<i>Cd</i>	1.5	0.008	0.024
<i>Pb</i>	20	0.015	0.040

Aydinoglu S (2022) μελέτησε τον προσδιορισμό του Fe και του Zn σε διαφορετικά συμπληρώματα διατροφής με φασματοφωτομετρία ατομικής απορρόφησης φλόγας (FAAS) και πέψη μικροκυμάτων (MW) για την προετοιμασία των δειγμάτων. Οι παράμετροι επικύρωσης της μεθόδου αναφέρονταν σε γραμμικό εύρος για Fe 0,1-4 mg L⁻¹ με συντελεστή παλινδρόμησης (R²) 0,9998 ± 0,002, ενώ για τον Zn ήταν 0,01-1 mg L⁻¹ (R² = 0,9997 ± 0,003). Τα LOD και LOQ υπολογίστηκαν ως 0,03 και 0,09 mg L⁻¹ για τον

Fe και 0,01 και 0,02 mg L⁻¹ για τον Zn αντίστοιχα. Η ακρίβεια της μεθόδου αξιολογήθηκε από την % απόδοση ανάκτησης και βρέθηκε 99,2% έως 102% (Fe) και 99,4% έως 100,4% (Zn) για τα διατροφικά συμπληρώματα, που μελετήθηκαν. Η αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου προσδιορίστηκε εντός της ημέρας και εντός διαφορετικών ημερών με σχετική τυπική απόκλιση (RSD% <2,0%)

Η μελέτη των Babos V,D et al (2017) περιγράφει μια απλή και ταχεία μέθοδο για τον άμεσο προσδιορισμό των Ca και P σε μεταλλικά συμπληρώματα για βοοειδή με άμεση ανάλυση διασποράς μήκους κύματος - φθορισμού ακτίνων X (WD-XRF). Η άμεση ανάλυση στερεών δειγμάτων αποτελεί μια αξιόπιστη εναλλακτική λύση και παρουσιάζει πλεονεκτήματα, όπως: 1) βελτίωση της συχνότητας της ανάλυσης, καθώς μπορούν να υποβληθούν σε επεξεργασία περισσότερα δείγματα (περίπου 20–50) ανά ώρα, 2) δραστηκή μείωση της πιθανότητας μόλυνσης, δεδομένου ότι δεν γίνεται χρήση αντιδραστηρίων, 3) ελαχιστοποίηση τυχαίων σφαλμάτων που σχετίζονται με χειρισμό δείγματος και έκθεση στο εργαστηριακό περιβάλλον, 4) ελαχιστοποίηση των απωλειών αναλύτη (κυρίως αν είναι πτητικός), 5) αποφυγή χρήσης τοξικών ή διαβρωτικών οξέων, 6) λιγότερη παραγωγή χημικών καταλοίπων, 7) αυξημένη ικανότητα ανίχνευσης, καθώς τα δείγματα δεν αραιώνονται και 8) τη χρήση μικρών ποσοτήτων δείγματος (<1g). Για όλους τους παραπάνω λόγους, η WD-XRF είναι μια καθιερωμένη τεχνική που επιτρέπει την άμεση και μη καταστρεπτική ανάλυση σε στερεό δείγμα. Επιπλέον, μπορεί να διεξάγει πολυστοιχειακή ανάλυση (από Na έως U). Η άμεση ανάλυση WD-XRF παρουσιάζει σχετική τυπική απόκλιση ενδεχομένως ίση με εκείνη που επιτυγχάνεται με συμβατικές τεχνικές όπως FAAS και ICP OES. Ωστόσο, για την επίτευξη αυτών των επιπέδων RSD, απαιτείται η διαθεσιμότητα στερεών προτύπων βαθμονόμησης, των οποίων η χημική και η φυσική σύνθεση να είναι παρόμοια με τα δείγματα. Επιπλέον απαιτούνται μέθοδοι βαθμονόμησης αντιστάθμισης των επιδράσεων της κύριας μήτρας φθορισμού ακτίνων X (φαινόμενα απορρόφησης ή εντατικοποίησης ακτίνων X). Η μέθοδος βαθμονόμησης με χρήση εσωτερικού προτύπου, αποτελεί τέτοια μέθοδο. Η προτεινόμενη μέθοδος παρουσίαζε όρια ανίχνευσης 47 mg kg⁻¹ για το Ca και 36 mg kg⁻¹ για τον P και όρια ποσοτικοποίησης 141 mg kg⁻¹ για το Ca και 109 mg kg⁻¹ για τον P. Τα RSD% και για τα δύο στοιχεία ήταν κάτω από 3%. Η γραμμικότητα παρουσιάστηκε εκφρασμένη ως R² 0,9809 και 0,9957 για Ca και P αντίστοιχα. Όπως αναμενόταν, το όριο ποσοτικοποίησης για τα Ca και P με χρήση OES ICP (0,03 και 0,8 mg L⁻¹, αντίστοιχα) ήταν χαμηλότερα

από εκείνες που παρουσίασε η WD-XRF, όπως προέκυψε έπειτα από σύγκριση των δύο μεθόδων.

4 Συμπεράσματα

Οι βιταμίνες και τα ιχνοστοιχεία είναι ζωτικής σημασίας για διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες στο ανθρώπινο σώμα. Δρουν ως συνένζυμα, αντιοξειδωτικά και βασικά συστατικά των ενζύμων και των ορμονών, συμβάλλοντας στη συνολική ευημερία του ατόμου. Ο ρόλος αυτών των μικροθρεπτικών συστατικών επεκτείνεται στην υποστήριξη της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, του ενεργειακού μεταβολισμού και της επιδιόρθωσης των ιστών.

Όταν πρόκειται για συμπληρώματα διατροφής, η διασφάλιση της ακρίβειας και της ποιότητας αυτών των προϊόντων είναι υψίστης σημασίας. Δεδομένης της μεγάλης μεταβλητότητας στη σύνθεση των συμπληρωμάτων που διατίθενται στην αγορά, η καθιέρωση τυποποιημένων και αξιόπιστων αναλυτικών μεθόδων είναι ζωτικής σημασίας. Οι μέθοδοι αυτές όχι μόνο βοηθούν στην επαλήθευση της δραστηριότητας και της καθαρότητας των συμπληρωμάτων, αλλά συμβάλλουν και στη διασφάλιση της υγείας των καταναλωτών.

Η Υγρή χρωματογραφία σε λειτουργία αντίστροφης φάσης (RP-LC) σε συνδυασμό με υπεριώδη-ορατή (UV/vis) ή συστοιχία φωτοδιόδων (PDA) είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη τεχνική για την ανάλυση βιταμινών στα συμπληρώματα διατροφής (Matsumoto et al 2018, Becze et al 2021, Chen and Weine 2006, Matteva et al 2023). Ένας περιορισμός των μεθόδων που βασίζονται στους ανιχνευτές συστοιχίας φωτοδιόδων για την ανάλυση ενώσεων με παρόμοιες φασματικές ιδιότητες θα μπορούσε να είναι η λανθασμένη ταυτοποίηση των αναλυτών, ιδίως ελλείψει αυθεντικών προτύπων. Αυτός ο περιορισμός μπορεί να αποφεύγεται με τη χρήση φασματομετρίας μάζας υγρής χρωματογραφίας (tandem) (LC-MS/MS) με το οποίο θα μπορούσαν να επιτευχθούν χαμηλά όρια ανίχνευσης (Nshime et al 2018, Nelson et al 2016).

Σε εργασίες που ασχολούνται με τις αναλύσεις μετάλλων και ιχνοστοιχείων, έχει χρησιμοποιηθεί φασματομετρία μάζας επαγωγικά συζευγμένου πλάσματος (ICP-MS), Φασματοσκοπία Ατομικής Απορρόφησης (AAS) και Φασματομετρία επαγωγικά συζευγμένου πλάσματος - οπτικής εκπομπής ICP-OES (Magdalena Krawczyk 2014, Korfali et al 2013, Tyburska & Jankowski 2013, Poniedziałek et al 2018, Lesniewicz et al 2020). Ο ICP-MS προσδιορισμός ιχνοστοιχείων επιτρέπει την ταχεία ανάλυση πολλών στοιχείων ταυτόχρονα με καλή ακρίβεια. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις αναφερόμενες εργασίες αποκαλύπτουν ότι τα υπό μελέτη φαρμακευτικά φυτά και τα συμπληρώματα διατροφής περιείχαν στοιχεία στην περιοχή $\mu\text{g/g}$ και ότι οι συγκεντρώσεις των στοιχείων ποικίλλουν ευρέως (Avula et al 2011, Augustson et al 2021). Οι μέθοδοι

που βασίστηκαν στη AAS, εμφανίζουν ικανοποιητικά όρια ανίχνευσης και ποσοτικού προσδιορισμού, αλλά ταυτόχρονα και μειωμένη ευαισθησία, ως προς τους αναλύτες. Η συνεχής έρευνα και η καινοτομία στον τομέα των αναλυτικών μεθόδων για τα συμπληρώματα διατροφής είναι επιτακτική ανάγκη για την αντιμετώπιση του εξελισσόμενου τοπίου των συνθέσεων των συμπληρωμάτων και την τήρηση των προτύπων δημόσιας υγείας. Στο πλαίσιο αυτό, η συνεχής συνεργασία μεταξύ ερευνητών, αναλυτικών χημικών και ρυθμιστικών φορέων είναι ζωτικής σημασίας για την προώθηση των μέτρων ελέγχου της ποιότητας των συμπληρωμάτων διατροφής, διασφαλίζοντας τελικά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των προϊόντων αυτών για τους καταναλωτές.

Βιβλιογραφία

Ακολουθούν οι βιβλιογραφικές αναφορές (πηγές) της Εργασίας.

- Abbaspour, N., Hurrell, R., & Kelishadi, R. (2014). Review on iron and its importance for human health. *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19(2), 164. /pmc/articles/PMC3999603/
- Abe-Matsumoto, L. T., Sampaio, G. R., & Bastos, D. H. M. (2018). Do the labels of vitamin A, C, and E supplements reflect actual vitamin content in commercial supplements? *Journal of Food Composition and Analysis*, 72, 141–149. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2018.07.001>
- Abe-Matsumoto, L. T., Sampaio, G. R., & Bastos, D. H. M. (2020). Is Titration as Accurate as HPLC for Determination of Vitamin C in Supplements?
—Titration versus HPLC for Vitamin C Analysis. *American Journal of Analytical Chemistry*, 11(07), 269–279. <https://doi.org/10.4236/ajac.2020.117021>
- Agarwal, A., Banerjee, A., & Banerjee, U. C. (2011). Xanthine oxidoreductase: A journey from purine metabolism to cardiovascular excitation-contraction coupling. *Critical Reviews in Biotechnology*, 31(3), 264–280. <https://doi.org/10.3109/07388551.2010.527823>
- Albahrani, A. A., Greaves, R. F., & Al-, A. (2016). Fat-Soluble Vitamins: Clinical Indications and Current Challenges for Chromatographic Measurement. *Fat-Soluble Vitamin Review Clin Biochem Rev*, 37(1), 27.
- Ali, A., Ma, Y., Reynolds, J., Wise, J. P., Inzucchi, S. E., & Katz, D. L. (2011). Chromium effects on glucose tolerance and insulin sensitivity in persons at risk for diabetes mellitus. *Endocrine Practice*, 17(1), 16–25. <https://doi.org/10.4158/EP10131.OR>
- Aliasgharpour, M. (2017). *A review on copper, ceruloplasmin and wilson's disease*. <https://www.researchgate.net/publication/288074740>
- Ammann, A A. (2007, March 27). Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP MS): a versatile tool. *Journal of Mass Spectrometry*, 42(4), 419-427. <https://doi.org/10.1002/jms.1206>
- Ankar, A., & Bhimji, S. S. (2022). Vitamin B12 Deficiency. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/>
- Anwar,M.S., Khan, M, Ahmad,L, Khan,A, Mateen, A, Jahan, S, Ullah, U, AlMasoud,N, Alomar,T.S., Rauf, A, Ullah Khan,F & Ain Nawaz,N.U.(2024) Quantifacation of toxic metals, trace elements and essential minerals contents in traditional medicins commonly utilized in Khyber Pkhtunkhwa, Pakistan. *Heliyon*, 10(3), e25384. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25384>
- Aschner, J. L., & Aschner, M. (2005). Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Molecular Aspects of Medicine*, 26(4–5), 353–362. <https://doi.org/10.1016/J.MAM.2005.07.003>
- Augustsson, A., Qvarforth, A., Engström, E., Paulukat, C., & Rodushkin, I. (2021). Trace and major elements in food supplements of different origin: Implications for daily intake levels and health risks. *Toxicology Reports*, 8, 1067–1080. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.04.012>
- Avula, B., Wang, Y.-H., Duzgoren-Aydin, N. S., & Khan, I. A. (2011). Inorganic elemental compositions of commercial multivitamin/mineral dietary supplements: Application of collision/reaction cell inductively coupled-mass spectroscopy. *Food Chemistry*, 127(1), 54–62. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.12.083>

- Aydinoglu S.(2022) Iron and Zinc Determination in Dietary Supplements by Flame Atomic Absorption Spectrophotometry. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58, e21094. <http://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902022e21094>
- Babos D,V, Costa V,C, Sperança M,A, Pereira-Filho E,R. (2017)Direct determination of calcium and phosphorus in mineral supplements for cattle by wavelength dispersive X-ray fluorescence (WD-XRF). *Microchemical Journal*. 137, 272-276. <http://dx.doi.org/10.1016/j.microc.2017.11.002>
- Bailey, R. L., Gahche, J. J., Miller, P. E., Thomas, P. R., & Dwyer, J. T. (2013). Why US Adults Use Dietary Supplements. *JAMA Internal Medicine*, 173(5), 355–361. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2013.2299>
- Balasubramaniam, S., Christodoulou, J., & Rahman, S. (2019). Disorders of riboflavin metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 42(4), 608–619. <https://doi.org/10.1002/JIMD.12058>
- Banks, M. J., Erb, N., George, P., Pace, A., & Kitas, G. D. (2002). Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases. *Biological Trace Element Research*, 88(1), 25–30. <https://doi.org/10.1385/BTER:88:1:25>
- Becze, A., Liliana, V., Fuss, B., Scurtu, D. A., Tomoaia-cotisel, M., Mocanu, A., & Cadar, O. (2021). in Dietary Supplements by UHPLC. *Molecules*, 3(26), 6982.
- Bélanger, J M., Paré, J R J., & Sigouin, M. (1997, January 1). Chapter 2 High performance liquid chromatography (HPLC): Principles and applications. Techniques and Instrumentation in Analytical Chemistry, 37-59. [https://doi.org/10.1016/s0167-9244\(97\)80011-x](https://doi.org/10.1016/s0167-9244(97)80011-x)
- Bhargava, M., & Bhargava, A. (2018). Pyridoxine for patients suffering from drug-susceptible tuberculosis in India. *Public Health Action*, 8(2), 97–97. <https://doi.org/10.5588/PHA.18.0017>
- Bhowmick, D., & Mughesh, G. (2015). Insights into the catalytic mechanism of synthetic glutathione peroxidase mimetics. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13(41), 10262–10272. <https://doi.org/10.1039/C5OB01665G>
- Biesalski Hans, K., & Jana, T. (2018). Micronutrients in the life cycle: Requirements and sufficient supply. *NFS Journal*, 11, 1–11. <https://doi.org/10.1016/J.NFS.2018.03.001>
- Bjørklund, G., Aaseth, J., Skalny, A. V., Suliburska, J., Skalnaya, M. G., Nikonorov, A. A., & Tinkov, A. A. (2017). Interactions of iron with manganese, zinc, chromium, and selenium as related to prophylaxis and treatment of iron deficiency. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 41, 41–53. <https://doi.org/10.1016/J.JTEMB.2017.02.005>
- Blumberg, J. B., Frei, B. B., Fulgoni, V. L., Weaver, C. M., & Zeisel, S. H. (2017). Impact of Frequency of Multi-Vitamin/Multi-Mineral Supplement Intake on Nutritional Adequacy and Nutrient Deficiencies in U.S. Adults. *Nutrients 2017, Vol. 9, Page 849*, 9(8), 849. <https://doi.org/10.3390/NU9080849>
- Burt, L. A., Billington, E. O., Rose, M. S., Raymond, D. A., Hanley, D. A., & Boyd, S. K. (2019). Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 322(8), 736–745. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2019.11889>
- Calvo, M. S., & Lamberg-Allardt, C. J. (2015). Phosphorus. *Advances in Nutrition*, 6(6), 860. <https://doi.org/10.3945/AN.115.008516>
- Chawla, J., & Kvarnberg, D. (2014). Hydrosoluble vitamins. *Handbook of Clinical Neurology*, 120, 891–914. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4087-0.00059-0>
- Chen, P., & Wolf, W. R. (2007). LC/UV/MS-MRM for the simultaneous determination of water-soluble vitamins in multi-vitamin dietary supplements. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 387(7), 2441–2448. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-0615-y>

- Cheng, R. Z. (2020). Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Medicine in Drug Discovery*, 5, 100028. <https://doi.org/10.1016/J.MEDIDD.2020.100028>
- Chitturi, R., Baddam, V. R., Prasad, L., Prashanth, L., & Kattapagari, K. (2015). A review on role of essential trace elements in health and disease. *Journal of Dr. NTR University of Health Sciences*, 4(2), 75. <https://doi.org/10.4103/2277-8632.158577>
- Choudhari, U., Jagtap, S., & Rane, S. (2023). Emerging applications of nanotechnology for e-nose. *Nanotechnology-Based E-Noses: Fundamentals and Emerging Applications*, 57–100. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91157-3.00008-8>
- Chukwuebuka Egbuna, & Genevieve Dable Tupas. (2020). *Functional Foods and Nutraceuticals* (C. Egbuna & G. Dable Tupas, Eds.). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-42319-3>
- Cole, B. F., Baron, J. A., Sandler, R. S., Haile, R. W., Ahnen, D. J., Bresalier, R. S., McKeown-Eyssen, G., Summers, R. W., Rothstein, R. I., Burke, C. A., Snover, D. C., Church, T. R., Allen, J. I., Robertson, D. J., Beck, G. J., Bond, J. H., Byers, T., Mandel, J. S., Mott, L. A., ... Greenberg, E. R. (2007). Folic Acid for the Prevention of Colorectal Adenomas: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 297(21), 2351–2359. <https://doi.org/10.1001/JAMA.297.21.2351>
- Controversies concerning vitamin K and the newborn. (2003). *Pediatrics*, 112(1 I), 191–192. <https://doi.org/10.1542/PEDS.112.1.191>
- Cunningham, J. J., Aizhong Fu, Mearkle, P. L., & Glenn Brown, R. (1994). Hyperzincuria in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: concurrent zinc status and the effect of high-dose zinc supplementation. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 43(12), 1558–1562. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(94\)90016-7](https://doi.org/10.1016/0026-0495(94)90016-7)
- Derbyshire, E. (2018). Micronutrient Intakes of British Adults Across Mid-Life: A Secondary Analysis of the UK National Diet and Nutrition Survey. *Frontiers in Nutrition*, 5, 55. <https://doi.org/10.3389/FNUT.2018.00055>
- El Ati-Hellal, M., & Hellal, F. (2022). Food Supplementation with Vitamins and Minerals: An Overview. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.98287
- Fairulnizal, M., Gunasegavan, R. D. N., Khalid, N. M., Balasubramaniam, V., Mustar, S., & Rashed, A. A. (2020). Recent techniques in nutrient analysis for food composition database. *Molecules*, 25(19). <https://doi.org/10.3390/molecules25194567>
- Fortmann, S. P., Burda, B. U., Senger, C. A., Lin, J. S., & Whitlock, E. P. (2013). Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. *Annals of Internal Medicine*, 159(12), 824–834. https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00729/SUPPL_FILE/AIME201312170-00008_SUPPLEMENT.PDF
- Fraga, C. G. (Ed.). (2009). *Plant phenolics and human health: biochemistry, nutrition and pharmacology*. John Wiley & Sons.
- Franklin, R. B., & Costello, L. C. (2007). Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 463(2), 211. <https://doi.org/10.1016/J.ABB.2007.02.033>
- García, R., & Báez, A. P. (2012). Atomic absorption spectrometry (AAS). *Atomic absorption spectroscopy*, 1, 1-13.
- Gaziano, J. M., Sesso, H. D., Christen, W. G., Bubes, V., Smith, J. P., MacFadyen, J., Schwartz, M., Manson, J. A. E., Glynn, R. J., & Buring, J. E. (2012). Multivitamins in the Prevention of Cancer in Men: The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 308(18), 1871–1880. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2012.14641>
- Gibney, M. J., Lanham-New, S. A., Cassidy, A., & Vorster, H. H. (2012). *Introduction to Human Nutrition* (Second edition). Wiley- Blackwell.

- Gragossian, A., Bashir, K., Bhutta, B. S., & Friede, R. (2023). Hypomagnesemia. *Handbook of Inpatient Endocrinology*, 345–352. https://doi.org/10.1007/978-3-030-38976-5_29
- Group, T. A.-T. B. C. C. P. S. (1994). The Effect of Vitamin E and Beta Carotene on the Incidence of Lung Cancer and Other Cancers in Male Smokers. *Https://Doi.Org/10.1056/NEJM199404143301501*, 330(15), 1029–1035. <https://doi.org/10.1056/NEJM199404143301501>
- Hajishengallis, G. (2010). Too old to fight? Aging and its toll on innate immunity. *Molecular Oral Microbiology*, 25(1), 25–37. <https://doi.org/10.1111/J.2041-1014.2009.00562.X>
- Harris, E. D. (1995). The Iron-Copper Connection: the Link to Ceruloplasmin Grows Stronger. *Nutrition Reviews*, 53(6), 170–173. <https://doi.org/10.1111/J.1753-4887.1995.TB01545.X>
- Hatfield, D. L., Tsuji, P. A., Carlson, B. A., & Gladyshev, V. N. (2014). Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health, and development. *Trends in Biochemical Sciences*, 39(3), 112–120. <https://doi.org/10.1016/J.TIBS.2013.12.007>
- He, F. J., & MacGregor, G. A. (2008). Beneficial effects of potassium on human health. *Physiologia Plantarum*, 133(4), 725–735. <https://doi.org/10.1111/J.1399-3054.2007.01033.X>
- Health, N. R. C. (US) C. on D. and. (1989). *Fat-Soluble Vitamins*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK218749/>
- Herberg, S., Galan, P., Preziosi, P., Bertrais, S., Mennen, L., Malvy, D., Roussel, A. M., Favier, A., & Briançon, S. (2004). The SU.VI.MAX Study: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Health Effects of Antioxidant Vitamins and Minerals. *Archives of Internal Medicine*, 164(21), 2335–2342. <https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.164.21.2335>
- Hiedra, R., Lo, K. B., Elbashabsheh, M., Gul, F., Wright, R. M., Albano, J., Azmaiprashvili, Z., & Patarroyo Aponte, G. (2020). The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 00, 1. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1794819>
- Higginbotham, C. (n.d.). 2.4: *Structure and Function- Proteins II*.
- Hsia, J., Heiss, G., Ren, H., Allison, M., Dolan, N. C., Greenland, P., Heckbert, S. R., Johnson, K. C., Manson, J. E., Sidney, S., & Trevisan, M. (2007). Calcium/Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Events. *Circulation*, 115(7), 846–854. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.673491>
- Hu, M. C., Shiizaki, K., Kuro-O, M., & Moe, O. W. (2013). Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho: Physiology and Pathophysiology of an Endocrine Network of Mineral Metabolism. *Https://Doi.Org/10.1146/Annurev-Physiol-030212-183727*, 75, 503–533. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PHYSIOL-030212-183727>
- Huang, Z., Rose, A. H., & Hoffmann, P. R. (2012). The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*, 16(7), 705–743. <https://doi.org/10.1089/ARS.2011.4145>
- Ilbert, G., Menn, S. O., Ary, G., Oodman, E. G., Hornquist, A. D. T., Ohn, J., Almes, B., Ullen, A. R. C., Lass, N. G., Ames, J., Eogh, P. K., Arbara, B., Alanis, V., Illiams, H. W., Cott, S., Arnhart, B., Amuel, S., & Ammar, H. (1996). Effects of a Combination of Beta Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease. *Https://Doi.Org/10.1056/NEJM199605023341802*, 334(18), 1150–1155. <https://doi.org/10.1056/NEJM199605023341802>
- Jenkins, D. J. A., Spence, J. D., Giovannucci, E. L., Kim, Y. in, Josse, R., Vieth, R., Blanco Mejia, S., Viguiliouk, E., Nishi, S., Sahye-Pudaruth, S., Paquette, M., Patel, D., Mitchell, S., Kavanagh, M., Tsirakis, T., Bachiri, L., Maran, A., Umatheva, N., McKay, T., ... Sievenpiper, J. L. (2018). Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(22), 2570–2584. https://doi.org/10.1016/J.JACC.2018.04.020/SUPPL_FILE/MMC1.DOCX

- Johnson Wimbley, T. D., & Graham, D. Y. (2011). Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Http://Dx.Doi.Org/10.1177/1756283X11398736*, 4(3), 177–184. <https://doi.org/10.1177/1756283X11398736>
- Kalogeropoulou, A. P., Georgiopoulou, V. V., Murphy, R. A., Newman, A. B., Bauer, D. C., Harris, T. B., Yang, Z., Applegate, W. B., & Kritchevsky, S. B. (2015). Dietary Sodium Content, Mortality, and Risk for Cardiovascular Events in Older Adults: The Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *JAMA Internal Medicine*, 175(3), 410–419. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2014.6278>
- Kamangar, F., & Emadi, A. (2012). Vitamin and Mineral Supplements: Do We Really Need Them? *International Journal of Preventive Medicine*, 3(3). www.ijpm.ir
- Kennel, K. A., Drake, M. T., & Hurley, D. L. (2010). Vitamin D deficiency in adults: When to test and how to treat. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(8), 752–758. <https://doi.org/10.4065/MCP.2010.0138>
- Kieliszek, M., & Lipinski, B. (2020). Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Medical Hypotheses*, 143, 109878. <https://doi.org/10.1016/J.MEHY.2020.109878>
- Klein, E. A., Thompson, I. M., Tangen, C. M., Crowley, J. J., Lucia, S., Goodman, P. J., Minasian, L. M., Ford, L. G., Parnes, H. L., Gaziano, J. M., Karp, D. D., Lieber, M. M., Walther, P. J., Klotz, L., Parsons, J. K., Chin, J. L., Darke, A. K., Lippman, S. M., Goodman, G. E., ... Baker, L. H. (2011). Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 306(14), 1549–1556. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2011.1437>
- Kono, N., & Arai, H. (2015). Intracellular Transport of Fat-Soluble Vitamins A and E. *Traffic*, 16(1), 19–34. <https://doi.org/10.1111/TRA.12231>
- Korfali, S. I., Hawi, T., & Mroueh, M. (2013). Evaluation of heavy metals content in dietary supplements in Lebanon. *Chemistry Central Journal*, 7(1), 10. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-7-10>
- Kornblith, E. S., Casey, S. L., Lobdell, D. T., Colledge, M. A., & Bowler, R. M. (2018). Environmental exposure to manganese in air: Tremor, motor and cognitive symptom profiles. *Neurotoxicology*, 64, 152–158. <https://doi.org/10.1016/J.NEURO.2017.09.012>
- Kourkouta, L., Iliadis, C., Frantzana, E., Monios, A., Dimitriadou, A., & Papathanassiou, I. V. (2016). Health and dietary supplements. *Int J Eng Appl Sci*, 3(9), 2394–3661.
- Krawczyk, M. (2014). Determination of macro and trace elements in multivitamin dietary supplements by high-resolution continuum source graphite furnace atomic absorption spectrometry with slurry sampling. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 88, 377–384. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.09.016>
- Lee, H. H., Prasad, A. S., Brewer, G. J., & Owyang, C. (1989). Zinc absorption in human small intestine. *Https://Doi.Org/10.1152/Ajpgi.1989.256.1.G87*, 256(1). <https://doi.org/10.1152/AJPGI.1989.256.1.G87>
- Leśniewicz, A., Kurowska, D., & Pohl, P. (2020). Mineral constituents profiling of ready-to-drink nutritional supplements by inductively coupled plasma optical emission spectrometry. *Molecules*, 25(4). <https://doi.org/10.3390/molecules25040851>
- Li, L., & Yang, X. (2018). The Essential Element Manganese, Oxidative Stress, and Metabolic Diseases: Links and Interactions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7580707>
- Li, L., Feng, L., Jiang, W. D., Jiang, J., Wu, P., Kuang, S. Y., Tang, L., Tang, W. N., Zhang, Y. A., Zhou, X. Q., & Liu, Y. (2015). Dietary pantothenic acid deficiency and excess depress the growth, intestinal mucosal immune and physical functions by regulating NF-κB, TOR, Nrf2 and MLCK signaling pathways in grass carp (*Ctenopharyngodon idella*). *Fish & Shellfish Immunology*, 45(2), 399–413. <https://doi.org/10.1016/J.FSI.2015.04.030>

- Lonn, E., Yusuf, S., Hoogwerf, B., Pogue, J., Yi, Q., Zinman, B., Bosch, J., Dagenais, G., Mann, J. F. E., & Gerstein, H. C. (2002). Effects of Vitamin E on Cardiovascular and Microvascular Outcomes in High-Risk Patients With DiabetesResults of the HOPE Study and MICRO-HOPE Substudy. *Diabetes Care*, 25(11), 1919–1927. <https://doi.org/10.2337/DIACARE.25.11.1919>
- Lönnerdal, B. (2000). Dietary factors influencing zinc absorption. *The Journal of Nutrition*, 130(5S Suppl). <https://doi.org/10.1093/JN/130.5.1378S>
- Lopez, A., Cacoub, P., Macdougall, I. C., & Peyrin-Biroulet, L. (2016). Iron deficiency anaemia. *The Lancet*, 387(10021), 907–916. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0)
- Loyal, J., Taylor, J. A., Phillipi, C. A., Goyal, N. K., Dhepyasuwan, N., Shapiro, E. D., & Colson, E. (2017). Refusal of Vitamin K by Parents of Newborns: A Survey of the Better Outcomes Through Research for Newborns Network. *Academic Pediatrics*, 17(4), 368–373. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2016.10.012>
- Lykstad J, & Sharma S. (2023). *Biochemistry, Water Soluble Vitamins*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Madejczyk, M. S., & Ballatori, N. (2012). The iron transporter ferroportin can also function as a manganese exporter. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1818(3), 651–657. <https://doi.org/10.1016/J.BBAMEM.2011.12.002>
- Manson, J. E., Cook, N. R., Lee, I.-M., Christen, W., Bassuk, S. S., Mora, S., Gibson, H., Gordon, D., Copeland, T., D’Agostino, D., Friedenberg, G., Ridge, C., Bubes, V., Giovannucci, E. L., Willett, W. C., & Buring, J. E. (2019). Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*, 380(1), 33–44. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1809944/SUPPL_FILE/NEJMOA1809944_DATA-SHARING.PDF
- Martí-Carvajal, A. J., Solà, I., Lathyris, D., & Dayer, M. (2017). Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(8). https://doi.org/10.1002/14651858.CD006612.PUB5/MEDIA/CDSR/CD006612/IMAGE_T/TC006612-CMP-003.03.PNG
- Mateeva, A., Kondeva-Burdina, M., Peikova, L., Guncheva, S., Zlatkov, A., & Georgieva, M. (2023). Simultaneous analysis of water-soluble and fat-soluble vitamins through RP-HPLC/DAD in food supplements and brewer’s yeast. *Heliyon*, 9(1), e12706. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12706>
- McDowell, L. R. (2003a). Chapter 13 – Selenium. *Minerals in Animal and Human Nutrition*, 397–448.
- McDowell, L. R. (2003b). *Minerals in Animal and Human Nutrition* (L. R. McDowell, Ed.; 2nd ed.). <https://shop.elsevier.com/books/minerals-in-animal-and-human-nutrition/mcdowell/978-0-444-51367-0>
- Mehri, A. (2020). Trace elements in human nutrition (II) - An update. In *International Journal of Preventive Medicine* (Vol. 11, Issue 1). Wolters Kluwer Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_48_19
- Menkes Kinky Hair Disease. (n.d.). Retrieved January 11, 2024, from <https://www.indianpediatrics.net/jan2016/jan-86.htm>
- Mercer, J. F. B. (2001). The molecular basis of copper-transport diseases. *Trends in Molecular Medicine*, 7(2), 64–69. [https://doi.org/10.1016/S1471-4914\(01\)01920-7](https://doi.org/10.1016/S1471-4914(01)01920-7)
- Mikulewicz, M., Chojnacka, K., Kawala, B., & Gredes, T. (2017). Trace Elements in Living Systems: From Beneficial to Toxic Effects. *BioMed Research International*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8297814>

- Misra, S., Kwong, R. W. M., & Niyogi, S. (2012). Transport of selenium across the plasma membrane of primary hepatocytes and enterocytes of rainbow trout. *The Journal of Experimental Biology*, 215(Pt 9), 1491–1501. <https://doi.org/10.1242/JEB.062307>
- Mulholland, C. A., & Benford, D. J. (2007). What is known about the safety of multivitamin-multimineral supplements for the generally healthy population? Theoretical basis for harm. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(1), 318S-322S. <https://doi.org/10.1093/AJCN/85.1.318S>
- Murray, R. K. (2003). *Harper's illustrated biochemistry*. McGraw-Hill.
- Nagao, T., & Hirokawa, M. (2017). Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. *Journal of General and Family Medicine*, 18(5), 200. <https://doi.org/10.1002/JGF2.31>
- Nair, R., & Maseeh, A. (2012). Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 3(2), 118. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.95506>
- Nelson, B. C., Sharpless, K. E., & Sander, L. C. (2006). Quantitative determination of folic acid in multivitamin/multielement tablets using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1135(2), 203–211. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.09.040>
- NIH State-of-the-Science Conference: Multivitamin/Mineral Supplements and Chronic Disease Prevention, May 15-17, 2006, Bethesda, Maryland, USA. (2007). *The American journal of clinical nutrition*, 85(1), 251S–327S
- Novotny, J. A., & Peterson, C. A. (2018). Molybdenum. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 9(3), 272–273. <https://doi.org/10.1093/ADVANCES/NMX001>
- Nshime, B., Koedam, J., Stanton, B., Tran, Q., & Chen, P. (2019). Liquid chromatography method for the simultaneous quantification of biotin and vitamin B12 in Vitamin B supplements. *Journal of AOAC International*, 102(2), 445–450. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.18-0029>
- Olesik, J. W. (1991). Elemental analysis using icp-oes and icp/ms. *Analytical Chemistry*, 63(1), 12A-21A.
- Ornaf, R M., & Dong, M W. (2005, January 1). 2 Key concepts of HPLC in pharmaceutical analysis. *Separation science and technology*, 19-45. [https://doi.org/10.1016/s0149-6395\(05\)80046-7](https://doi.org/10.1016/s0149-6395(05)80046-7)
- Ott, M., & Werneke, U. (2020). Wernicke's encephalopathy — from basic science to clinical practice. Part 1: Understanding the role of thiamine. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 10. <https://doi.org/10.1177/2045125320978106>
- Pantothenic acid - Human Nutrition*. (n.d.). Retrieved January 8, 2024, from https://www.brainkart.com/article/Pantothenic-acid---Human-Nutrition_17554/
- Pearce, E. N. (2014). Iodine Deficiency in Children. *Endocrine Development*, 26, 130–138. <https://doi.org/10.1159/000363160>
- Pittas, A. G., Dawson-Hughes, B., Sheehan, P., Ware, J. H., Knowler, W. C., Aroda, V. R., Brodsky, I., Ceglia, L., Chadha, C., Chatterjee, R., Desouza, C., Dolor, R., Foreyt, J., Fuss, P., Ghazi, A., Hsia, D. S., Johnson, K. C., Kashyap, S. R., Kim, S., ... Staten, M. (2019). Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 381(6), 520–530. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1900906/SUPPL_FILE/NEJMOA1900906_DATA-SHARING.PDF
- Poissonnier, L. A., Simpson, S. J., & Dussutour, A. (2014). Observations of the “Egg White Injury” in Ants. *PLoS ONE*, 9(11), 112801. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0112801>
- Poniedziałek, B., Niedzielski, P., Kozak, L., Rzymiski, P., Wachelka, M., Rzymiska, I., Karczewski, J., & Rzymiski, P. (2018). Monitoring of essential and toxic elements in

- multi-ingredient food supplements produced in European Union. *Journal of Consumer Protection and Food Safety*, 13(1), 41–48. <https://doi.org/10.1007/s00003-018-1148-y>
- Prete, A., Paragliola, R. M., & Corsello, S. M. (2015). Iodine Supplementation: Usage “with a Grain of Salt.” *International Journal of Endocrinology*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/312305>
- Prieto, M. A., & Otero, P. (2022). *Natural Food Additives*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.91548>
- Rahman, M. T., & Idid, S. Z. (2021). Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? *Biological Trace Element Research*, 199(2), 550–558. <https://doi.org/10.1007/S12011-020-02194-9>
- Rautiainen, S., Manson, J. E., Lichtenstein, A. H., & Sesso, H. D. (2016). Dietary supplements and disease prevention-a global overview. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 12, Issue 7, pp. 407–420). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.54>
- Reid, I. R., Bristow, S. M., & Bolland, M. J. (2015). Calcium supplements: benefits and risks. *Journal of Internal Medicine*, 278(4), 354–368. <https://doi.org/10.1111/JOIM.12394>
- Ross, A. C., Caballero, B. H., Cousins, R. J., Tucker, K. L., & Ziegler, T. R. (2012). Modern nutrition in health and disease: Eleventh edition. In *Angewandte Chemie International Edition* (Vol. 40, Issue 6). Wolters Kluwer Health Adis (ESP). <https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/modern-nutrition-in-health-and-disease-eleventh-edition>
- Sanvisens, A., Zuluaga, P., Pineda, M., Fuster, D., Bolao, F., Juncà, J., Tor, J., & Muga, R. (2017). Folate deficiency in patients seeking treatment of alcohol use disorder. *Drug and Alcohol Dependence*, 180, 417–422. <https://doi.org/10.1016/J.DRUGALCDEP.2017.08.039>
- Scientific, T. F. (2017). Determination of Water- and Fat-Soluble Vitamins by HPLC. *Knowledge Creation Diffusion Utilization*, 1–23. <http://www.dionex.com/en-us/webdocs/88784-TN89-HPLC-WaterFatSolubleVitamins-27Oct2010-LPN2598.pdf>
- Seida, J. C., Mitri, J., Colmers, I. N., Majumdar, S. R., Davidson, M. B., Edwards, A. L., Hanley, D. A., Pittas, A. G., Tjosvold, L., & Johnson, J. A. (2014). Clinical review: Effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(10), 3551–3560. <https://doi.org/10.1210/JC.2014-2136>
- Sesso, H. D., Christen, W. G., Bubes, V., Smith, J. P., MacFadyen, J., Schvartz, M., Manson, J. A. E., Glynn, R. J., Buring, J. E., & Gaziano, J. M. (2012). Multivitamins in the Prevention of Cardiovascular Disease in Men: The Physicians’ Health Study II Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 308(17), 1751–1760. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2012.14805>
- Shakoor, H., Feehan, J., Al Dhaheri, A. S., Ali, H. I., Platat, C., Ismail, L. C., Apostolopoulos, V., & Stojanovska, L. (2021). Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*, 143, 1–9. <https://doi.org/10.1016/J.MATURITAS.2020.08.003>
- Shils M. E., Olsen J. A., Shike M. and Ross A. C. Modern Nutrition in Health and Disease, 9th edition Volume 82 Issue 4 ISBN 0-683-30769-X -
- Sim, H. J., Kim, B., & Lee, J. (2016). A systematic approach for the determination of B-Group vitamins in multivitamin dietary supplements by high-performance liquid chromatography with diode-array detection and mass spectrometry. *Journal of AOAC International*, 99(5), 1223–1232. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.16-0093>
- Skalnaya, M., & Skalny, A. (2018). *Essential trace elements in human health: a Physician’s view*.

- Smith, H. P., Warner, E. D., Brinkhous, K. M., & Seegers, W. H. (n.d.). *BLEEDING TENDENCY AND PROTHROMBIN DEFICIENCY IN BILIARY FISTULA DOGS: EFFECT OF FEEDING BILE AND VITAMIN I* (*). Retrieved January 8, 2024, from <http://rupress.org/jem/article-pdf/67/6/911/1181281/911.pdf>
- Smith, J., & Hong-Shum, L. (2011). *Food additives data book*. John Wiley & Sons.
- Starek, M., Gumułka, P., & Dąbrowska, M. (2023). Quality Control of the Dietary Supplements Containing Selected Fat-Soluble Vitamins D and K. *Nutrients*, 15(7). <https://doi.org/10.3390/nu15071650>
- Stevens, S. L. (2021). Fat-Soluble Vitamins. *Nursing Clinics of North America*, 56(1), 33–45. <https://doi.org/10.1016/J.CNUR.2020.10.003>
- Strege, M A. (1998, May 30). Hydrophilic Interaction Chromatography–Electrospray Mass Spectrometry Analysis of Polar Compounds for Natural Product Drug Discovery. *Analytical Chemistry*, 70(13), 2439–2445. <https://doi.org/10.1021/ac9802271>
- Turnlund, J. R., Keyes, W. R., & Peiffer, G. L. (1995). Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men at five intakes of dietary molybdenum. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 62(4), 790–796. <https://doi.org/10.1093/AJCN/62.4.790>
- Tyburska, A., & Jankowski, K. (2013). Determination of selenium in dietary supplements by optical emission spectrometry after alkaline dissolution and subsequent headspace solid phase microextraction. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 74, 268–272. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2012.11.011>
- Tyler, G., & Jobin Yvon, S. (1995). ICP-OES, ICP-MS and AAS Techniques Compared. *ICP Optical Emission Spectroscopy Technical Note*, 5.
- Vollset, S. E., Clarke, R., Lewington, S., Ebbing, M., Halsey, J., Lonn, E., Armitage, J., Manson, J. E., Hankey, G. J., Spence, J. D., Galan, P., Børnaa, K. H., Jamison, R., Gaziano, J. M., Guarino, P., Baron, J. A., Logan, R. F. A., Giovannucci, E. L., Den Heijer, M., ... Peto, R. (2013). Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: Meta-analyses of data on 50 000 individuals. *The Lancet*, 381(9871), 1029–1036. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62001-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62001-7)
- Weaver, C. M. (2013). Potassium and health. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 4(3). <https://doi.org/10.3945/AN.112.003533>
- Wilson Disease Association - Wilson Disease Association. (n.d.). Retrieved January 11, 2024, from <https://wilsondisease.org/>
- World Health Organization., Food and Agriculture Organization of the United Nations., & International Atomic Energy Agency. (1996). *Trace elements in human nutrition and health*. 343.
- Wu, D., & Meydani, S. N. (2019). Vitamin E, Immune Function, and Protection Against Infection. *Vitamin E in Human Health*, 371–384. https://doi.org/10.1007/978-3-030-05315-4_26
- Yao, P., Bennett, D., Mafham, M., Lin, X., Chen, Z., Armitage, J., & Clarke, R. (2019). Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 2(12), e1917789–e1917789. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.17789>
- Zarba, S., Szarwilo, K., & Pomykalski, A. (2005). Determination of Fe(II) and Zn(II) by spectrophotometry, atomic absorption spectrometry and ions chromatography methods in VitrumR. *Farmaco*, 60(5), 459–464. <https://doi.org/10.1016/j.farmac.2004.03.014>
- Zettner, A. (1964). Principles and applications of atomic absorption spectroscopy. *Advances in clinical Chemistry*, 7, 1–62.
- Zhang, F. F., Barr, S. I., McNulty, H., Li, D., & Blumberg, J. B. (2020a). Health effects of vitamin and mineral supplements. *BMJ*, 369. <https://doi.org/10.1136/BMJ.M2511>

- Zhang, F. F., Barr, S. I., McNulty, H., Li, D., & Blumberg, J. B. (2020b). Health effects of vitamin and mineral supplements. *The BMJ*, 369. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2511>
- Zhang, J., Taylor, E. W., Bennett, K., Saad, R., & Rayman, M. P. (2020). Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 111(6), 1297–1299. <https://doi.org/10.1093/AJCN/NQAA095>
- Zhang, Z. J., Qiang Li, Kang, W. H., Tan, Q. R., Gao, C. G., Zhang, F. G., Wang, H. H., Ma, X. C., Ce Chen, Wei Wang, Li Guo, Zhang, Y. H., Yang, X. B., & Zhang, R. G. (2006). Differences in hypothyroidism between lithium-free and -treated patients with bipolar disorders. *Life Sciences*, 78(7), 771–776. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.05.090>
- Zhao, J. G., Zeng, X. T., Wang, J., & Liu, L. (2017). Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 318(24), 2466–2482. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2017.19344>
- Zschenderlein, U., Kämpfe, B., Schultrich, B., & Fritsche, G. (2007). Application of energy dispersive x-ray diffraction for the efficient investigation of internal stresses in thin films. *Solid State Phenomena*, 130, 39-42.

Υπέθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.