

# Ο ρόλος των φαινολικών ουσιών στην αντιμετώπιση της Αθηροσκλήρωσης

Ειρηνή Πασχαλερή  
Βιολογος-Ειδική στη Διατροφή (M.Sc)  
Μελος Ελ.Ιατρ.Εταιρειας παχυσαρκιας &  
Εταιρειας προληπτικης Ιατρικης & Αντιγηρανσης  
Αρθρογραφος Υγειαs

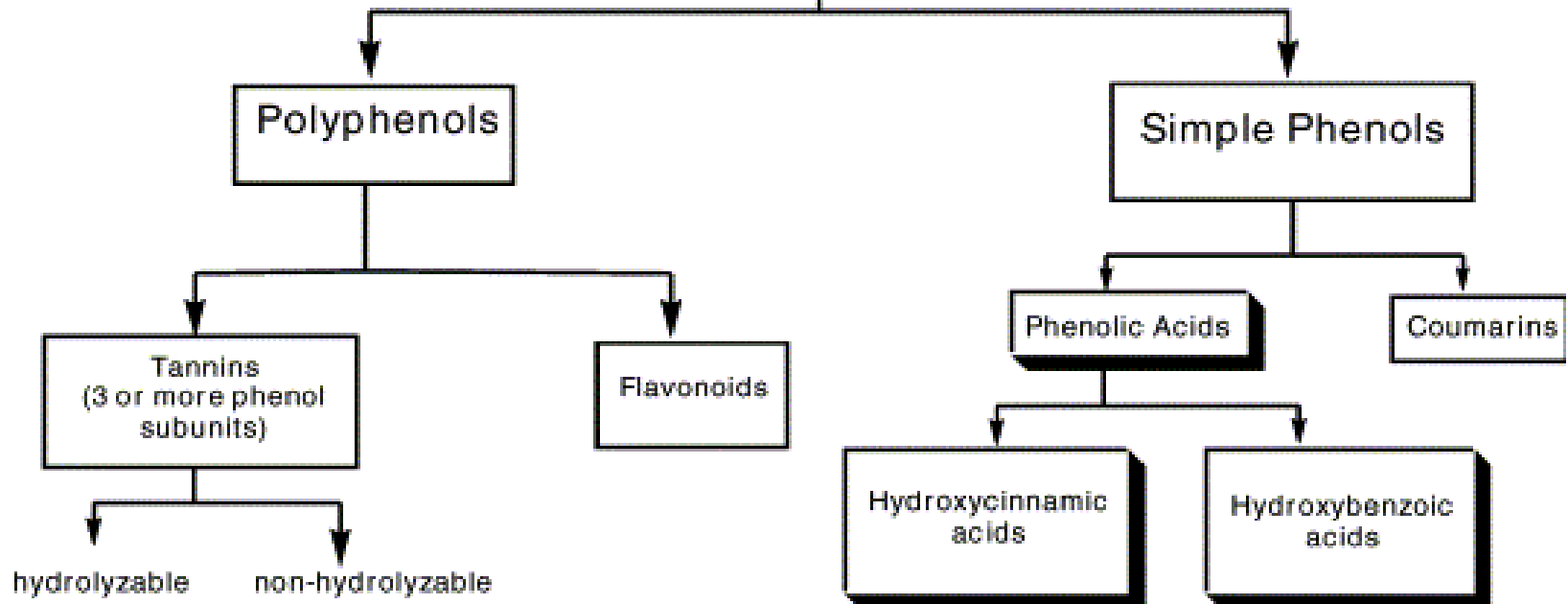
# Τι είναι τα φαινολικά συστατικά ;

- Κατηγορία χημικών ενώσεων οι οποίες αποτελούνται από ένα βενζολικό δακτύλιο, με μία ή περισσότερες υδροξυλομάδες.
- Προϊόντα δευτερογενούς μεταβολισμού των φυτών. Βρίσκονται εντός αυτών ελεύθερα ή ενωμένα με μόρια γλυκόζης ή άλλα σάκχαρα (γλυκοζίτες ή γλυκοσίδες), ενώ πολλές περιλαμβάνουν αμίνες, οργανικά οξέα, λιπίδια και άλλα συστατικά.
- Ενώσεις που προέρχονται από τα μονοπάτια του σικιμικού οξέος και του φαινυλοπροπανίου και βασικός τους ρόλος είναι η προστασία των φυτών από το φωτοσυνθετικό και περιβαλλοντικό stress.

Zern TL. et al Journal of Nutrition 2005  
Moris P. et al Igen Inavation 1997  
Robins RJ. et al Food Chemistry 2003



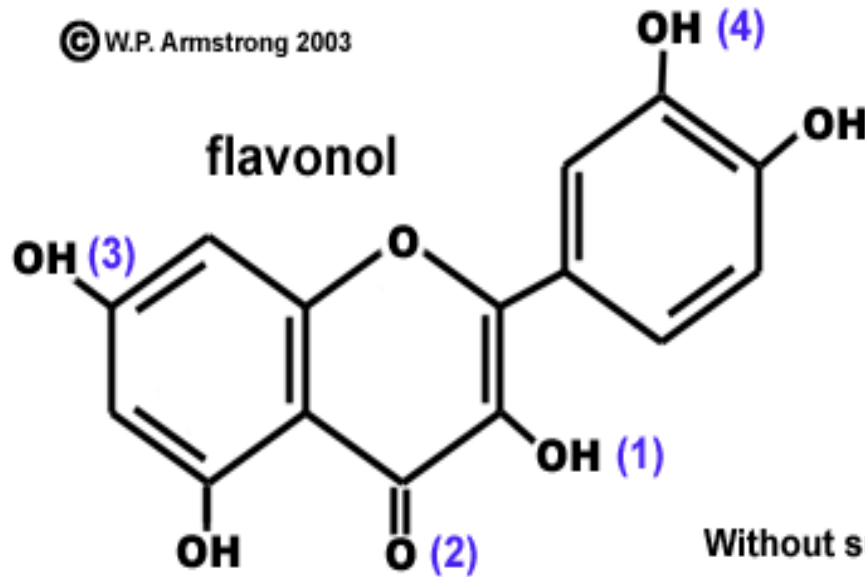
# PHENOLICS



## Κατηγορίες φαινολικών συστατικών

Robins RJ., J. Agric. Food Chemistry 2003

© W.P. Armstrong 2003

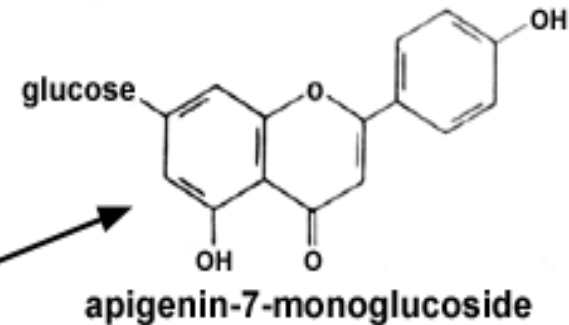


## The Structure Of A Flavonoid:

Phenolic compounds composed of three benzene rings with hydroxyl (OH) groups.

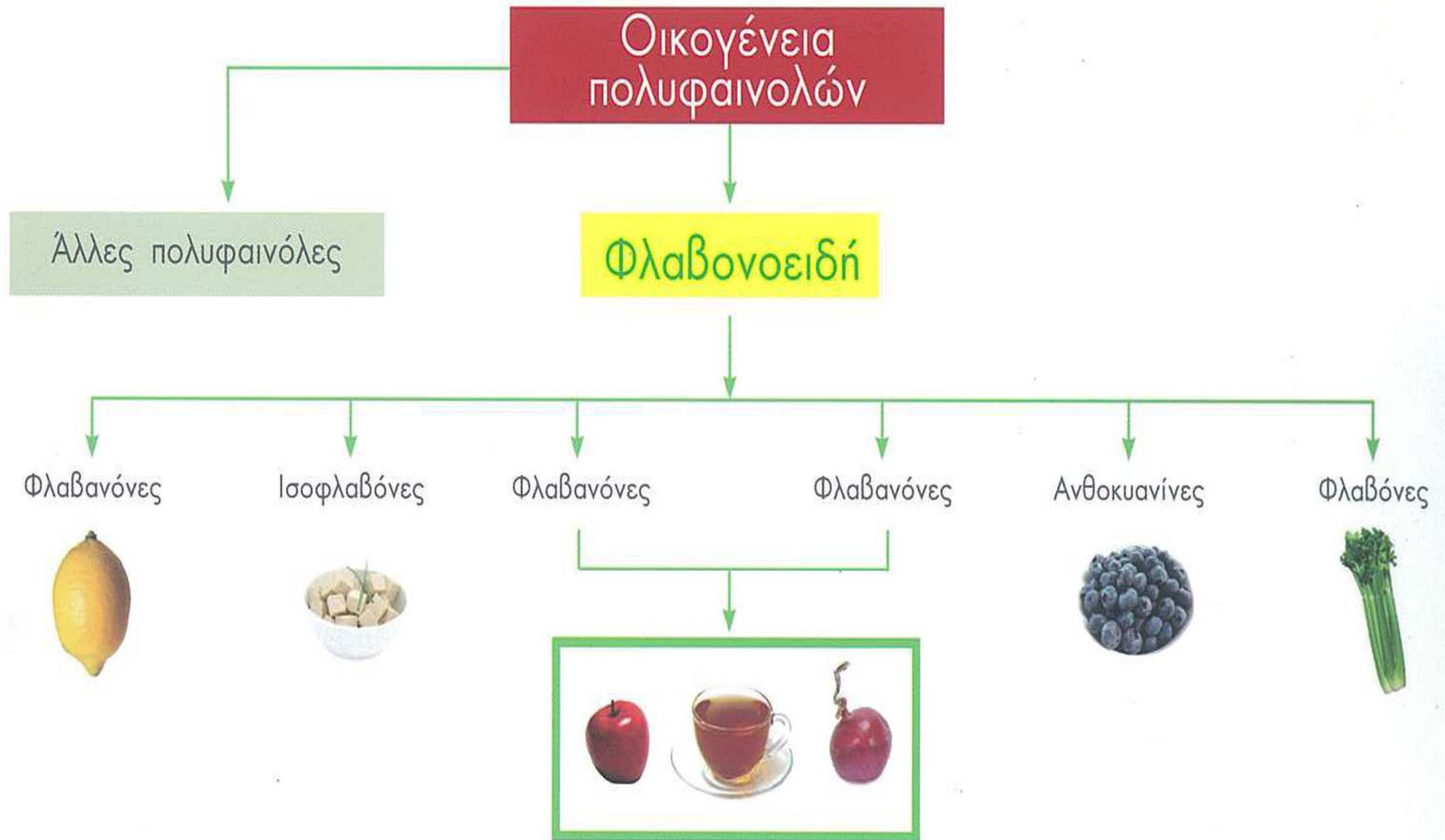
Without sugar, molecule called an aglycone.

1. Remove the OH at (1): flavone
2. Replace (OH) at (1) with 3rd ring: isoflavone
3. Replace the O at (2) with an H: anthocyanin
4. Replace the OH at (3) with glucose; remove OH at (4); remove OH at (1): glucoside (glycoside if exact sugar is not specified)



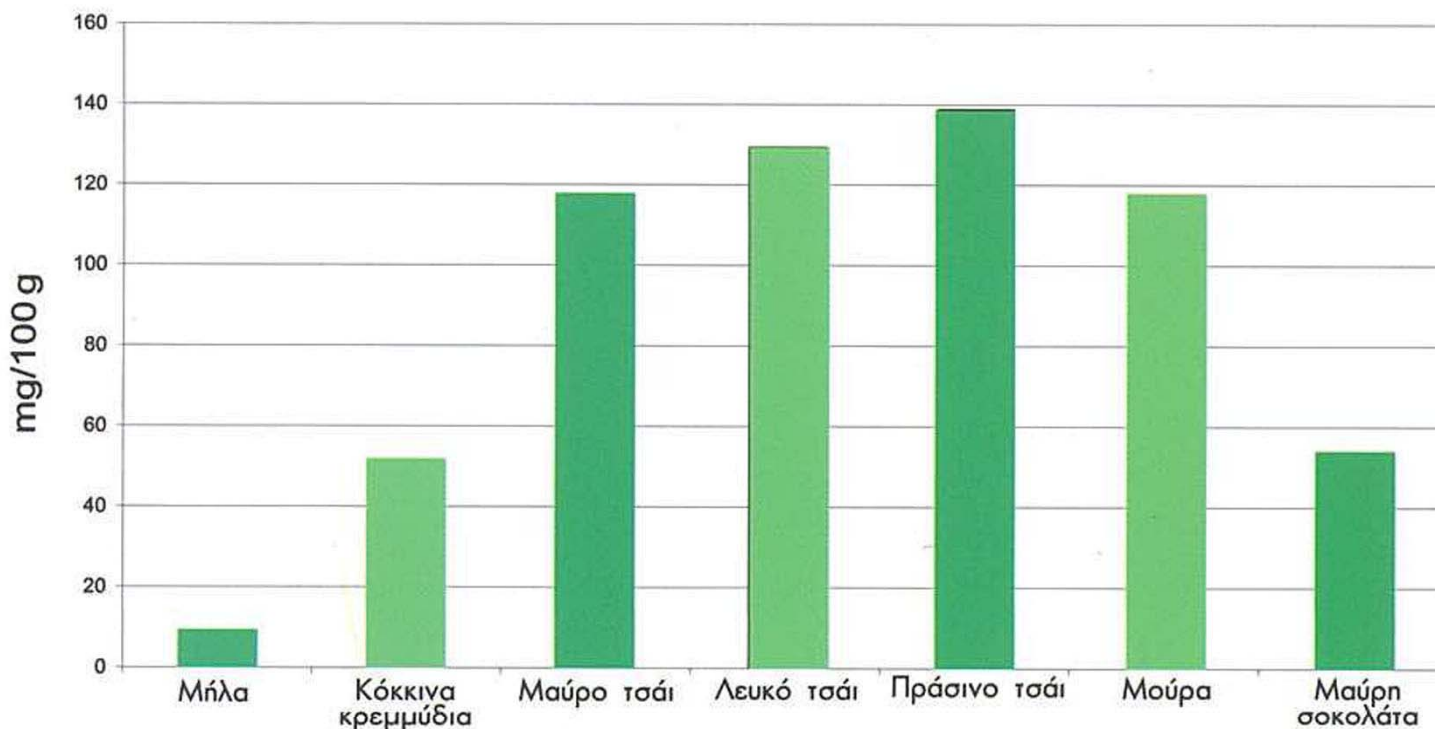
# Δομή φλαβονοειδών

Harborne H. et al The handbook of natural flavonoids. Volume 1.



## Διατροφικές πηγές

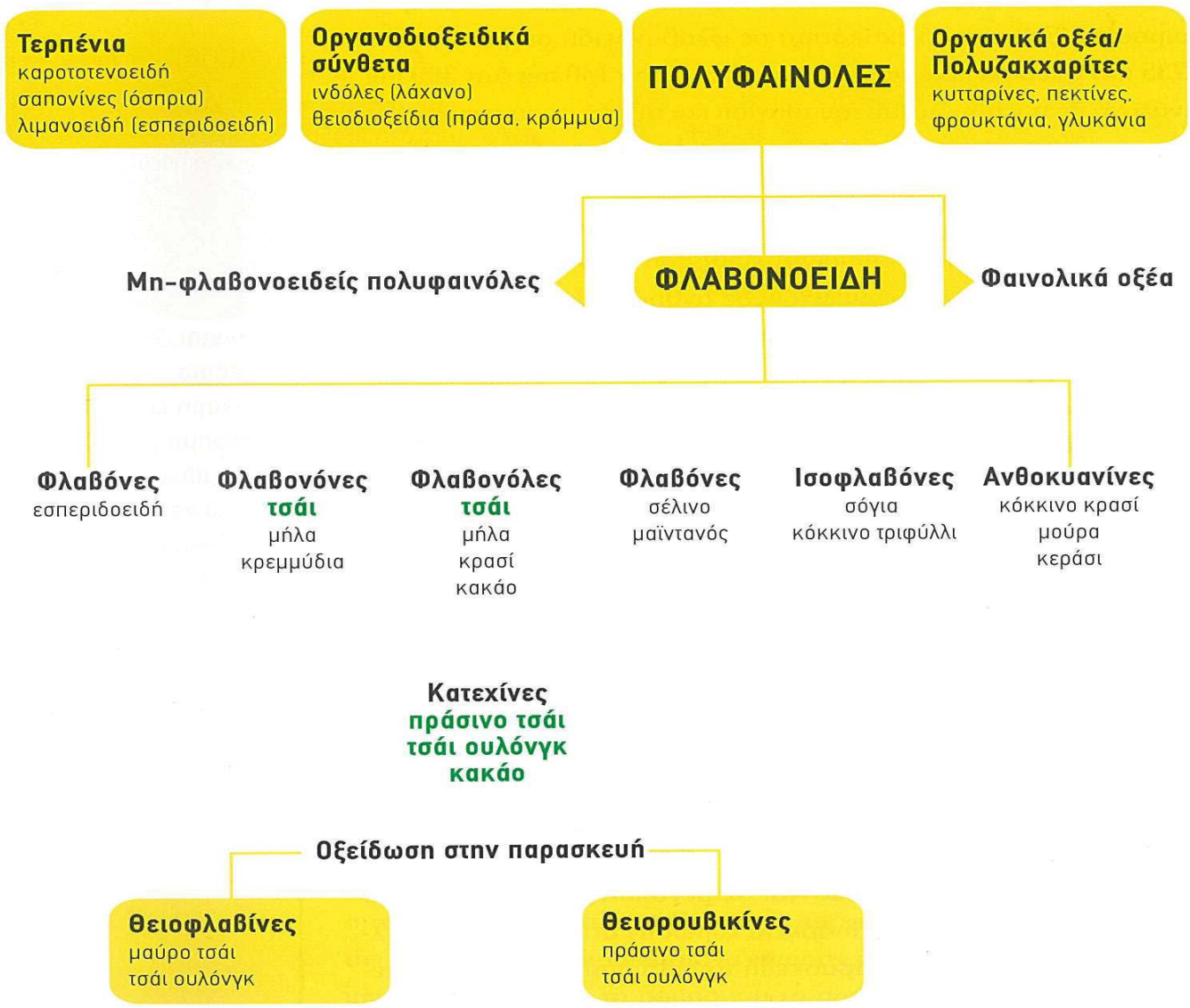
Πολλά διαφορετικά τρόφιμα περιέχουν φλαβονοειδή, όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα:



**Σημείωση:** Συνολικά φλαβονοειδή ανά μερίδα 100g, μαύρο και πράσινο τσάι όπως πίνονται

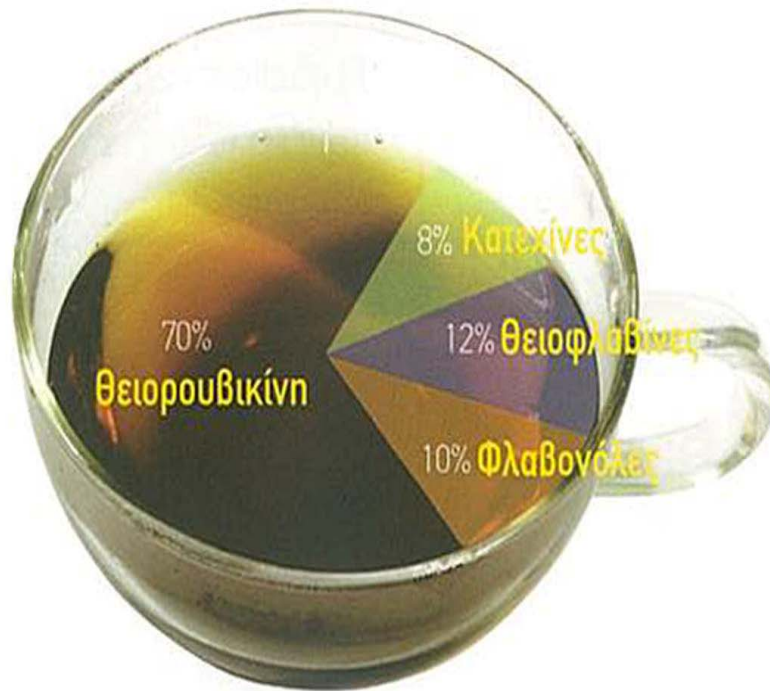
**Πηγή** USDA Database for the flavonoid content of selected foods (2003)

# Γενικευμένη δομή φλαβονοειδούς



Περιεκτικότητα σε φλαβονοειδή ενός φλιτζανιού πράσινου και μαύρου τσαγιού σύμφωνα με το μέσο τρόπο προετοιμασίας του στις ΗΠΑ

Μαύρο τσάι



Πράσινο τσάι



# Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα Φαινολικών Συστατικών

**Απορρόφηση Πολυφαινολών** → στο λεπτό έντερο ή κόλον και εξαρτάται από :

- Χημική δομή
- Βαθμό γλυκοζυλίωσης
- Μοριακό βάρος
- Διαλυτότητα

→ οι κατεχίνες του τσαγιού και οι ισοφαβλόνες της σόγιας απορροφώνται εύκολα, ενώ οι ανθοκυανιδίνες του κρασιού δυσκολότερα.

Manach C. et al Current Opinion in Lipidology, 2005  
Nestel P., Cur. Opin. Lipid 2003

**Βιοδιαθεσιμότητα** είναι το ποσοστό των φαινολικών συστατικών που απορροφάται και αξιοποιείται από τον οργανισμό, αποθηκευμένο στους διάφορους ιστούς.

## Η βιοδιαθεσιμότητα εξαρτάται από :

- Μοριακή δομή φαινολικών συστατικών
- Ποσότητα τροφίμου
- Δομή τροφίμου
- Βαθμό απορρόφησης
- Γενετικούς παράγοντες

Duthie GG. et al, Nutr. Res. Rev. 2000

Τα διάφορα φαινολικά συστατικά εμφανίζουν διαφορετική βιοδιαθεσιμότητα  
→ να έχουν διαφορετικό βαθμό δράσης στην πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων.

Manach C. et al Current Opinion in Lipidology, 2005  
Nestel P., Cur. Opin. Lipid 2003

# Φαινολικές ουσίες και αθηροσκλήρωση

## Μελέτες κατανάλωσης φαινολικών συστατικών

Τα στοιχεία που συνδέουν τα φαινολικά στοιχεία με το μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιοπάθειας είναι πολύ ενθαρρυντικά.

Τρεις τύποι μελετών παρέχουν αποδείξεις :

- μελέτες παρατήρησης
- Παρεμβατικές μελέτες
- Μηχανιστικές μελέτες

Όλοι αυτοί οι τύποι μελετών συνδυάζονται προκειμένου να αποδείξουν ότι τα φαινολικά συστατικά έχουν αντίκτυπο στην υγεία.

- Σύμφωνα με μια μετα – ανάλυση το 2001 ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι μειωμένος κατά 11% σε όσους καταναλώνουν 3 φλιτζάνια τσάι καθημερινά.

Peter et al, 2001

- Ενώ μία άλλη μετα – ανάλυση του 2003 υποστηρίζει ότι οι άνθρωποι με την υψηλότερη πρόσληψη φλαβονοειδών αντιμετωπίζουν 20% χαμηλότερο κίνδυνο να παρουσιάσουν στεφανιαία νόσο, συγκριτικά με εκείνους με τη χαμηλότερη πρόσληψη.

Huxley, 2003

- Σε μία μετα – ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών το 2008, εξετάστηκε η επίδραση των τροφών και ροφημάτων που είναι πλούσια σε φλαβονοειδή στους παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου. Η βελτίωση της αγγειακής λειτουργίας χάρη στα φλαβονοειδή, ήταν κατά μέσο όρο 3,4% που μεταφράζεται σε 2,5% μείωση του κινδύνου καρδιοπάθειας.

Hooper et al, 2008

- Κλινικές μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρδιακά προβλήματα, έδειξαν προστατευτική δράση των ισοφλαβονών της σόγιας στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Nestel P. et al Cur. Opin. Lipid 2003

- Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ο χυμός του σταφυλιού που περιέχει κατεχίνες, επικατεχίνες και προκυανιδίνες, συνδυασμένα με ασκορβικό οξύ αποτελεί εξαιρετική πηγή αντιοξειδωτικών που θα μπορούσε να συνεισφέρει στην πρόληψη ασθενειών που συνδέονται με το οξειδωτικό στρες, όπως η αθηροσκλήρωση και η νόσος του Πάρκινσον.

Dani C. et al , Instituto de Biotecnologia, Univ. Brazil, 2009

# Δράση φαινολικών συστατικών

Οι κυριότεροι τρόποι δράσης τους είναι οι ακόλουθοι :

- 1) εμφανίζουν **αντιαθηρωματική δράση** αποτρέποντας την παραγωγή ουσιών υπεύθυνων για τη δημιουργία αθηρωματικών πλακών, όπως οι μεγαλοπρωτεΐνες (MMP) και ο αυξητικός παράγοντας VEGF.

Zern et al, J. Nutr., 2005

Dell' Agli et al, Card. Resear., 2004

Liu et al, Atheroscl., 2004

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι πολυφαινόλες του κρασιού και του τσαγιού προλαμβάνουν την εκ της θρομβίνης προκληθείσα ενεργοποίηση της MMP-2 στα λεία μυϊκά κύτταρα.

Dell' Agli et al, Card. Resear., 2004

Η ανασταλτική δράση παρατηρείται σε συγκεντρώσεις τουλάχιστον 3 mg/ lt πολυφαινολών.

Έχει βρεθεί ότι οι πολυφαινόλες του κρασιού αποτρέπουν την έκφραση του VEGF σε συγκεντρώσεις άνω των 3 mg/lt. Stoclet et al, Europ. J. Pharmac., 2004

Η ανασταλτική δράση εξηγείται μέσω της αναστολής ενεργοποίησης του μονοπατιού p38MARK που ενεργοποιείται όταν ο υποδοχέας β συνδεθεί στο ενδοθήλιο.

## 2) Αντιφλεγμονώδης Δράση φαινολικών συστατικών

Επιστημονικά δεδομένα συνδέουν την **προστατευτική δράση των φαινολικών ουσιών** έναντι των αθηροσκλήρωσης μέσω της καθυστέρησης ή της αποτροπής των φλεγμονώδους διαδικασίας.

Zern et al, J. Nutr., 2005

Dell' Agli et al, Card. Resear. 2004

Jiang et al, Curr. Vasc. Pharmacol, 2003

Η αντιφλεγμονώδης δράση τους πραγματοποιείται αναστέλλοντας την προσκόλληση των λεμφοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μέσω της ρύθμισης της παραγωγής κυτοκινών, της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης και της απελευθέρωσης χημοκινών.

Liu et al, Atherosc., 2004

Μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξε ότι η κατανάλωση κόκκινου κρασιού ή χυμού σταφυλιών οδηγεί σε βελτίωση των TNF-α και IL-6.

Άλλη μελέτη σε υγιείς άνδρες έδειξε ότι η κατανάλωση κόκκινου κρασιού για 4 εβδομάδες μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις των μορίων προσκόλλησης.

Zern et al, J. Nutr., 2005

Εκτός από το χυμό σταφυλιών και το κόκκινο κρασί αντιφλεγμονώδης δράση παρατηρήθηκε και σε φαινολικά συστατικά της βρώμης τα οποία φαίνεται ότι μειώνουν την έκφραση των μορίων προσκόλλησης.

Liu et al, Atheroscl., 2004

### 3) Αντιοξειδωτική Δράση Φαινολικών Συστατικών

Ο αντιοξειδωτικός τους ρόλος είναι πολυδιάστατος. Από τη μία δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες και προστατεύουν το ενδοθήλιο από το οξειδωτικό στρες και από την άλλη **αποτρέπουν την οξείδωση της LDL,**

που συνεπάγεται την οξείδωση των μακροφάγων και τη δημιουργία των foam cells βασικών κυττάρων της αθηρωματικής πλάκας.

Τα φλαβονοειδή περιέχουν λιπόφιλα και υδρόφιλα τμήματα οπότε μπορούν να δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες είτε αυτές βρίσκονται στην υδατική είτε στη λιπαρή φάση. Επίσης τα φλαβονοειδή συνδέονται με την LDL και την προστατεύουν.

Τρόφιμα που περιέχουν πολλά διαφορετικά φαινολικά συστατικά εμφανίζουν μεγαλύτερη δυνατότητα προστασίας της LDL από την οξείδωση λόγω συνεργιστικής δράσης φαινολικών συστατικών.

- Εκχυλίσματα κρασιού που περιέχουν διαφορετικές μορφές φλαβονοειδών έχουν άριστη προστατευτική δράση υπέρ της LDL.  
Cirico et al, Food Chem. Toxic, 2005
- Καθημερινή κατανάλωση χυμού ροδιού είχε ως αποτέλεσμα την αναστολή της υπεροξειδάσης λιπιδίων.
- In Vitro μελέτη με βιοφαινόλες ελαιολάδου έδειξαν ότι οι πολυφαινόλες δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες αυξάνοντας την ενδοκυτταρική γλουταθειόνη προστατεύοντας έτσι την LDL.  
Masella et al, J. Nutr., 2004
- Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και μελέτες στο λυκίσκο της μπύρας αλλά και σε εσπεριδοειδή οι πολυφαινόλες των οποίων έχουν μεγαλύτερη αντιοξειδωτική ικανότητα στο πλάσμα από το ασκορβικό οξύ.

Vinson et al, Adv. Exp. Med. Biol., 2002

Kamiya et al, J. Agric. Food Chem., 2004

Stevens et al, Chem. Res. Toxicol., 2003

## 4) Φαινολικά συστατικά και ενδοθηλιακή λειτουργία.

Βελτιώνουν την **λειτουργία του αρτηριακού ενδοθηλίου** αυξάνοντας την ελαστικότητα του μέσω της αύξησης της παραγωγής του μονοξειδίου του αζώτου (NO), του EDGF και της προστακυκλίνης καθώς και της μέσω αναστολής δράσης της ενδοθηλίνης -1.

- Οι Lekakis et al έδειξαν σε μια κλινική μελέτη αύξηση που παράγοντα ελαστικότητας των αρτηριών έπειτα από χορήγηση μίγματος πολυφαινόλων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Lekakis et al, Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil., 2005

- Σε πρόσφατη μελέτη βρήκαν ότι η κατανάλωση κακάου μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων αυξάνοντας τον παράγοντα ελαστικότητας των αρτηριών FMD.

Vita JA., Am. J. Clin. Nutr., 2005

## 5) Φαινολικά συστατικά και λειτουργία αιμοπεταλίων

Τα φαινολικά συστατικά **βελτιώνουν την λειτουργία των αιμοπεταλίων** αποτρέποντας την έκκριση από αυτά φλεγμονόδων παραγόντων και εμποδίζοντας τη συσσωμάτωση τους, μέσω της αναστολής ουσιών όπως η κυκλοοξυγενάση.

- Κλινικές μελέτες σε υγιείς ανθρώπους έδειξαν ότι η κατανάλωση για 2-4 εβδομάδες κόκκινου κρασιού, τσαγιού ή κακάου βελτίωσε την αιμόσταση αναστέλλοντας την συνάθροιση των αιμοπεταλίων.

Manach et al, *Current Opinion in Lipid.*, 2005

Vita JA, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005

Halpern et al, *J. Int. Med Res.*, 1998

Duttaroy et al, *Platelets* 2004

- Η **ρεσβερατρόλη** μειώνει τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων αναστέλλοντας τη βιολογική τους δραστηριότητα μέσω της ρύθμισης της αντίδρασης των αιμοπεταλίων με τη θρομβίνη.

Olas et al, *Thrombosis* 2002

## 6) Φαινολικά Συστατικά και Λιπίδια Αίματος

Μελέτες δείχνουν ότι τα φαινολικά συστατικά μειώνουν την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, αυξάνουν τη HDL και μειώνουν την LDL αποτρέποντας τη δημιουργία αθηρωματικών πλακών.

Yokohama T, et al J. Agric. Food Chem., 2005

Zern TL, et al J. Nutr., 2005

Manach C, et al Current Opin. In Lipidology ,2005

Berrougui H, et al Atherosclerosis, 2006

Μετανάλυση μελετών δείχνει ότι οι πολυφαινόλες του τσαγιού, του ελαιόλαδου, του κακάου, της σόγιας και του κόκκινου κρασιού μειώνουν τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της αροΒ και της LDL ενώ αυξάνουν την HDL.

Zern TL, et al J. Nutr., 2005

Berrougui H, et al Atherosclerosis, 2006

## 7) Επίδραση των φανολικών συστατικών στα γονίδια

Τα φανολικά συστατικά, όταν δρουν μακροπρόθεσμα επηρεάζουν κάποια γονίδια εντός των κυττάρων των αρτηριών, ώστε αυτά να κωδικοποιήσουν αυξημένη ή μειωμένη παραγωγή ουσιών που σχετίζονται με τη στεφανιαία νόσο.

Αρκετές μελέτες έδειξαν την επίδραση των βιοφαινόλων του ελαιολάδου στο DNA των κυττάρων των αρτηριών, οπότε απορυθμίζεται το mRNA, τροποποιείται η δράση ενζύμων και αυξάνεται η αντιοξειδωτική άμυνα σε κυτταρικό επίπεδο.

Stoclet JC, et al *Europ. J. of Pharmacology*, 2004

Dell'Agli M, et al *Cardiovascular Research*, 2004

Masella R, et al *J. Nutr.*, 2004

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Τα τελευταία χρόνια 'έχουν διεξαχθεί πολλές επιστημονικές μελέτες, κλινικές δοκιμές, μελέτες σε ζωικά μοντέλα και πειράματα in vitro η μεγάλη πλειοψηφία των οποίων οδηγείται στο συμπέρασμα ότι τα φανολικά συστατικά των φρούτων, λαχανικών και ποτών φαίνεται να συνεισφέρουν στην πρόληψη της αθηροσκλήρωσης.
- Παρά το μεγάλο αριθμό των μελετών που δείχνουν θετική επίδραση των φαινολικών συστατικών συχνά εμφανίζονται αντικρουόμενες μελέτες. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικούς σχεδιασμούς, διαφορετική κλινική και διατροφική κατάσταση ατόμων, χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα πολυφαινολών κ.λ.π.
- Η πλήρης διερεύνηση των μηχανισμών δράσης των φανολικών συστατικών είναι μια πολύπλοκη διαδικασία καθώς οι μηχανισμοί αυτοί είναι πολλοί και στις περισσότερες περιπτώσεις αλληλοσυσχετίζονται. Η μελέτη τους βρίσκεται σε εξέλιξη από την επιστημονική κοινότητα.

- Είναι εμφανές από όσα ειπώθηκαν ότι όλοι οι μηχανισμοί δράσης των φαινολικών συστατικών οδηγούν στην αποτροπή δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας και λειτουργούν μέσω της τροποποίησης της έκκρισης και της δράσης ουσιών του ενδοθηλίου της στεφανιαίας αρτηρίας ενώ κάποια από αυτά εμπλέκονται και στην έκφραση γονιδίων.
- Από αυτά τα πειραματικά δεδομένα φαίνεται ότι δεν έχουν όλα τα φαινολικά συστατικά τον ίδιο βαθμό δράσης κατά της εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων.
- Ο χημικός τύπος των πολυφαινολών καθορίζει τον τρόπο μεταβολισμού και τη διαθεσιμότητά τους. Ο μικρός χρόνος παραμονής κάποιων πολυφαινολών στο αίμα ή στους ιστούς, όπως το αρτηριακό ενδοθήλιο, δεν τους επιτρέπει να ασκήσουν τις ευεργετικές τους επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα.
- Δεδομένης της εξάπλωσης της στεφανιαίας νόσου με ταχύτατους ρυθμούς, η πρόληψη της ασθένειας αυτής αποτελεί βασικό στόχο της σύγχρονης κοινωνίας. Για το λόγο αυτό η επιστημονική κοινότητα απαιτείται να διερευνήσει πλήρως τους μηχανισμούς δράσης των φαινολικών συστατικών, να διασαφηνίσει τη βιοδιαθεσιμότητά τους και να καθιερώσει τρόπους μέτρησης της βιολογικής τους δραστηριότητας.