

Τα οφέλη του ελαιολάδου στην υγεία, όπως αυτά σχετίζονται με τα μικροσυστατικά του:

Μία προσέγγιση της αντιφλεγμονώδους δράσης

Παναγιώτης Κεφάλας

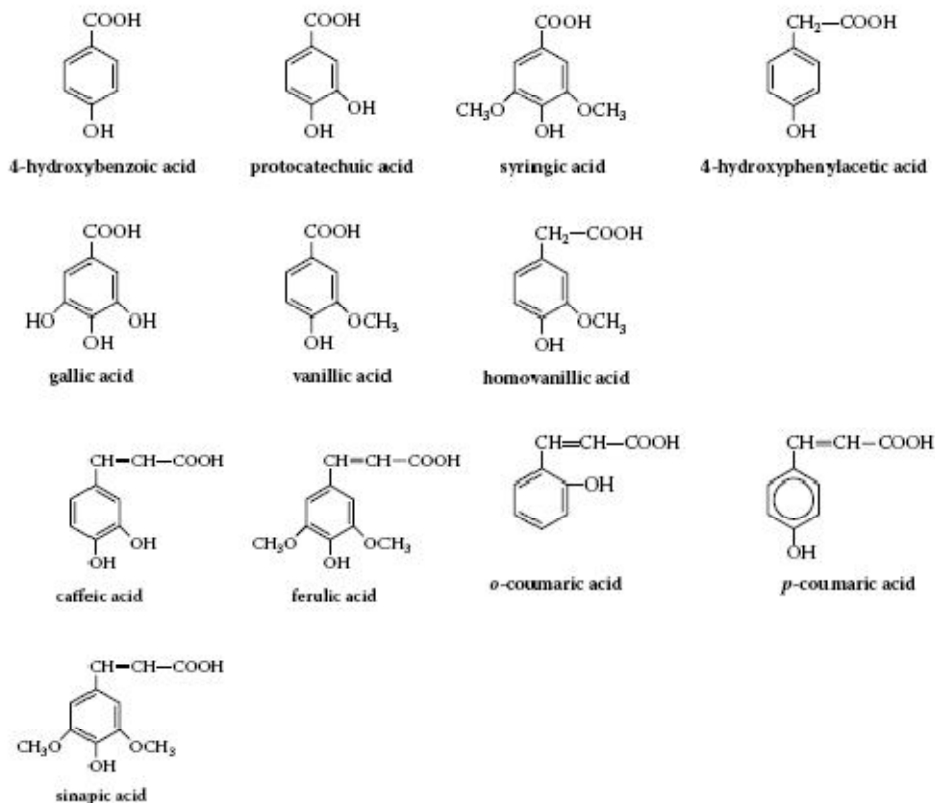
Μεσογειακό Αγρονομικό Ινστιτούτο Χανίων/ Centre International de Hautes Etudes Agronomiques Méditerranéennes

Αλσύλλιο Αγροκηπίου, 73100 Χανιά, panos@maich.gr

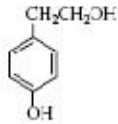
Το ελαιόλαδο χρησιμοποιείται εδώ και χιλιάδες χρόνια στην Μεσόγειο με πολλές γνωστές ιστορικές αλλά και μυθολογικές αναφορές. (Olive Oil: Minor Constituents and Health. © 2009 by Taylor & Francis Group, LLC). Ο προστατευτικός ρόλος του ελαιολάδου στην υγεία αποδίδεται στην λιπαρή του σύσταση (βλ. ελαϊκό οξύ, μονο-ακόρεστο) και στην παρουσία μικροσυστατικών, όπως εμφανίζονται κάτωθι:

Σχήμα I

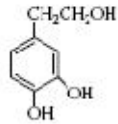
Simple phenolic acids



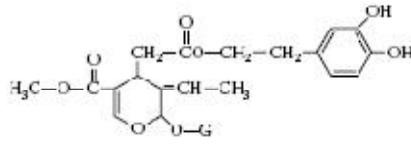
Tyrosol, hydroxytyrosol and their derivatives



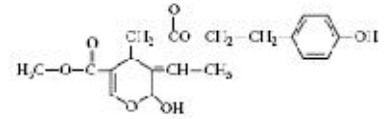
tyrosol



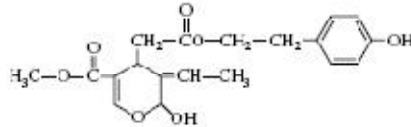
hydroxytyrosol



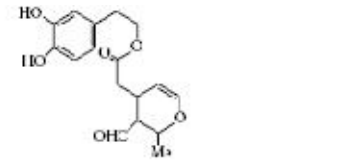
oleuropein



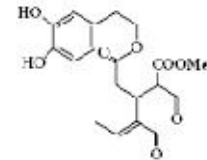
ligstroside aglycon



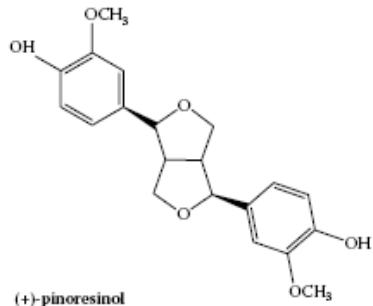
oleuropein aglycon



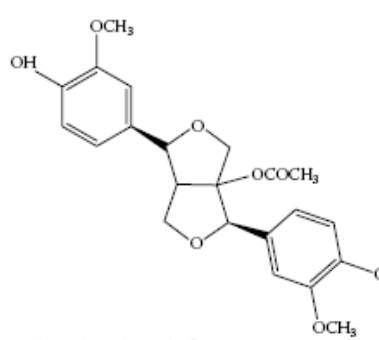
decarboxymethyl form of oleuropein aglycon



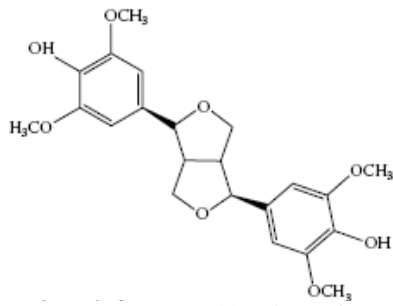
dialdehydic form of oleuropein aglycon



(+)-pinoresinol

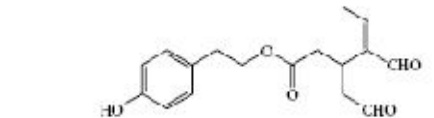


(+)-acetoxypinoresinol

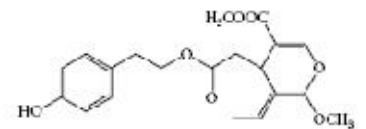


(+)-syringaresinol

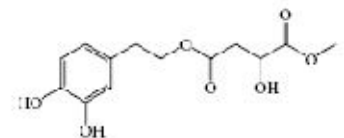
Lignans



elaeoanthal: (the decarboxylated dialdehydic form of ligstroside aglycon)

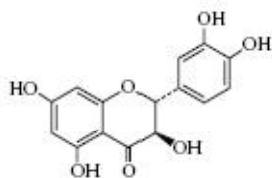


methyl acetal of the aglycon of ligstroside

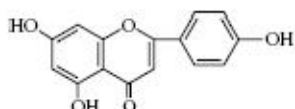


hydroxytyrosol ester of methyl malate

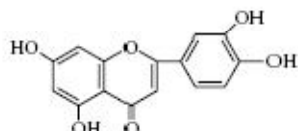
Flavonoids



(+)-taxifolin



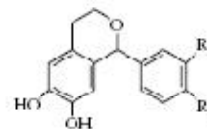
luteolin



apigenin

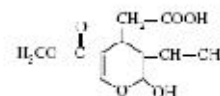
Other

hydroxy-isochroman

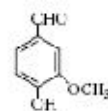


1-phenyl-6, 7-dihydroxychroman R₁, R₂ = H

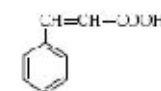
1-(3'-methoxy-4'-hydroxyphenyl)-6, 7-dihydroxychroman R₁ = -OH, R₂ = -OCH₃



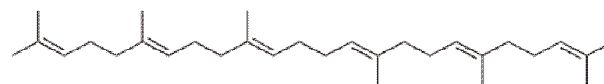
oleonic acid



vanillin



cinnamic acid



Squalene

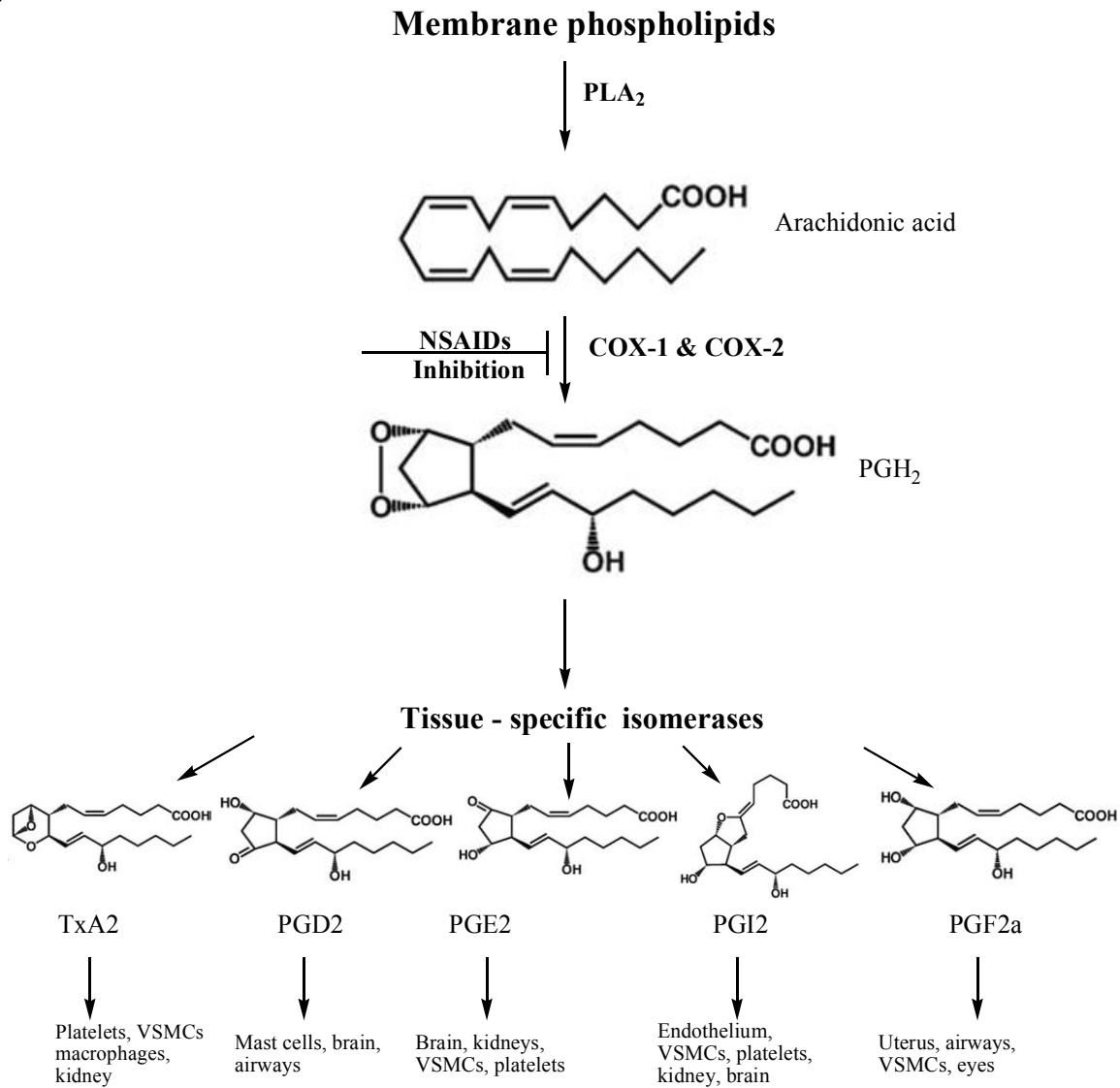
Τα τελευταία 10-15 χρόνια έχουν γίνει πολλές μελέτες σχετικά με την βιολογική δράση αυτών των ουσιών που συνεισφέρουν στην προστασία από καρδιοπάθειες και καρκίνο.

Η φλεγμονή είναι μία πολύπλοκη αντίδραση των αγγειακών ιστών σε επιβλαβή ερεθίσματα που προέρχονται από παθογόνα, κύτταρα που έχουν υποστεί κάποια ζημιά ή από ερεθιστικούς παράγοντες. Αυτή η αντίδραση του οργανισμού μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε ιστό του σώματος και αποτελεί αμυντικό ή/ και θεραπευτικό μηχανισμό. Ελλείψει φλεγμονής, τραύματα και μολύνσεις δεν θα θεραπευόντουσαν και οι ιστοί θα καταστρεφόταν. Ομως, εάν δεν εφαρμοσθεί θεραπευτική αγωγή για μεγάλο χρονικό διάστημα η κατάσταση φλεγμονής μπορεί να συμμετέχει σε μηχανισμούς παθοφυσιολογίας ασθενειών, όπως αθηροσκλήρωση – ονομάζεται επίσης αρτηριοσκλήρωση – και ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η φλεγμονώδης αντίδραση είναι μία ανοσοποιητική απόκριση ενάντια σε εισβολείς, αλλά και για την «επιδιόρθωση» ζημιών στους ιστούς. Πχ, σε περίπτωση τραυματισμού τα αιμοπετάλια ελευθερώνουν πρωτεΐνες που δημιουργούν πήγμα αίματος για να σταματήσουν την αιμορραγία. Επίσης αποκρίνονται τα λευκοκύτταρα. Τα σιτευτικά κύτταρα (mast cells), που απαντούν σε συνδετικούς ιστούς, ελευθερώνουν χημικούς **αγγελιοφόρους** που προκαλούν σύσφιξη γειτονικών αγγείων, για να ελαττωθεί η ροή του αίματος. Πιο μακριά από την πληγή, άλλες ουσίες από τα ίδια κύτταρα αυξάνουν την διαπερατότητα των αγγείων σε λευκοκύτταρα και πλάσμα για να εμπλακούν στο επεισόδιο. Τα ουδετερόφιλα (neutrophils) εκκρίνουν ουσίες που καταστρέφουν τα κυτταρικά τοιχώματα και «χωνεύουν» τους εισβολείς. Τα μακροφάγα κύτταρα (άλλη μορφή λευκοκυττάρων) εκτός από την ανοσοποιητική τους συνεισφορά εκκρίνουν κυτοκίνες, αγγελιοφόρα μόρια που ασκούν

διάφορες λειτουργίες όπως την διέγερση του μηχανισμού απελευθέρωσης άλλων ουδετεροφίλων και μακροφάγων. Επίσης ενάγουν πυρετό που βοηθάει στην θεραπεία. Η περιοχή της φλεγμονής μπορεί να εμφανίσει πρήξιμο (από τον αυξημένο αριθμό κυττάρων και υγρών), ερύθημα και πόνο. Η φλεγμονώδης αντίδραση συνεχίζεται μέχρι πλήρους απομάκρυνσης του εισβολέα. Μετά από τραυματισμό ή μόλυνση, λοιπόν, η φλεγμονώδης αντίδραση αρχίζει με ένα ερέθισμα το οποίο προκαλεί την έκκριση προσταγλανδινών, που είναι ορμόνες – κλειδιά για την ενεργοποίηση τοπικών κυτταρικών αποκρίσεων. Σε αντίθεση με τις άλλες ορμόνες που παράγονται σε συγκεκριμένους αδένες και διανέμονται μέσω του αίματος στο σώμα, οι προσταγλανδίνες συντίθενται στα κύτταρα και δρουν μόνο στον περιβάλλοντα χώρο πριν αποικοδομηθούν. Οι προσταγλανδίνες ελέγχουν πολλές λειτουργίες, μεταξύ των οποίων την σύσφιξη των μυών περί των αγγείων, την συγκόλληση αιμοπεταλίων και την σύσφιξη της μήτρας κατά τον τοκετό. Τα ένζυμα που εμπλέκονται στην βιοσύνθεση των προσταγλανδινών είναι τα COX-1 και COX-2 (Cyclo-oxygenase) και η πρόδρομη ουσία (precursor) είναι το αραχιδονικό οξύ. Επίσης, το μονοξειδίο του αζώτου Nitric oxide (NO από το εμπλεκόμενο ένζυμο type-2 isoform of nitric oxide synthase, iNOS) που συντίθεται από κύτταρα που εμπλέκονται σε ανοσοποιητικές αντιδράσεις και φλεγμονές, παίζει σημαντικό ρόλο στην άμυνα εναντίον λοιμωδών καταστάσεων. Ρυθμίζει την λειτουργικότητα, ανάπτυξη και θάνατο κυττάρων όπως τα μακροφάγα, λεμφοκύτταρα, σιτευτικά κύτταρα (mast cells), ουδετερόφιλα κλπ.

Η λειτουργία του COX-1 σχετίζεται με την προστασία της γαστρικής βλεννογόνου και με την αιμόσταση, ενώ το COX-2 σχετίζεται με πόνο, πυρετό και φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Το αραχιδονικό οξύ μετατρέπεται σε προσταγλανδίνη H₂ (PGH₂) που με τη σειρά της δίνει άλλες προσταγλανδίνες υπεύθυνες για τη διαβίβαση σημάτων φλεγμονώδους αντίδρασης (Σχήμα II). Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAID) αναστέλουν την σύνθεση της PGH₂ από τα COX, όπως η ασπιρίνη, το indomethacin, το ibuprofen κλπ, τα οποία όμως είναι μη εκλεκτικοί αναστολείς των ενζύμων αυτών με αποτέλεσμα να έχουμε διάφορα ανεπιθύμητα συμπτώματα σχετικά με την συγκόλληση αιμοπεταλίων και την γαστρεντερική οδό. Για παράδειγμα το γνωστό Ibuprofen μπορεί να ελαττώσει την δράση φαρμάκων που ρίχνουν την πίεση, ενώ επίσης μειώνει το ιξώδες του αίματος, κάτι που μπορεί να προκαλέσει εύκολες αιμοραγίες. (Ricciotti *et al.*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 31:986-1000 (2011)).

Σχήμα II

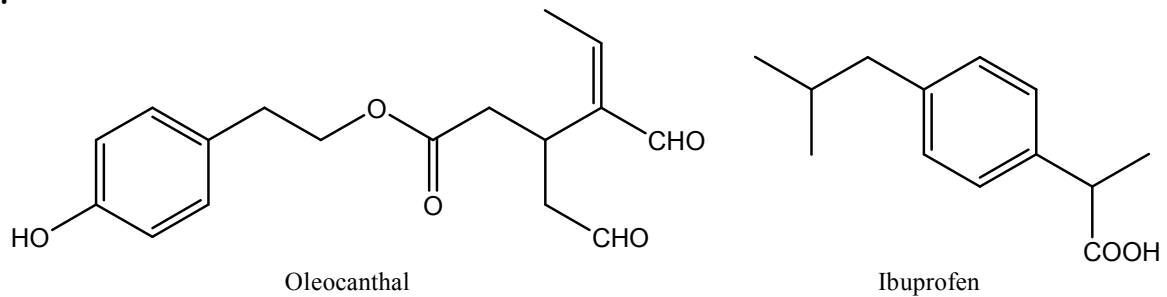


Biosynthetic pathway of prostanoids.

Η υδρόξυ τυροσόλη βρέθηκε πως αναστέλει την παραγωγή ουσιών που ενάγουν την φλεγμονώδη αντίδραση (κυτοκίνες, χημειοκίνες) (Planta Medica 77(17), 1890-1897 (2011)), καθώς επίσης και η τυροσόλη και το σκουαλένιο (6th Euro Fed Lipid Congress, Athens, Greece, 2008). Επίσης η ολεοευρωπαϊνή, το καφεϊκό οξύ και η κεμφερόλη (Nutrition, 21(3) 389-394 (2005)).

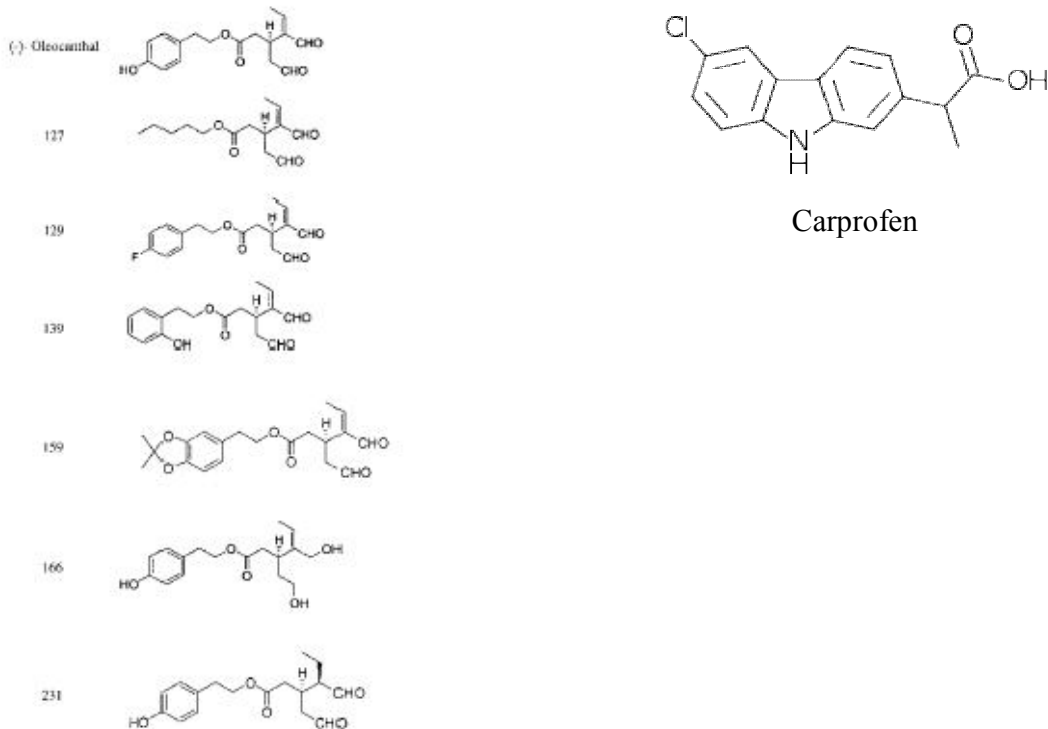
Το άγλυκο του (-)-decarboxymethyl ligstroside aglycone ταυτοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1993. (Montedoro *et al*, J. Agric. Food Chem. 41, 2228-2234 (1993)).

Σχήμα III



Μία δεκαετία αργότερα, αναφέρθηκε η συσχέτιση της ουσίας αυτής με το «κάψιμο» που προκαλούν στο βάθος του στόματος κάποια εξαιρετικά παρθένα ελαιόλαδα. Η ουσία αυτή ονομάστηκε ολεοκανθάλη (oleocanthal). Το 2005 ο Beauchamp και η ομάδα του (Beauchamp *et al.*, *Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil*. *Nature*, 437, 45-45 (2005)) ανακοίνωσαν ότι αυτή η ουσία μιμείται την δράση του NSAID ibuprofen. Η ολεοκανθάλη αναστέλλει τα ένζυμα COX 1 και COX 2 κατά 41-57%, ενώ το ibuprofen κατά 13-18%. Στατιστικά, 50g ελαιολάδου παρέχουν την ποσότητα εκείνη της ολεοκανθάλης, που είναι ισοδύναμη με το 10% της κανονικής δόσης ibuprofen για ενήλικες. Το μονοξειδίο του αζώτου και η προσταγλανδίνη PGE2 σχετίζονται με τον αρθρικό πόνο και την ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η ολεοκανθάλη αναστέλλει την παραγωγή της PGE2, καθώς και την λειτουργία της συνθάσης του οξειδίου του αζώτου και του τελικού του προϊόντος, των νιτρωδών (στο αρθρικό υγρό), που επίσης εμπλέκονται στο φλεγμονώδες επεισόδιο. (S. Cicerale, L. J. Lucas and R. S. J. Keast (2012). *Olive Oil - Constituents, Quality, Health Properties and Bioconversions*, Dr. Dimitrios Boskou (Ed.), ISBN: 978-953-307-921-9). Η ολεοκανθάλη και κάποια συνθετικά παράγωγά της ελαττώνουν την έκφραση της πρωτεΐνης iNOS σε κύτταρα χόνδρων στα οποία έγινε επαγωγή συνθηκών φλεγμονής. (Anna Iacono *et al.*, *Arthritis & Rheumatism*, 62(6), 1675–1682 (2010)). Η ολεοκανθάλη έδειξε χαμηλή κυτταροτοξικότητα σε σχέση με τα NSAID και συγκεκριμένα το carprofen (που ανοίκει στην αρυλοπροπιονική οικογένεια όπως και η ολεοκανθάλη) έναντι του οποίου έγιναν τα πειράματα και οι μετρήσεις. Αλλά πιο σημαντική ακόμη είναι η παρατήρηση ότι το παράγωγο 231 (βλ. σχήμα IV) έδειξε πολύ χαμηλή κυτταροτοξικότητα, ακόμη χαμηλότερη και από την ολεοκανθάλη. Έτσι ίσως ανοίγεται δρόμος για νέα NSAID που δεν θα έχουν ανεπιθύμητες παρενέργειες.

Σχήμα IV



Συνθετικά παράγωγα της ολεοκανθάλης και το carprofen

Η συγκέντρωση της ολεοκανθάλης στο εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο είναι αρκετά μεταβλητή από 0.2 mg/kg έως 498 mg/kg. Η διαβάθμισή της εξαρτάται από την μέθοδο ελαιοποίησης, την γεωγραφική προέλευση και ποικιλία, τις καλλιεργητικές τεχνικές, τον βαθμό ωρίμανσης και τις συνθήκες αποθήκευσης. Στις ΗΠΑ αναφέρθηκαν τιμές 22.6 ± 0.6 mg/kg, στην Ιταλία 191.8 ± 2.7 mg/kg. Ο πίνακας που ακολουθεί δείχνει τιμές για την Κορονέικη ποικιλία σε περιοχές της Ελλάδας.

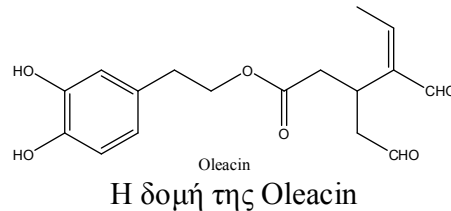
Πίνακας I

Origin	Harvest	Oleocanthal (mg/kg)	Oleacin (mg/Kg)
Paros	October 2011	355.0±12.1	146.5±4.6
Messinia	November 2011	196.5±5.1	291.7±10.2
Messinia	November 2011	212.1±4.5	259.4±9.9
Messinia	November 2011	215.0±3.9	217.2±7.5
Messinia	November 2011	281.0±8.3	126.4±2.1
Messinia	November 2011	236.2±6.1	164.0±2.6
Zakynthos	November 2010	198.3±5.2	197.2±4.8
Lakonia	November 2011	258.0±7.6	104.8±2.0
Messinia	November 2011	183.9±5.0	164.1±5.1
Messinia	November 2011	199.7±4.9	148.3±5.0

Top 10 Highest Concentration Greek Samples (All of the Koroneiki Variety)
 Evangelia Karkoula *et al.*, J. Agric. Food Chem. 2012, 60, 11696–11703

Στον πίνακα αυτό εμφανίζεται επίσης η προς την ολεοκανθάλη συγγενής oleacein η οποία προέρχεται από την γνωστή σε όλους μας ολεοευρωπαϊνή. Σημείωση: η oleacein έχει ένα επι πλέον αρωματικό υδροξύλιο σε όρθο θέση σε σύγκριση με την ολεοκανθάλη και παρουσιάζει επίσης αντιφλεγμονώδη συμπεριφορά.

Σχήμα V



Ακολουθούν μερικά στοιχεία σχετικά με τα επίπεδα της ολεοκανθάλης στο λάδι. (Olive Oil - Constituents, Quality, Health Properties and Bioconversions, Dr. Dimitrios Boskou (Ed.), ISBN: 978-953-307-921-9)):

Γενικά το πολύ νερό ελαττώνει την περιεκτικότητα σε ολεοκανθάλη. Ελαιόδενδρα με ρυθμό άρδρευσης 46 mm νερού ανά έτος έδωσαν 50.9 ± 6.5 mg/kg σε αντίθεση με το ρυθμό των 259 mm νερού ανά έτος που έδωσε 23.1 ± 1.3 mg/kg. Επίσης η πολύ ωρίμανση δεν βοηθάει στην περιεκτικότητα της ολεοκανθάλης. Μέσα σε δύο μήνες από συλλογή σε συλλογή η περιεκτικότητα μπορεί να δει πτώση από 20 έως 54%. Ενδιαφέρον έχει η παρατήρηση ότι όταν η σύνθλιψη του καρπού για την παραγωγή ελαιολάδου γίνεται μαζί με τον πυρήνα η απόδοση σε ολεοκανθάλη είναι μικρότερη απ'ότι όταν έχει αφαιρεθεί ο πυρήνας: (43.8 ± 3.1 mg/kg) έναντι (54.8 ± 3.1 mg/kg). Πιθανή εξήγηση είναι η οξειδωτική δράση του ενζύμου peroxidase που προέρχεται από τον πυρήνα. Μια επίσης σημαντική υπόθεση για περαιτέρω διερεύνηση είναι ότι οι υπόλοιπες φαινόλες του ελαιολάδου με ανάλογα δομικά χαρακτηριστικά ως προς την ολεοκανθάλη λειτουργούν συνεργιστικά ως προς την αντιφλεγμονώδη δράση.

Η υπάρχουσα βιβλιογραφία δείχνει πως η ολεοκανθάλη και τα δομικά της ανάλογα μπορούν κάλλιστα να δημιουργήσουν μια νέα γενιά, πολλά υποσχόμενων NSAID φαρμάκων, με λιγότερες ανεπιθύμητες δράσεις σε σχέση με τα υπάρχοντα στην αγορά αντιφλεγμονώδη.

Συντομογραφίες:

NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drugs - μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

COX: Cyclo-oxygenase – κυκλο-οξυγενάση

iNOS: Inducible nitric oxide synthase – Επαγωγίμη συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου

PG: Prostaglandin - Προσταγλανδίνη

