



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΙΓΑΙΟΥ

ΣΧΟΛΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Ελαιόλαδο και Εμπλουτισμός ελαιόλαδου με διάφορα Βότανα

Γκουλέμας Δημήτριος

AM6112015013

Δασκαλάκης Στυλιανός

AM6112015017

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Δρ. Κουτελιδάκης Αντώνιος, Αναπληρωτής καθηγητής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δρ. Κουτελιδάκης Αντώνιος, Αναπληρωτής καθηγητής

Δρ. Πέτσα Ανδρέας

Δρ. Καραντώνης Χαράλαμπος

Λήμνος

Φεβρουάριος 2023

Πρόλογος- ευχαριστίες:

Αρχικά θα θέλαμε να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ.Κουτελιδάκη Αντώνη, πρωτίστως για την εμπιστοσύνη που μας έδειξε να είμαστε μέρος της ερευνητικής του ομάδας, αλλά και την υποστήριξη που μου παρείχε κατά την διάρκεια της παρούσας ερευνητικής μελέτης.Τέλος θέλω να ευχαριστήσω θερμά την οικογένεια μου και τους φίλους μου, οι οποίοι ήταν δίπλα μου σε όλη την φοιτητική μου σταδιοδρομία.

Περιεχόμενα

Κατάλογος Εικόνων	5
Κατάλογος Πινάκων	7
Συντομογραφίες	8
Περίληψη	11
Abstract.....	12
Εισαγωγή	13
Κεφάλαιο 1 ^ο : Ελαιόλαδο	17
1.1 Εισαγωγικά στοιχεία	17
1.2 Σύσταση ελαιόλαδου	19
1.3 Οξειδωτικό στρες και φλεγμονή.....	21
1.4 Οφέλη υγείας του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου	23
1.4.1 Αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις.....	23
1.4.2 Προστατευτικές επιδράσεις έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	25
1.4.3 Προστατευτικές επιδράσεις έναντι του καρκίνου	28
1.4.4 Προστατευτικές επιδράσεις έναντι του μεταβολικού συνδρόμου	30
1.4.5 Προστατευτικές επιδράσεις έναντι του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.....	31
1.4.6 Αντιμικροβιακές δράσεις.....	32
1.4.7 Προστατευτικές επιδράσεις έναντι αυτοάνοσων και φλεγμονωδών νοσημάτων	33
1.4.8 Προστατευτικές επιδράσεις έναντι δερματικών παθήσεων	33
Κεφάλαιο 2 ^ο : Πηγές φυσικών βιοδραστικών συστατικών για τον εμπλουτισμό του ελαιόλαδου	35
2.1 Φύλλα ελιάς.....	35
2.2 Ελαιοπυρήνας.....	40
2.3 Εκχυλίσματα ελαιόλαδου	40
2.4 Βότανα και μπαχαρικά.....	40
2.5 Άλλες βιοδραστικές ενώσεις φυτικής προέλευσης	45
Κεφάλαιο 3 ^ο : Βελτιστοποίηση της ανάπτυξης των ελαιόλαδων	46
3.1 Έγχυση.....	46
3.2 Εκχύλιση και εμπλουτισμός.....	47
3.3 Συν – επεξεργασία	49
Κεφάλαιο 4 ^ο : Θετικά αποτελέσματα στην πρόληψη και διαχείριση νοσημάτων.....	51
4.1 Οξειδωτικό στρες.....	55

4.2 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και επακόλουθη αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακές παθήσεις	57
4.3 Εντερική ανοσοποιητική λειτουργία.....	66
Επίλογος	69
Βιβλιογραφία	71

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής. Πηγή: Akram, 2022.....	19
Εικόνα 2: Οξειδωτικό στρες και φλεγμονή. Οι επιπτώσεις τους σε διάφορα όργανα. Πηγή: Akram, 2022	22
Εικόνα 3: Χημικές δομές των κύριων φαινολικών ενώσεων του ελαιόλαδου και τα αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη οφέλη τους. Πηγή: Akram, 2022	25
Εικόνα 4: Κυτταρικά ένζυμα και μηχανισμοί που εμπλέκονται στην προστασία από τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ReactiveOxygenSpecies, ROS). Δισμουτάση υπεροξειδίου (SuperoxideDismutase, SOD), καταλάση (Catalase, CAT), υπεροξειδάση γλουταθειόνης (GlutathionePeroxidase, GPx), λιγάση γλουταμινικού – κυστεΐνης (Glutamate – CysteineLigase, GCL), γλουταθειόνη (Glutathione, GSH), οξειδωμένη γλουταθειόνη (OxidizedGlutathione, GSSH), φωσφορικό δινουκλεοσιδίου νικοτιναμίδης αδενίνης (NicotinamideAdenineDinucleotidePhosphate, NADP ⁺ / NADPH) (οξειδωμένο / ανηγμένο). Πηγή: Reboredo – Rodriguezetal., 2017	52
Εικόνα 5: Μεταγευματικές αλλαγές στην ισχαιμική αντιδραστική υπεραιμία (IschemicReactiveHyperemia, IRH) μετά την κατανάλωση διαφορετικών ελαιόλαδων. CVOO (ControlVirginOliveOil) Παρθένο ελαιόλαδο – ελέγχου, FVOO (FunctionalVirginOliveOil): λειτουργικό παρθένο ελαιόλαδο εμπλουτισμένο με τις φαινολικές του ενώσεις (500 ppm), *P< 0.05 έναντι baseline, †P< 0.05 έναντι παρθένου ελαιόλαδου στο ίδιο χρονικό σημείο. Πηγή: Vallsetal., 2015	58
Εικόνα 6: Ο ρόλος των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (Low - DensityLipoproteins, LDLs) και τα πρώιμα στάδια που εμπλέκονται στην αθηροσκλήρωση. Πηγή: Barter, 2005	59
Εικόνα 7: Επίδραση της υδροξυτυροσολής (Hydroxytyrosol, HTyr, HT) και των μεταβολιτών της στην έκκριση των πρωτεϊνών E – σελεκτίνης, P – σελεκτίνης, VCAM – 1, ICAM – 1 και MCP – 1 σε ανθρωπίνα ενδοθηλιακά κύτταρα αορτής (Human Aortic Endothelial Cells, HAEC) που διεγείρονται από τον TNF – α μετά από 24 ώρες. Τα ανθρωπίνα ενδοθηλιακά κύτταρα της αορτής συνεπώαστηκαν με μεταβολίτες HT ή HT στα 1, 2, 5 και 10 μM και TNF – α (10 ng / mL) για 24 ώρες. Επίδραση των μεταβολιτών HT ή HT στην έκκριση (A) πρωτεΐνης E – σελεκτίνης, (B) πρωτεΐνης P – σελεκτίνης, (Γ) πρωτεΐνης VCAM – 1, (Δ) πρωτεΐνης ICAM – 1 και (E) πρωτεΐνης MCP – 1. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως ποσοστό των διαλυτών μορίων κυτταρικής προσκόλλησης ή της έκκρισης πρωτεΐνης χημειοκίνης που ρυθμίζεται από τη συνολική κυτταρική πρωτεΐνη και το τυπικό σφάλμα του μέσου όρου (StandardErrorofMean, SEM). *, P < 0,05 έναντι μόνο του TNF-α. †, P < 0,05 σε σύγκριση μεταξύ των μεταβολιτών HT και HT στην ίδια συγκέντρωση. Πηγή: Fernández – Castillejo etal., 2016. 62	
Εικόνα 8: Αλλαγές στις αναλογίες των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων και του δείκτη αντίστασης στην λιποπρωτεϊνική ινσουλίνη (LipoproteinInsulinResistanceIndex, LP – IR) μετά από κατανάλωση λειτουργικών ελαιόλαδων έναντι φυσικού παρθένου ελαιόλαδου. FVOO: λειτουργικό παρθένο ελαιόλαδο εμπλουτισμένο με τις φαινολικές του ενώσεις (500 ppm), FVOOT: λειτουργικό παρθένο ελαιόλαδο εμπλουτισμένο με τις φαινολικές του ενώσεις (250 ppm) και φαινολικές ενώσεις από θυμάρι (250 ppm). *P< 0.001 έναντι παρθένου ελαιόλαδου. Οι διαφορές μεταξύ των λειτουργικών ελαιόλαδων υποδεικνύονται με αγκύλες (brackets) με την ανάλογη σημασία. Πηγή: Fernández – Castillejo etal., 2016.....	63
Εικόνα 9: Στάδια που εμπλέκονται στην αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης (ReverseCholesterolTransport, RCT), η οποία ευνοεί τη μεταφορά χοληστερόλης στο ήπαρ για την απέκκρισή της. Πηγή: OliveiraandDeFaria, 2011	65
Εικόνα 10: Διάγραμμα Venn που αναπαριστά τις διασταυρώσεις των πρωτεϊνών που εκφράζονται μετά από παρεμβάσεις VOO, FVOO και FVOOT. Οι πρωτεΐνες παρουσιάζονται με το γονιδιακό τους	

σύμβολο. Το κόκκινο αντιπροσωπεύει πρωτεΐνες που υπέρ – ρυθμίζονται και το πράσινο πρωτεΐνες που υπό – ρυθμίζονται. Πηγή: Pedretetal., 2015 67

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Πηγές φυσικών βιοδρατικών συστατικών και συνθήκες εξαγωγής για την ανάπτυξη νέου λειτουργικού παρθένου ελαιόλαδου. Πηγή: Reboredo – Rodriguezetal., 2017.....	36
---	----

Σύντομογραφίες

8 – iso PGF2 α	8 – isoprostaglandin F2 α
ABCA1 / G1	ATP Binding Cassette transporter A1 or G1
ABTS	2,20 – Azino – Bis – 3 – ethylbenzothiazoline – 6 – Sulphonic acid
Apo AI	Apolipoprotein AI
ASE	Accelerated Extraction System
CAT	Catalases
CE	Cholesteryl Ester
CETP	Cholesterylester Transfer Protein
CHD	Coronary Heart Disease
CRP	C – Reactive Protein
CVDs	Cardiovascular Diseases
CVOO	Control Virgin Olive Oil
DM2T	Diabetes Mellitus Type 2
DPPH	2,2 – Diphenyl – 1 – Picrylhydrazyl
ED	Endothelial Dysfunction
EFSA	European Food Safety Authority
En – VOO	Enriched VOO
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
EUROLIVE	Effect of Olive Oil on Oxidative Damage on European Populations
EVOO	Extra Virgin Olive Oil
FOSHU	Foods for Specified Health Use
FVOO	Functional Virgin Olive Oil
GALT	Gut – Associated Lymphoid Tissue
GCL	Glutamate – Cysteine Ligase
GPx	Glutathione Peroxidases
GR	Glutathione Reductase
GSH	Glutathione

GSSH	Oxidized Glutathione
HAECs	HTyr Metabolites in Human Aortic Endothelial Cells
HDL – C	High – Density Lipoprotein Cholesterol
HDL	High Density Lipoprotein
HPLC	High – Performance Liquid Chromatography
HT	Hydroxytyrosol
HTyr	Hydroxytyrosol
IBD	Inflammatory Bowel Diseases
ICAM – 1	Intercellular Adhesion Molecule – 1
IgA	Immunoglobulin A
IL – 1	Interleukin – 1
IOC	International Olive Council
IRH	Ischemic Reactive Hyperemia
l – HDL	large – HDL
LCAT	Lecithin Cholesterol Acyl Transferase
LDL – P	LDL – Particles
LDL	Low Density Lipoprotein
LDLr	LDL receptors
LH	Hepatic Lipase
LLE	Liquid – Liquid Extraction
LP – IR	Lipoprotein Insulin Resistance Index
LRP	LDL Receptor – related Protein
LXR / RXR	Liver X Receptor / Retinoid X Receptor
MAE	Microwave – Assisted Extraction
MCFA	Medium Chain Fatty Acids
MCP – 1	Monocyte Chemotactic Protein – 1
MD	Mediterranean Diet
MS	Metabolic Syndrome

MUFA	Mono – Unsaturated Fatty Acids
NADP	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
OHdG	8 – Hydroxy – 20 – Deoxyguanosine
OO	Olive Oil
ORAC	Oxygen Radical Absorbance Capacity
OSI	Oxidative Stability Index
PC	Phenolic Compounds
PREDIMED	Prevention with Mediterranean Diet
PV	Peroxide Value
RCT	Reverse Cholesterol Transport
RNS	Reactive Nitrogen Species
ROS	Reactive Oxygen Species
s – HDL	small – HDL
SEM	Standard Error of Mean
SFA	Saturated Fatty Acids
SFE	Supercritical Fluid Extraction
SLE	Solid – Liquid Extraction
SOD	Superoxide Dismutases
SRBI	Scavenger Receptor class B type I
TG	Triglycerides
TIMP	Tissue Inhibitor of Metalloproteinases,
TNF – a	Tumor Necrosis Factor – a
TXB2	Thromboxane – B2
Tyr	Tyrosol
USAE	Ultrasound – Assisted Extraction
VCAM – 1	Vascular Cell Adhesion Molecule – 1
VLDL	Very Low – Density Lipoprotein
NO	Nitric Oxide

Περίληψη

Το παρθένο ελαιόλαδο, το κύριο λίπος της μεσογειακής διατροφής, θεωρείται από μόνο του ως λειτουργικό τρόφιμο – όπως αναφέρει η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (European Food Safety Authority, EFSA) – λόγω της περιεκτικότητάς τους σε υγιεινές ενώσεις. Η ημερήσια πρόσληψη ενδογενών βιοενεργών φαινολικών από το παρθένο ελαιόλαδο ποικίλλει από την επίδραση πολλαπλών αγρονομικών και τεχνολογικών παραγόντων. Έτσι, μία καλή στρατηγική για να διασφαλιστεί μία βέλτιστη πρόσληψη πολυφαινόλων μέσω της συνήθους διατροφής θα ήταν η παραγωγή εμπλουτισμένου παρθένου ελαιόλαδου με γνωστές βιοδραστικές πολυφαινόλες. Διαφορετικές πηγές φυσικών βιολογικών δραστικών ουσιών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εμπλουτισμό του παρθένου ελαιόλαδου (για παράδειγμα, πρώτες ύλες που προέρχονται από την ίδια την ελιά ή / και άλλες ενώσεις από φυτά και λαχανικά, κυρίως βότανα και μπαχαρικά).

Λέξεις – κλειδιά: εμπλουτισμένο ελαιόλαδο, λειτουργικά τρόφιμα, φαινολικές ενώσεις, υγεία, βότανα

Abstract

Virgin olive oil, the main fat of the Mediterranean diet, is considered a functional food in itself – as reported by the European Food Safety Authority (EFSA) – due to their content of healthy compounds. The daily intake of endogenous bioactive phenolics from virgin olive oil varies due to the influence of multiple agronomic and technological factors. thus, a good strategy to ensure an optimal intake of polyphenols through the usual diet would be the production of enriched virgin olive oil with known bioactive polyphenols. Different sources of natural biologically active substances can be used to enrich virgin olive oil (for example, raw materials derived from the olive itself and/or other compounds from plants and vegetables, mainly herbs and spices).

Keywords: enriched olive oil, functional foods, phenolic compounds, health, herbs

Εισαγωγή

Το δόγμα «άσε την τροφή να είναι το φάρμακό σου και το φάρμακο να είναι η τροφή σου» διατυπώθηκε από τον Ιπποκράτη 2500 χρόνια πριν. Ως εκ τούτου, καθιερώθηκε ότι τα τρόφιμα παρέχουν οφέλη στην υγεία του ανθρώπου. Αυτή η έννοια αναπτύχθηκε για πρώτη φορά στην Ιαπωνία τη δεκαετία του 1980, όταν, αντιμέτωπο με την κλιμάκωση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης, το Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας εγκαινίασε ένα ρυθμιστικό σύστημα για την έγκριση τροφίμων που καλούνται Τρόφιμα για Συγκεκριμένη Υγειονομική Χρήση (Foods for Specified Health Use, FOSHU), με τεκμηριωμένα οφέλη για την υγεία με την ελπίδα βελτίωσης της υγείας του γηράσκοντος πληθυσμού του έθνους. Παρά το γεγονός ότι οι κυβερνήσεις της Ευρώπης και των Ηνωμένων Πολιτειών δεν έχουν επίσημο ορισμό για το «λειτουργικό φαγητό», οι ερευνητές της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι «τα διατροφικά προϊόντα μπορούν μόνο να θεωρούνται λειτουργικά εάν μαζί με τη βασική διατροφική επίδραση έχουν ευεργετικά αποτελέσματα σε μία ή περισσότερες λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού, βελτιώνοντας έτσι είτε τις γενικές και φυσικές συνθήκες ή/και μειώνοντας τον κίνδυνο προόδου των ασθενειών» (Martirosyan and Singh, 2015).

Οι καταναλωτές έχοντας τη μεγαλύτερη ευθύνη για την υγεία τους, στρέφονται όλο και περισσότερο στη βελτίωση της διατροφής τους. Η Μεσογειακή Διατροφή χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη εξωγενών διαιτητικών φαινολικών ενώσεων ως συνέπεια της υψηλής πρόσληψης παρθένου ελαιόλαδου (Virgin Olive Oil, VOO), φρούτων, ξηρών καρπών, λαχανικών και δημητριακών, της μέτριας πρόσληψης ψαριών και πουλερικών, της χαμηλής πρόσληψης γαλακτοκομικών προϊόντων, κόκκινου κρέατος, επεξεργασμένου κρέατος και γλυκών και της μέτριας κατανάλωσης κρασιού με τα γεύματα (Willett et al., 1995). Αποτελέσματα από την μελέτη PREDIMED (Prevention with Mediterranean Diet) έδειξαν ότι η υψηλότερη πρόσληψη φαινολών στη Μεσογειακή Διατροφή σχετίζεται με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων, μεταβολικού συνδρόμου, καρκίνου και ηλικιακά σχετιζόμενης γνωστικής έκπτωσης (Casas et al., 2014; Mayneris – Perxachsetal., 2014).

Στη Μεσογειακή Διατροφή, το ελαιόλαδο (OliveOil, OO) είναι η κύρια προστιθέμενη πηγή λιπιδίων που χρησιμοποιείται στην παρασκευή των τροφίμων, τόσο ωμό (για παράδειγμα, σε σαλάτες ή καρυκεύματα), ως συστατικό σε συνταγές, καθώς και για μαγείρεμα (για παράδειγμα, τηγάνισμα ή ψήσιμο στη σχάρα). Η χημική σύνθεση ελαιόλαδου αποτελείται από κύριες ενώσεις – οι οποίες αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 98% του συνολικού βάρους του ελαίου – και δευτερεύουσες ενώσεις, οι οποίες αντιπροσωπεύουν περίπου το 2% του συνολικού βάρους του ελαίου, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων από 230 χημικών ενώσεων, όπως για παράδειγμα, αλειφατικών και τριτερπενικών αλκοολών, στερολών, υδρογονανθράκων, πτητικών ενώσεων και αντιοξειδωτικών. Τα κύρια αντιοξειδωτικά του παρθένου ελαιόλαδου περιλαμβάνουν καροτίνες και μονοαδικές βιοδραστικές φαινολικές ενώσεις (λιπόφιλες και υδρόφιλες φαινόλες). Αν και οι λιπόφιλες φαινόλες (όπως οι τοκοφερόλες) μπορούν να βρεθούν σε άλλα φυτικά έλαια, η υδρόφιλη φαινολική σύνθεση είναι χαρακτηριστική μόνο στο παρθένο ελαιόλαδο (ServiliandMontedoro, 2002). Η υδροξυτυροσώλη (Hydroxytyrosol, HTyr, HT), που υπάρχει κυρίως ως παράγωγο σεκοϊριδοειδούς μαζί με μικρές ποσότητες ελεύθερων μορφών και ακετυλιωμένων παράγωγων (οξικό HTyr), είναι η πιο αντιπροσωπευτική φαινόλη μεταξύ των υδρόφιλων ενώσεων στο παρθένο ελαιόλαδο ακολουθούμενη από την τυροσώλη (Tyrosol, Tyr) και τα σεκοϊριδοειδή παράγωγά της. Επιπρόσθετα, εκτός από τις φαινολικές αλκοόλες, άλλες χημικές φαινολικές ομάδες όπως οι φλαβόνες, οι λιγνάνες και τα ισοχρωμάνια μπορούν να βρεθούν σε μικρή έκταση (Reboredo–Rodriguezetal., 2017).

Αρκετές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι οι πολυφαινόλες απορροφώνται με δόσοεξαρτώμενο τρόπο και επιπλέον, ότι η υψηλή πρόσληψη φαινολών του ελαιόλαδου αυξάνει τις συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα (Catalanetal., 2015; Oliveras – Lopezetal., 2014). Το πλούσιο σε πολυφαινόλες παρθένο ελαιόλαδο έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα και μειώνει τον πολλαπλασιασμό των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης σε σύγκριση με το παρθένο ελαιόλαδο χαμηλής περιεκτικότητας σε πολυφαινόλες (Martin–Pelaezetal., 2015; Romeuetal., 2016). Ειδικότερα, η μελέτη EUROLIVE (Effect of Olive Oil on Oxidative Damage on European Populations) ανέδειξε την αύξηση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (High–Density Lipoprotein Cholesterol, HDL–C), την μείωση της *in vivo* οξειδωτικής βλάβης των λιπιδίων και την αύξηση της εκροής της HDL χοληστερόλης από τα μακροφάγα (Gomezetal., 2014) σε άμεση συνάρτηση με τα

επίπεδα των φαινολικών ενώσεων (PhenolicCompounds, PC) του ελαιόλαδου. Τα ίδια αποτελέσματα σχετικά με την πρόσληψη παρθένου ελαιόλαδου σε υγιείς ανθρώπους περιγράφηκαν από τον Hernáez και τους συνεργάτες του το 2014. Ως εκ τούτου, η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EuropeanFoodSafetyAuthority, EFSA) ενέκρινε έναν ισχυρισμό υγείας για τις πολυφαινόλες του ελαιόλαδου. Αυτός ο ισχυρισμός υγείας αποδεικνύει ότι «οι πολυφαινόλες του ελαιόλαδου συμβάλλουν στην προστασία των λιπιδίων του αίματος από το οξειδωτικό στρες, δηλώνοντας παράλληλα ότι ο εν λόγω ισχυρισμός υγείας μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο για ελαιόλαδο που περιέχει τουλάχιστον 5 mg HTyr ή / και τα παράγωγά του ανά 20 g ελαιόλαδου» (CommissionRegulation, 2012). Οι φαινολικές ενώσεις του ελαιόλαδου έχουν επίσης θετικές επιδράσεις σε άλλες φυσιολογικές παραμέτρους όπως δείκτες φλεγμονής, λειτουργία αιμοπεταλίων, κυτταρική λειτουργία και καρδιαγγειακή υγεία (Covasetal., 2014; Hernaezetal., 2015; Medina – Remonet., 2015).

Η ημερήσια πρόσληψη βιοδραστικών φαινολικών ενώσεων από το παρθένο ελαιόλαδο είναι μεταβλητή λόγω της επίδρασης πολλαπλών αγρονομικών και τεχνολογικών παραγόντων, όπως η ποικιλία και ο δείκτης ωρίμανσης, μεταξύ των πιο σημαντικών. Ως εκ τούτου, μια μεγάλη ποικιλία παρθένων ελαιόλαδων μπορεί να βρεθεί στην αγορά, που περιέχει αρκετά διαφορετική περιεκτικότητα και συνθέσεις πολυφαινολών (Segadeetal., 2016). Επομένως, μια καλή στρατηγική για τη διασφάλιση της βέλτιστης πρόσληψης πολυφαινολών μέσω της συνήθους διατροφής θα ήταν η παραγωγή εμπλουτισμένου παρθένου ελαιόλαδου (EnrichedVOO, En-VOO) με γνωστές βιοδραστικές πολυφαινόλες (Fernandez–Castillejoetal., 2016; Garridoetal., 2013).

Ένας μεγάλος αριθμός διαφορετικών πηγών φυσικών βιολογικών δραστικών ουσιών, γνωστών ως λειτουργικών, μπορεί ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί για τον εμπλουτισμό του παρθένου ελαιόλαδου (38). Αρκετές δημοσιευμένες μελέτες για τον εμπλουτισμό του παρθένου ελαιόλαδου έχουν χρησιμοποιήσει πρώτες ύλες που προέρχονται από το ίδιο το ελαιόδεντρο, κυρίως φύλλα ή ελαιοπυρήνα που λαμβάνεται μετά τη μηχανική εκχύλιση του ελαίου, αποτελώντας μία φθηνή και καλή πηγή φαινολικών ενώσεων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αύξηση της συγκέντρωσης του εμπλουτισμένου ελαίου. Άλλες μελέτες χρησιμοποίησαν φυτά και λαχανικά, κυρίως βότανα και μπαχαρικά, όπως καυτερή πιπεριά, σκόρδο, ρίγανη,

δεντρολίβανο, λεβάντα, φασκόμηλο, μέντα, βασιλικό, λεμόνι και θυμάρι, μεταξύ άλλων (Reboredo–Rodriguezetal., 2017).

Μέχρι το 2035, 70 εκατομμύρια άνθρωποι θα είναι ηλικίας >65 ετών. Η μεγάλη αύξηση του ηλικιωμένου πληθυσμούθα συνεπάγεται με μεγαλύτερη συχνότητα ηλικιακά σχετιζόμενων χρόνιων ασθενειών όπως καρδιοπάθειες, καρκίνος, οστεοπόρωση και νόσος Alzheimer, μεταξύ άλλων, αυξάνοντας κατά πολύ το κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Στην πραγματικότητα, η πρόληψη παθολογιών μέσω της διατροφής είναι μια σημαντική πρόκληση για τη δημόσια υγείαπροκειμένου να μειωθεί η νοσηρότητα, η θνησιμότητα και το κόστος για την κοινωνία. Υπό αυτή την έννοια, το En – VOO θα μπορούσε να συμβάλει στην προαγωγή της υγείας διατηρώντας ή μειώνοντας την περιεκτικότητα σε διατροφικό λίπος (Reboredo–Rodriguezetal., 2017).

Κεφάλαιο 1^ο: Ελαιόλαδο

1.1 Εισαγωγικά στοιχεία

Η καλλιέργεια ελαιόδεντρων και η παραγωγή ελαιόλαδου έχουν συσχετιστεί με την ιστορία και τον πολιτισμό των ανθρώπων, που ζούσαν γύρω από τη Μεσόγειο Θάλασσα. Πολλά αρχαιολογικά στοιχεία μαρτυρούν ότι οι κάτοικοι αυτής της περιοχής κατανάλωναν ελιές από την εποχή του χαλκού. Κατά τη διάρκεια των χιλιετιών, το ελαιόλαδο έχει χρησιμοποιηθεί όχι μόνο ως διαιτητικό συστατικό, αλλά και ως καύσιμο λαμπτήρων, για καλλυντικές και φαρμακολογικές χρήσεις, για ειδικές τελετουργίες όπως το χρίσμα βασιλιάδων, πολεμιστών κ.λπ. Έλληνες φιλόσοφοι είχαν επιδείξει ενδιαφέρον στην εξέταση των θεραπευτικών και φαρμακευτικών οφελών του ελαιόλαδου, ενώ ο Αριστοτέλης και ο Ιπποκράτης είχαν συστήσει το ελαιόλαδο για τη θεραπεία πολλών ασθενειών, όπως της δερματίτιδας, των προβλημάτων του στομάχου και του εντέρου, καθώς και την προστασία από τον ήλιο και τα εγκαύματα του δέρματος (Foscolouetal., 2018; Moro, 2016; Salazaretal., 2017).

Έθνη με διαφορετικό εθνικό, ιστορικό και πολιτισμικό υπόβαθρο και θρησκευτικές πεποιθήσεις έχουν ζήσει στην περιοχή της Μεσογείου, όπου καλλιεργούνταν οι ελιές (Franconi et al., 2020). Τις τελευταίες δεκαετίες, οι ειδικοί αναγνωρίζουν ότι η διατροφή των ανθρώπων της Μεσογείου είναι από τις πιο υγιεινές δίαιτες στον κόσμο, λόγω της χαμηλότερης συχνότητας εμφάνισης πολλών χρόνιων ασθενειών, όπως καρδιαγγειακών παθήσεων και ηλικιακά σχετιζόμενων νοσημάτων μεταξύ αυτών των ανθρώπων (Cicerale et al., 2012; Gaforio et al., 2019). Συγκεκριμένα, τη δεκαετία του 1960, η έννοια της Μεσογειακής Διατροφής (Mediterranean Diet, MD) επινοήθηκε από τον Ancel Keys με βάση την έρευνά του για τις παραδοσιακές γαστρονομικές πρακτικές στις αγροτικές περιοχές της Νότιας Ιταλίας, της Κρήτης και άλλων χωρών της λεκάνης της Μεσογείου. Η έρευνά του, η οποία ξεκίνησε ως μέρος της Μελέτης των Επτά Χωρών με ιδιαίτερη έμφαση στις διατροφικές πρακτικές για την πρόληψη των στεφανιαίων παθήσεων με την αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων (Saturated Fatty Acids, SFA) με ακόρεστα λιπαρά οξέα, συμπεριλαμβανομένων των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (Poly-Unsaturated Fatty Acids, PUFA) και των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (Mono-Unsaturated Fatty Acids, MUFA), που προέρχονται κυρίως από το ελαιόλαδο, έδειξε ότι οι άνθρωποι που ζουν στη λεκάνη της Μεσογείου έχουν πράγματι

μικρότερα ποσοστά καρδιαγγειακών επεισοδίων και μειωμένο κίνδυνο άλλων ασθενειών (Gaforioetal., 2019; Mazzocchietal., 2019; Moro, 2016; Nocellaetal., 2018; Visiolietal., 2018). Μισό αιώνα αργότερα, το 2010, η Μεσογειακή Διατροφή κατέστη μέρος της πολιτιστικής κληρονομιάς του Εκπαιδευτικού Επιστημονικού και Πολιτιστικού Οργανισμού των Ηνωμένων Εθνών (UnitedNationsEducationalScientificandCulturalOrganization, UNESCO), όπου ορίζεται ως«ένα σύνολο δεξιοτήτων, γνώσεων, τελετουργιών, συμβόλων και παραδόσεων σχετικά με τις καλλιέργειες, την συγκομιδή, το ψάρεμα, την κτηνοτροφία, τη διατήρηση, την επεξεργασία, το μαγείρεμα και ιδιαίτερα την κοινή χρήση και την κατανάλωση τροφίμων» (Franconietal., 2020; Moroetal., 2016; TrajkovskaPetkoskaandBroach, 2021).

Η παραδοσιακή Μεσογειακή κουζίνα δίνει έμφαση στην άφθονη πρόσληψη ποικιλίας λαχανικών, φρούτων, οσπρίων, δημητριακώνολικής αλέσεως και ξηρών καρπών, στη μέτρια πρόσληψη θαλασσιών και ψαριών,και στη χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος, γλυκών και άλλων επεξεργασμένων τροφίμων, ενώ το κόκκινο κρασί συνήθως καταναλώνεται με τα γεύματα. Το ελαιόλαδο (OliveOil, OO), γνωστό ως υγρός χρυσός, που χρησιμοποιείται κυρίως ως παρθένο ελαιόλαδο (VirginOliveOil, VOO) ή ως εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο (ExtraVirginOliveOil, EVOO), είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα της Μεσογειακής Διατροφής (Guasch–Ferreetal., 2020; TrajkovskaPetkoskaandBroach, 2021) και η κύρια πηγή υγιεινώνδιαιτητικών λιπαρών, τα οποία μαζί με άλλα βιοενεργά συστατικά του ελαιόλαδου, όπως οι πολυφαινόλες, συσχετίζονται με τη μακροζωία, την ευεξία και τη χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης χρόνιων ασθενειών, ιδιαίτερα καρδιαγγειακών νοσημάτων (CardiovascularDiseases, CVDs), ιδιαίτερα στους πληθυσμούς που κατοικούν στην περιοχή της Μεσογείου (Tejadaetal., 2017; Visiolietal., 2018).

Η Εικόνα 1 αποτελεί μια σχηματική παρουσίαση της Μεσογειακής Διατροφής με τα τρόφιμα που καταναλώνονται σε αφθονία να τοποθετούνται στο κάτω μέρος της πυραμίδας και αυτά που καταναλώνονται σπάνια στην κορυφή της πυραμίδας.Σημαντικό μέρος της Μεσογειακής Διατροφής είναι η κοινωνική πτυχή του μεσογειακού τρόπου ζωής, η φιλικότητα και η καθημερινή σωματική δραστηριότητα, που παρουσιάζεται επίσης στο κάτω μέρος της πυραμίδας της Μεσογειακής Διατροφής (Akram, 2022).



Εικόνα 1: Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής. Πηγή: Akram, 2022

1.2 Σύσταση ελαιόλαδου

Τα κύρια συστατικά του ελαιόλαδου είναι τα σαπωνοποιήσιμα λιπίδια (~98%), τα οποία είναι ως επί το πλείστον τριγλυκερόλες, MUFA (ελαϊκό οξύ, 55%–83%), PUFA (λιγνελαιϊκό οξύ, 2,5%–21%) και SFA (παλμιτικό οξύ, 7,5% – 20%). Το δευτερεύον (μη – σαπωνοποιήσιμο) κλάσμα (~2%) περιλαμβάνει περισσότερες από 200 χημικές ενώσεις, μεταξύ των οποίων περισσότερες από 30 είναι φαινολικές ενώσεις (όπως υδροξυτυροσόλη, ελευρωπαΐνη, ελαιοκανθάλη και τυροσόλη), φαινολικά οξέα (όπως βανιλικό οξύ, συριγγικό οξύ και γαλλικό οξύ), φλαβονοειδή (όπως εριοδικτυόλη, απιγενίνη και λουτεολίνη), σεκοιριδοειδή (όπως ελαιασίνη και ελαιοκανθάλη) και λιγνάνες (Atlanteetal., 2020; Lozano–Castellonet al., 2020; Mazzocchiet al., 2019; Mehmoodetal., 2020; Rocchettiet al., 2020; Rodriguez – Lopezetal., 2020; SerreliandDeiana, 2020).

Το λιπιδικό κλάσμα (MUFA, PUFA) στο ελαιόλαδο δίνει τον λιπόφιλο χαρακτήρα που είναι υπεύθυνος για τις προστατευτικές ιδιότητες σε στεφανιαίες, αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις διαταραχές, παρέχοντας αντιθρομβωτικές και ρυθμιστικές επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση (Jimenez–Lopezetal., 2020). Τα υπολειπόμενα συστατικά όπως η α – τοκοφερόλη, οι τοκοτριενόλες και τα καροτενοειδή, όπως το β – καροτένιο και η λουτεΐνη, το σκουαλένιο και άλλα τριτερπένια, οι στερόλες και οι χρωστικές είναι επίσης σημαντικά στοιχεία για την

ανθρώπινη υγεία και ευθύνονται για την ελαιώδη γεύση και το άρωμα του ελαιόλαδου. Η χλωροφύλλη (ένα μη – λιπαρό συστατικό) στο ελαιόλαδο, καθορίζει το χρώμα του ελαιόλαδου. Ο ρόλος της έγκειται στην διευκόλυνση της κυτταρικής ανάπτυξης, και της διέγερσης του σχηματισμού αιμοσφαιρίων (αιμοποίηση – ερυθροποίηση) (Salazaretal., 2017). Η βιοδραστικότητα των φαινολικών ενώσεων σχετίζεται με διαφορετικές ιδιότητες, αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις, αν και ο μοριακός μηχανισμός αυτών των ενώσεων σε σχέση με πολλές ασθένειες θα μπορούσαν να έχουν διαφορετικούς κυτταρικούς στόχους (Rodríguez–Lopezetal., 2020). Η περιεκτικότητά τους στο ελαιόλαδο ποικίλλει ανάλογα με το κλίμα, την ποικιλία, την ωριμότητα των ελιών, την συγκομιδή, καθώς και τη διαδικασία παραγωγής του ελαιόλαδου (HoffmanandGerber, 2015; LanzaandNifali, 2020; Prestietal., 2017; SerreliandDeiana, 2020; Tejadaetal., 2017).

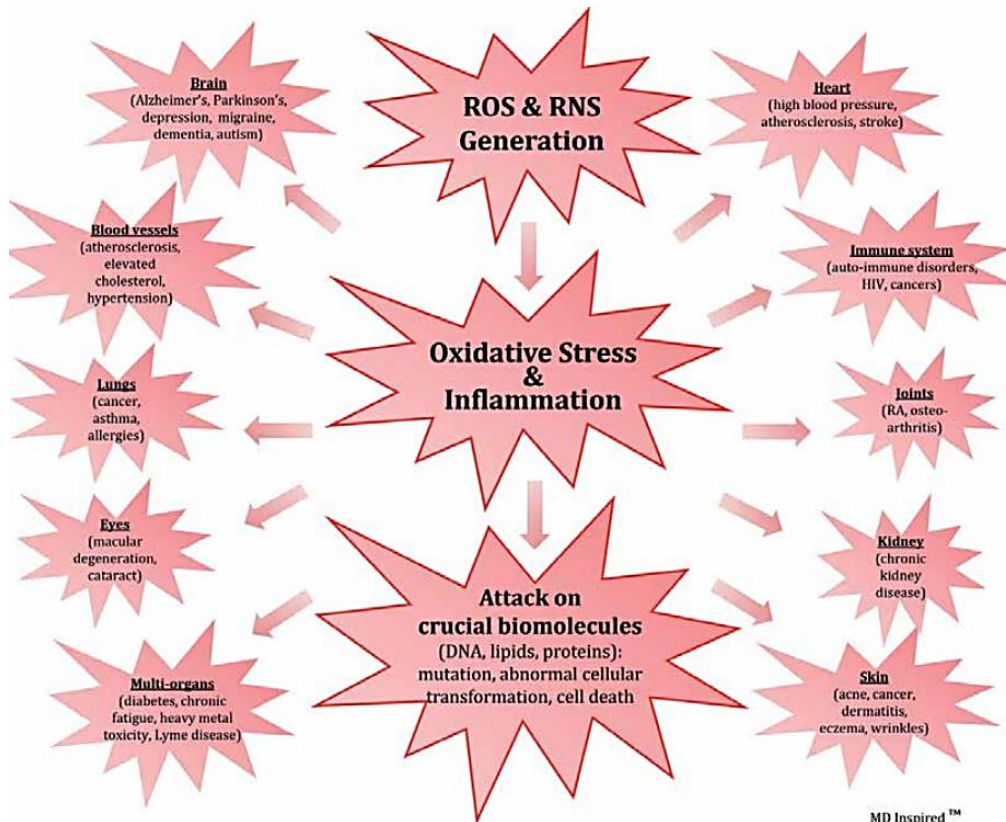
Οι διάφοροι τύποι ελαιόλαδου ταξινομούνται ανάλογα με την οξύτητά τους, εκφραζόμενη ως ποσοστό ελαϊκού οξέος (πρότυπο Διεθνούς Συμβουλίου Ελαιόλαδου [InternationalOliveCouncil, IOC]). Για παράδειγμα, το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο έχει ελεύθερη οξύτητα < 0,8 γραμμάρια / 100 γραμμάρια, το παρθένο ελαιόλαδο < 2 γραμμάρια / 100 γραμμάρια και το συνηθισμένο ελαιόλαδο < 3,3 γραμμάρια/100 γραμμάρια. Κατά τη διαδικασία ραφινάρισματος ορισμένα από τασημαντικά συστατικά, όπως οι φαινολικές ενώσεις και το σκουαλένιο, χάνονται. Ως εκ τούτου, το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο είναι το ελαιόλαδο με την υψηλότερη περιεκτικότητα σε φαινολικές ενώσεις με μέση ολική περιεκτικότητα σε πολυφαινόλες > 55 mg/100 g (Tejadaetal., 2017).

Μεταξύ των πολλών συστατικών του ελαιόλαδου, έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στις φαινολικές ενώσεις λόγω της αντιοξειδωτικής και αντιφλεγμονώδους δράσης, καθώς η φλεγμονή είναι ένας σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας για αρκετές μη – μεταδοτικές ασθένειες (Fernandesetal., 2020; Jimenez–Lopezetal., 2020; Prestietal., 2017; Rodríguez–Lopezetal., 2020). Υπάρχουν διάφορες φαινολικές ενώσεις στο ελαιόλαδο, οι οποίες μπορούν να ταξινομηθούν ως απλές φαινόλες (υδροξυτυροσόλη, τυροσόλη), σεκοιριδοειδή (ελευρωπαΐνη) και λιγνάνες. Μεταξύ αυτών, η ελευρωπαΐνη, η υδροξυτυροσόλη και η ελαιοκανθάλη είναι οι πιο μελετημένες ενώσεις με αποδεδειγμένα οφέλη, ιδιαίτερα στην εξουδετέρωση αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ReactiveOxygenSpecies, ROS) (Atlanteetal., 2020; Franciscoetal., 2019; Lozano–Castellonet al., 2020; Klimovaetal., 2019).

1.3 Οξειδωτικό στρες και φλεγμονή

Το οξειδωτικό στρες ορίζεται ως μια ανισορροπία μεταξύ του οξειδωτικού και του αντιοξειδωτικού συστήματος του σώματος, υπέρ των οξειδωτικών ενώσεων. Εμφανίζεται όταν η παραγωγή ελεύθερων ριζών, δραστικών ειδών οξυγόνου και δραστικών ειδών αζώτου (Reactive Nitrogen Species, RNS), κατά τη διάρκεια των φυσιολογικών μεταβολικών διεργασιών των κυττάρων ή από εξωτερικούς παράγοντες (ρύπανση, καπνός, ακτινοβολία και χημικές ουσίες) είναι μη – ισορροπημένη από τα αντιοξειδωτικά του αμυντικού συστήματος του σώματος. Το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται στην αιτιολογία πολλών ασθενειών. Συγκεκριμένα, το οξειδωτικό στρες είναι ένα από τα κύρια κυτταρικά χαρακτηριστικά της έναρξης παθολογικών καταστάσεων, όπως νευροεκφυλιστικές διαταραχές (νόσος Alzheimer και νόσος Parkinson), νεφρική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, ισχαιμία, αθηροσκλήρωση, πνευμονική δυσλειτουργία, καρκίνοι και γήρανση (Biswas, 2016; Chatterjee, 2016; Hussain et al., 2016; Presti et al., 2017; Salazar et al., 2017; Simpson and Oliver, 2020).

Το οξειδωτικό στρες μπορεί να ενεργοποιήσει μια ποικιλία μεταγραφικών παραγόντων, οι οποίοι οδηγούν σε διαφορετική έκφραση ορισμένων γονιδίων που εμπλέκονται με διαφορετικούς τρόπους σε φλεγμονώδη μονοπάτια (Chatterjee, 2016; Hussain et al., 2016; Simpson and Oliver, 2020). Η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες είναι αλληλένδετα και στενά συνδεδεμένα σε πολλές παθοφυσιολογικές διεργασίες. Στις περισσότερες περιπτώσεις, από κοινού αυτές οι δύο καταστάσεις συμμετέχουν στην παθογένεση των χρόνιων παθήσεων (Biswas, 2016). Το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή, όταν δεν εξισορροπούνται από το αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα του οργανισμού, μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγές των κρίσιμων βιομορίων στο σώμα. Συγκεκριμένα, τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου και αζώτου, ως μόρια υψηλής αντίδρασης μπορούν να βλάψουν τις κυτταρικές δομές, όπως για παράδειγμα, τους υδατάνθρακες, τα νουκλεϊκά οξέα, τα λιπίδια και τις πρωτεΐνες και να μεταβάλλουν τις λειτουργίες τους μέσω της υπεροξειδωσίας των λιπιδίων, βλαβών του DNA και της οξείδωσης των πρωτεϊνών, οδηγώντας σε κυτταρικές μεταλλάξεις, μη – φυσιολογική κυτταρική ανάπτυξη, απόπτωση και νέκρωση (Εικόνα 2) (Chatterjee, 2016; Hoffman and Gerber, 2015).



Εικόνα 2: Οξειδωτικό στρες και φλεγμονή. Οι επιπτώσεις τους σε διάφορα όργανα. Πηγή: Akram, 2022

Από την άλλη πλευρά, το ανθρώπινο αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα περιλαμβάνει ενδογενή και εξωγενή αντιοξειδωτικά μόρια. Ένζυμα, όπως η υπεροξειδική δισμουτάση, η καταλάση, η αναγωγάση της γλουταθειόνης και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης σχηματίζουν το σώμα του εγγενούς αντιοξειδωτικού συστήματος, ενώ ορισμένα στοιχεία ή ενώσεις, όπως το σελήνιο, ο ψευδάργυρος, οι βιταμίνες A, C και E και οι φαινόλες, που προέρχονται κυρίως από τη διατροφή, ανήκουν στην ομάδα των εξωγενών αντιοξειδωτικών. Ως εκ τούτου, το επίπεδο και η ποικιλομορφία των αντιοξειδωτικών στοιχείων στον οργανισμό είναι πολύ σημαντικά για την αντιμετώπιση και την εξουδετέρωση του οξειδωτικού στρες, και κατά επέκταση για τη βιωσιμότητα, την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, και τη λειτουργία των οργάνων. Τα ενζυματικά και μη – ενζυματικά αντιοξειδωτικά είναι συνήθως αποτελεσματικότεροι αποκλεισμού των επιβλαβών επιπτώσεων των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου. Ωστόσο, στα ανθρώπινα κύτταρα, η de novo παραγωγή αντιοξειδωτικών είναι πολύ περιορισμένη. Επίσης, σε παθολογικές καταστάσεις, το αντιοξειδωτικό σύστημα μπορεί να

κατακλυστεί. Ως εκ τούτου, η πρόσληψη εξωγενών αντιοξειδωτικών μπορεί να βοηθήσει στην καταπολέμηση του οξειδωτικού στρες. Στο πλαίσιο αυτό, ο ρόλος των διαιτητικών αντιοξειδωτικών, όπως των πολυφαινολών, των καροτενοειδών, των τοκοφερολών, των τοκοτριενολών και άλλων είναι πολύ σημαντικός (Akram, 2022).

Το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο, ως πλούσια πηγή αντιοξειδωτικών, έχει αναγνωρισθεί και συνιστάται από πολλούς ειδικούς, ιατρούς, διαιτολόγους, διατροφολόγους για την προστασία από το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή και τις σχετιζόμενες ασθένειες (Prestietal., 2017). Στο πλαίσιο αυτό, η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EuropeanFoodSafetyAuthority, EFSA) το 2011 ενέκρινε έναν ισχυρισμό υγείας που αναφέρει ότι η διατροφική πρόσληψη των πολυφαινολών από το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο είναι σε θέση να προστατεύσει τα λιπίδια του αίματος από οξειδωτική βλάβη. Ωστόσο, για να είναι έγκυρος αυτός ο ισχυρισμός, θα πρέπει να καταναλώνονται 5 mg/ημέρα υδροξυτυροσόλης και των παραγώγων του (CommissionRegulation, EU, 432/2012)(Criado–Navarroetal., 2020; DeSantisetal., 2019; Gambinoetal., 2018; Rodriguez–Lopezetal., 2020).

1.4 Οφέλη υγείας του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου

1.4.1 Αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις

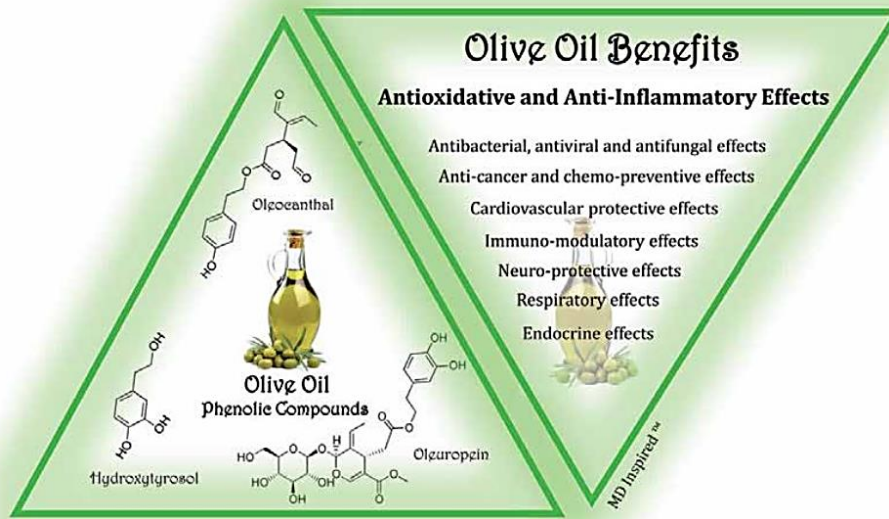
Τα οφέλη του ελαιόλαδου, και ειδικά αυτά του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου, στον ανθρώπινο οργανισμό είναι καλώς καθιερωμένα και οφείλονται κυρίως στη σύνθεσή του. Το κυρίαρχο οξύ των MUFAs που υπάρχει στο εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο είναι το ελαϊκό οξύ. Επίσης, τα μικροσυστατικά του, όπως οι φυτοστερόλες, το σκουαλένιο, οι τοκοφερόλες, οι φαινολικές ενώσεις και τα παράγωγα τερπενικού οξέος, μεταξύ άλλων, επιδεικνύουν ιδιαίτερες ευεργετικές επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία και την ευημερία. Μεταξύ αυτών, οι φαινολικές ενώσεις είναι οι πιο μελετημένες και αποδεδειγμένες για τις αξιοσημείωτες αντιοξειδωτικές τους δραστηριότητες. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα σκεοιριδοειδή και οι αλκοολικές φαινόλες (υδροξυτυροσόλη) υπάρχουν σε πολύ υψηλότερες ποσότητες στο εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο σε σύγκριση με το εξευγενισμένο ελαιόλαδο. Αυτές οι φαινολικές ενώσεις χαρακτηρίζονται από ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δραστηριοτήτων, όπως για παράδειγμα, μείωση της νοσηρότητας, πρόληψη και επιβράδυνση της προόδου των ασθενειών που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες,

λόγω της αντιοξειδωτικής τους δράσης (Bacietal., 2019; Biswas, 2016; Hussainetal., 2016; Foscolouetal., 2018;Nikouetal., 2019;Polinietal., 2018).

Τα οφέλη των φαινολικών ενώσεων στο εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο, συνδέονται στενά με τη χημική τους δομή, ειδικά λόγω της παρουσίας υδροξυλομάδων. Ο μηχανισμός δράσηςθα μπορούσε να αποδοθεί στην ικανότητα δωρεάς ηλεκτρονίων των υδροξυλομάδων και στον επακόλουθο σχηματισμό ενδομοριακών δεσμών υδρογόνου με τις ελεύθερες ρίζες. Επιπλέον, η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης από τις πολυφαινόλες του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου διαδραματίζειβασικό ρόλο στις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες τους. Μια ισχυρή επιστημονική απόδειξη υποστηρίζει την συσχέτιση των φαινολικών ενώσεων με την πρόληψη ή τον μειωμένο κίνδυνο ασθενειών που προκαλούνται και χαρακτηρίζονται από οξειδωτικό στρες ή φλεγμονή, όπως καρκίνοι, πεπτικές διαταραχές, μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία, αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακά νοσήματα (Fernandesetal., 2020; Jimenez–Lopezetal., 2020; Rocchettietal., 2020). Εκτός από την αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση, οι πολυφαινόλες είναι επίσης υπεύθυνες για αντιηπατοτοξικές, αντιδιαρροϊκές, αντιελκώδεις, αντιαλλεργικές, αντιβακτηριακές, αντιακές και ανθελμινθικέςεπιδράσεις (Salazaretal., 2017).

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις των φαινολικών ενώσεων του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου είναι συνεργικής φύσης δίνοντας προφανή βιοδραστηριότητα του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου κατά των χρόνιων παθήσεων και διαφορετικών παθολογιών, όπου το οξειδωτικό στρεςέχει εμπλακεί ως υποκείμενος μηχανισμός (νευροεκφυλιστικές, πεπτικές διαταραχές,καρκίνος και μεταβολικό σύνδρομο). Συγκεκριμένα, ένας μεγάλος όγκος επιστημονικών στοιχείων υποστηρίζει ότι οι φαινολικές ενώσεις του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου έχουν τα ακόλουθα ευεργετικά αποτελέσματα (Εικόνα 3)(Akram, 2022):

- Αντικαρκινικά και χημειοπροληπτικά αποτελέσματα
- Καρδιαγγειακά προστατευτικά αποτελέσματα
- Αντιβακτηριακή, αντιακές και αντιμυκητιακή δράση
- Επιδράσεις στο αναπνευστικό
- Ενδοκρινικές επιδράσεις
- Εντερικές και ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις
- Νευροπροστατευτική δραστηριότητα



Εικόνα 3: Χημικές δομές των κύριων φαινολικών ενώσεων του ελαιόλαδου και τα αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη οφέλη τους. Πηγή: Akram, 2022

1.4.2 Προστατευτικές επιδράσεις έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις που συχνά αποκαλούνται «σιωπηλοί δολοφόνοι», είναι συχνές σεπληθυσμούς αστικών κοινοτήτων (Guasch-Ferreetal., 2020; Mehmoodetal., 2020). Αρχικά, ο μηχανισμός του εξαιρετικά παρθένου ελαιόλαδουστην καρδιοπροστατευτική δράση βασίστηκε στην επίπτωση στους λεγόμενους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου (λιπίδιακαι αρτηριακήπίεση), αλλά οι σύγχρονοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου επεκτείνονται σεφλεγμονή, οξειδωτικό στρες, πήξη, συσσώρευση αιμοπεταλίων, ινωδόλυση, ενδοθηλιακή λειτουργία, ή ακόμα και ρύθμισηπροδιαθεσιακές καταστάσεις για καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο ή ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (Yubero-Serranoetal., 2019).Ωστόσο, μεταξύ των κύριων παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου εξακολουθούν να θεωρούνται η υπερχοληστερολαιμία, η υπέρταση και η αθηροσκλήρωση (Akram, 2022).

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι μια ομάδα διαταραχών που περιλαμβάνει κυρίως τη χρόνιακαρδιοπάθεια, το εγκεφαλικό επεισόδιο, την ρευματική καρδιοπάθεια, την περιφερική αρτηριοπάθεια, τις συγγενείς καρδιακές παθήσεις, την πνευμονική εμβολή και την εν τω βάθει

φλεβική θρόμβωση, μεταξύ άλλων. Αυτές οι καταστάσεις επάγονται γενικά από την συσσώρευση λιπών στα εσωτερικά τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας απόφραξη της κυκλοφορίας του αίματος στα άνω και κάτω άκρα, τον εγκέφαλο ή την καρδιά (Gaforioetal., 2019; Mehmoodetal., 2020). Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα λιπαρά οξέα του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στη διαχείριση των καρδιαγγειακών νοσημάτων και δεν προκαλούν εναποθέσεις ή / και απόφραξη στα αιμοφόρα αγγεία (Gavahianetal., 2019; Mehmoodetal., 2020; Salazaretal., 2017). Οι τρέχουσες συστάσεις για την πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου υπογραμμίζουν την σημασία των διατροφικών προτύπων συμπεριλαμβανομένων των διατροφικών πηγών υγιεινών λιπών, όπως εκείνων με υψηλή περιεκτικότητα σε ακόρεστα λιπαρά οξέα και χαμηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά οξέα. Το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο είναι ένα τέλειο παράδειγμα διαιτητικού προληπτικού παράγοντα της καρδιαγγειακής νόσου λόγω της παρουσίας MUFA και PUFA (Guasch-Ferreetal., 2020; Rocchettietal., 2020; Salazaretal., 2017).

Δεν είναι μόνο τα ακόρεστα λιπαρά οξέα στο εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο, αλλά και οι φαινολικές ενώσεις που έχουν δείξει ευνοϊκά αποτελέσματα στη ρύθμιση των δεικτών οξειδωτικής ισορροπίας των καρδιαγγειακών παθήσεων. Τα οφέλη του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου παρατηρήθηκαν επίσης όσον αφορά την ευαισθησία στην ινσουλίνη, τη γλυκαιμία, τη ρύθμιση της γλυκονιδιακής μεταγραφής που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης, τη φλεγμονή, την σημαντική μείωση της οξειδωμένης LDL – χοληστερόλης (LowDensityLipoprotein, LDL), και τα αυξημένα επίπεδα HDL – χοληστερόλης (HighDensityLipoprotein, HDL), μεταξύ άλλων. Στην πραγματικότητα, έχει αποδειχθεί ότι το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο μειώνει τη συνολική χοληστερόλη του αίματος, την LDL – χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, ενώ αυξάνει τα επίπεδα της HDL – χοληστερόλης, η οποία διεγείρει την αποβολή των LDLs. Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι 1% μείωση των συγκεντρώσεων της ολικής και της LDL – χοληστερόλης οδηγεί σε μείωση $\approx 1,5\%$ στην επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου (D' Amoreetal., 2016; Fernandez-Castillejoetal., 2017; Pedretetal., 2018; Perroneetal., 2019; Salazaretal., 2017). Επιπλέον, το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο είναι ικανό να αμβλύνει το οξειδωτικό στρες ρυθμίζοντας το οξειδωτικό στρες στα αιμοπετάλια και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (Akram, 2022).

Στους ανθρώπους, ο ρόλος του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου ως αντιαθηροσκληρωτικού παράγοντα υποστηρίζεται επίσης από την ικανότητα ρύθμισης της έκφρασης γονιδίων που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση, στα οποία εμπλέκεται η οξειδωση της LDL – χοληστερόλης. Ένας άλλος σχετικός μηχανισμός του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου στη ρύθμιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι η αντιφλεγμονώδης δράση του στα αγγειακά τοιχώματα (Mitjaviaetal., 2013). Υπάρχουν πολλές μελέτες που έχουν δείξει ότι η πρόσληψη του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου σχετίζεται επίσης με σημαντική μείωση των δεικτών φλεγμονής, και συγκεκριμένα της θρομβοξάνης – B2 (Thromboxane–B2, TXB2) και του λευκοτριενίου – B4, οι οποίοι υποδεικνύουν την αντιθρομβωτική και αντιφλεγμονώδη δράση του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου σε μεταγευματική κατάσταση. Μελέτες σε άτομα με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο έδειξαν μείωση στις τιμές της αρτηριακής πίεσης, της συστολικής και της διαστολικής πίεσης (Boganietal., 2007; Fisticetal., 2012).

Μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης ελαιόλαδου και της θνησιμότητας και της επίπτωσης των στεφανιαίων παθήσεων έχει αναφερθεί στο πλαίσιο της μελέτης – κοόρτης EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) (Boskou, 2009), καθώς και κατά τη διάρκεια της μελέτης PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea) στην οποία συμμετείχαν 7.216 άνδρες και γυναίκες με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, ηλικίας 55 έως 80 ετών (Guasch–Ferreetal., 2014). Η μελέτη συσχέτισε το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων και θνησιμότητας σε άτομα με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Πιο συγκεκριμένα, η πρόσληψη εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου στο πλαίσιο της Μεσογειακής Διατροφής συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου κατά 30% σε σύγκριση με μάρτυρες που υποβλήθηκαν σε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, καθώς και με μειωμένη θνησιμότητα σε ηλικιωμένα άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (Estruchetal., 2013).

Ο Estruch και οι συνεργάτες του (2013) έδειξαν ότι η κατανάλωση εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου, και όχι μόνο MUFAs, συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, συμβάντων καρδιαγγειακής νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου, υποδεικνύοντας ότι τα δευτερεύοντα συστατικά του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου θα μπορούσαν επίσης να είναι υπεύθυνα για τα οφέλη τους για την υγεία (Estruchetal., 2013). Επιπλέον, μια μελέτη που διεξήχθη από τον Guasch – Ferré και τους συνεργάτες του πρότεινε ότι η πρόσληψη 10

g/ημέρα εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου συσχετίζεται με 10% μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (Guasch-Ferre et al., 2014). Μια άλλη μελέτη έχει δείξει ότι το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με υψηλή συμμόρφωση στη Μεσογειακή Διατροφή. Σε γενικές γραμμές η μελέτη έδειξε ότι, όσοι καταναλώναν >0,5 κουταλιά της σούπας/ημέρα ελαιόλαδο επιδείκνυαν 14% χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και 18% χαμηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (Estruch et al., 2020).

1.4.3 Προστατευτικές επιδράσεις έναντι του καρκίνου

Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου έχουν εμπλακεί στην αιτιολογία πολλών τύπων καρκίνου. Ως εκ τούτου, ο έλεγχός τους θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ορισμένων καρκίνων (Gorzynik-Debicka et al., 2018). Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η χρήση του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου ως κύρια πηγή διατροφικού λίπους μπορεί να καταστείλει ορισμένους τύπους καρκίνου, όπως του μαστού (Fistonic et al., 2012; Gaforio et al., 2019; Gavahian et al., 2019; Pauwels, 2011), του παχέος εντέρου (Borziet al., 2019; Gaforio et al., 2019; Salazar et al., 2017) και του καρκίνου του προστάτη (Pauwels, 2011; Salazar et al., 2017) λόγω των αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών επιδράσεών του. Οι μηχανισμοί πρόληψης του καρκίνου του εξαιρετικού ελαιόλαδου, γενικά, είναι λιγότερο γνωστοί. Έχει υποτεθεί ότι οι αντικαρκινικές δράσεις του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου μπορεί να σχετίζονται με την ικανότητα των MUFAs και του ελαϊκού οξέος να ρυθμίζουν τα ογκογονίδια που σχετίζονται ειδικά με τον καρκίνο. Στην πραγματικότητα, οι ογκολόγοι ανακάλυψαν ότι τα MUFAs και τα PUFAs καταστέλλουν την υπερέκφραση ενός ογκογονιδίου HER2, το οποίο είναι κρίσιμο για την αιτιολογία, την προσβολή, την πρόοδο και την μετάσταση ιδιαίτερα του ανθρώπινου καρκινώματος του μαστού (Menendez et al., 2005; Menendez et al., 2006). Ωστόσο, υπάρχει ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για τον προσδιορισμό του ρόλου των φαινολικών ενώσεων του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου στην καρκινογένεση, δεδομένου ότι μπορούν να δράσουν ως ανασταλτικοί και/ή κατασταλτικοί παράγοντες σε διάφορα στάδια προόδου του καρκίνου (Boskou, 2009).

In vitro μελέτες έχουν αναφέρει ότι ορισμένες φαινολικές ενώσεις που έχουν απομονωθεί από το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο επιδεικνύουν αντικαρκινική δράση έναντι διαφόρων τύπων καρκίνων. Παρά τους διαφορετικούς μοριακούς μηχανισμούς των αντικαρκινικών δράσεων των φαινολικών ενώσεων του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου, μπορεί να συνοψιστεί ότι οι περισσότερες από αυτές αναστέλλουν ογκογόνους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των μεταλλάξεων, των καταλυτικών δραστηριοτήτων προβλεπόμενων μεταβολικών και επιγενετικών στόχων και των αλληλεπιδράσεων που επηρεάζουν τη μεθυλίωση του DNA. Για παράδειγμα, η αναστολή του καρκίνου του προστάτη από την υδροξυτυροσώλη βρέθηκε ότι προκαλείται από την αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της προσκόλλησης, της μετανάστευσης και της προσβολής. Η ελευρωπαΐνη έχει επίσης δείξει χημειοπροληπτικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων του μαστού αναστέλλοντας την σηματοδότηση των οιστρογόνων. Η ελαιοκανθάλη και η ελαιασίνη μειώνουν επίσης τη βιωσιμότητα και τη μετανάστευση των μη – μελανωματικών καρκινικών κυττάρων του δέρματος, ενώ η υδροξυτυροσώλη δεν έχει επιδείξει καμία επίδραση σε αυτόν τον τύπο καρκίνου. Επιπλέον, οι μεταβολίτες που παράγονται από την αποδόμηση των φαινολικών ενώσεων του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου μέσω της εντερικής μικροχλωρίδας μπορούν να έχουν χημειοπροληπτικά αποτελέσματα στον καρκίνο του παχέος εντέρου, τη δεύτερη πιο συχνή αιτία θνησιμότητας που σχετίζεται με τον καρκίνο, παγκοσμίως (Baci et al., 2019; Corominas-Faja et al., 2018; Cuyas et al., 2019; Polini et al., 2018).

Μια άλλη in vitro μελέτη του αντικαρκινικού και χημειοπροληπτικού δυναμικού των παράγωγων τυροσώλης, υδροξυτυροσώλης και σεκοιριδοειδής (ελαιοκανθάλη και ελαιασίνη) του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου σε μοντέλα μη – μελανωματικού δερματικού καρκίνου του δέρματος έχουν δείξει ότι οι φαινολικές ενώσεις του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου μπορούν να εμποδίσουν τα πρώτα στάδια της μοριακής σηματοδότησης που συμβαίνουν μετά την αρχική έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία και πριν ή κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του όγκου. Μια άλλη δοκιμή που διερεύνησε το εάν η υδροξυτυροσώλη βελτιώνει την αντικαρκινική απόκριση των γυναικών με καρκίνο του μαστού που υποβάλλονται σε νεοεπιχειρητική χημειοθεραπεία, επηρεάζοντας τα επίπεδα των μορίων που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, την απόπτωση και τη μετάσταση (για παράδειγμα, ιστικός αναστολέας μεταλλοπρωτεϊνών [Tissue Inhibitor of Metalloproteinases, TIMP-1]). Τα δεδομένα έδειξαν ότι σε γυναίκες που λαμβάνουν διατροφικά συμπληρώματα με 15 mg/ημέρα υδροξυτυροσώλης σε

συνδυασμό με ειδική θεραπεία χημειοθεραπείας, τα επίπεδα του TIMP – 1 στο πλάσμα μειώθηκαν (Polinietal., 2018; Ramirez – Tortosaetal., 2019; Stornioloetal., 2019).

Επιπλέον, το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο επάγει μοριακές αλλαγές σε όγκους, και ειδικότερα στην σύνθεση των κυτταρικών μεμβρανών, στη δραστηριότητα των σηματοδοτικών πρωτεϊνών και στη γονιδιακή έκφραση. Όλες αυτές οι τροποποιήσεις θα μπορούσαν να προκαλέσουν μείωση του πολλαπλασιασμό, αύξηση της απόπτωσης και μείωσης της βλάβης στο DNA. Για παράδειγμα, υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν τις ευεργετικές ιδιότητες του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Η κατανάλωση εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου σε μέτριες ποσότητες και καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής φαίνεται να είναι μία υγιεινή επιλογή, η οποία μπορεί να επηρεάσει ευνοϊκά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού (Ben–Noun, 2018). Σε άλλη δοκιμή, τη δοκιμή PREDIMED, μέρος των συμμετεχόντων υποβλήθηκε σε μια παραδοσιακή Μεσογειακή Διατροφή, η οποία εμπλουτίστηκε με εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο, και συγκρίθηκε με συμμετέχοντες που υποβλήθηκαν σε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Εκτός από το γεγονός ότι το κύριο αποτέλεσμα στη δοκιμή ήταν η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου, συμπεριλήφθηκε ως δευτερεύουσα έκβαση η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες. Μεταξύ των 4.152 γυναικών που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση, οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε Μεσογειακή Διατροφή εμπλουτισμένη με εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο παρουσίασαν 68% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (Estruchetal., 2013).

1.4.4 Προστατευτικές επιδράσεις έναντι του μεταβολικού συνδρόμου

Το μεταβολικό σύνδρομο (Metabolic Syndrome, MS) χαρακτηρίζεται από μια ομάδα αλληλένδετων καταστάσεων – δεικτών, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται η παχυσαρκία, η υπεργλυκαιμία, η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση (DeSantisetal., 2019; Finicellietal., 2019; Saibandithetal., 2017; SerreliandDeianna, 2020; Stornioloetal., 2017; Tambalisetal., 2019). Οι φαινολικές ενώσεις του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου έχουν συσχετιστεί με την πρόληψη ή την αναστολή ασθενειών που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο. Μια *in vitro* δοκιμή έδειξε ότι η ελαιασίνη δρα ως αναστολέας ενός κεντρικού επιγενετικού ρυθμιστή του μεταβολικού επαναπρογραμματισμού σε ασθένειες που σχετίζονται με την παχυσαρκία, τις νευρολογικές διαταραχές και τον καρκίνο. Βρέθηκαν επίσης ανασταλτικά αποτελέσματα έναντι

ενζύμων που σχετίζονται με την υπεργλυκαιμία και την υπέρταση (Loizzoetal., 2011). Πιο συγκεκριμένα, θετικά αποτελέσματα βρέθηκαν σε μια διετή μελέτη σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, επιδεικνύοντας μείωση των τιμών της αρτηριακής πίεσης σε γυναίκες με μέτρια υπέρταση που λάμβαναν συμπληρώματα εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου έναντι της ομάδας – ελέγχου, η οποία ακολουθούσε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (Stornioloetal., 2017).

Πρόσφατα, η θετική τροποποίηση της μικροχλωρίδας του εντέρου ως μία προσέγγιση για τη διαχείριση ασθενειών έχει προσελκύσει την επιστημονική προσοχή. Η υψηλή πρόσληψη φαινολικών ενώσεων από διατροφικές πηγές, όπως το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο, φαίνεται να ρυθμίζει την καρδιαγγειακή νόσο και άλλους παράγοντες κινδύνου, μέσω της ρύθμισης των μικροβιακών πληθυσμών του εντέρου, των δραστηριοτήτων τους και της ποικιλομορφίας τους. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι πολλές φαινολικές ενώσεις των φυτών δεν απορροφούνται πλήρως και καθίστανται διαθέσιμες για αξιοποίηση από τα μικρόβια ως πηγή ενέργειας. Αυτό συμβαίνει και με τις φαινολικές ενώσεις του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου, οι οποίες όταν φτάσουν στο έντερο καταναλώνονται από τους μικροοργανισμούς της μικροχλωρίδας του. Αυτό είναι πολύσημαντικό δεδομένου ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου, ως βασικός παράγοντας μεταβολικών δραστηριοτήτων, εμπλέκεται στη ρύθμιση της ανοσίας του ξενιστή. Επομένως, η υποστήριξη της υγιούς μικροχλωρίδας του εντέρου μπορεί να βοηθήσει στην ενίσχυση της συνολικής ανοσίας (Jimenez–Lopezetal., 2020; Marcelinoetal., 2019; Tsigalouetal., 2020).

1.4.5 Προστατευτικές επιδράσεις έναντι του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II (Diabetes Mellitus Type 2, DM2T) θα μπορούσε να προληφθεί με τη χρήση του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου λόγω του πλούσιου του προφίλ φαινολικών ενώσεων (Gorzynik–Debickaetal., 2018; Lopez–Mirandaetal., 2010; Mazzocchietal., 2019). Τα συγκεκριμένα συστατικά του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου θεωρούνται ως νέα υποψήφια για τη βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Σε μια παρεμβατική μελέτη, έχει αποδειχθεί ότι η ελευρωπαΐνη μειώνει τη μεταγευματική γλυκαιμία, μέσω της μείωσης της δραστηριότητας της Nox2 σε υγιή άτομα. Επίσης, στη μελέτη PREDIMED δειχθηκε βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης και μείωση του σωματικού βάρους, και ως εκ τούτου, πρόληψη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (80 περιπτώσεις ασθενών με νεοεμφανιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη που υποβλήθηκαν σε Μεσογειακή Διατροφή

εμπλουτισμένη με εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο). Ειδικότερα, οι θετικές επιδράσεις των πολυφαινόλων στον μεταβολικό έλεγχο και την παραγωγή ειδικών προ – / αντιφλεγμονωδών αδιποκινών σε υπέρβαρους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχουν επιβεβαιωθεί. Ειδικότερα, έχειδειχθεί ότι, η κατανάλωση εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας και της HbA1c στο πλάσμα, καθώς και το δείκτη μάζας σώματος και το σωματικό βάρος. Επομένως, η καθημερινή κατανάλωση εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου πλούσιου σε πολυφαινόλες μπορεί να βελτιώσει το μεταβολικό έλεγχο και το προφίλ των κυκλοφορούντων φλεγμονωδών αδιποκινών σε υπέρβαρους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Franquesa et al., 2019).

Επιπρόσθετα, έχουν δημοσιευθεί αναφορές για την μείωση του σωματικού βάρους με τη χρήση του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου στη διατροφή (Fistoncic et al., 2012; Parkinson and Cicerale, 2016). Η χρόνια παχυσαρκία είναι μια κατάσταση χρόνιας συστηματικής φλεγμονής. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για τις επιδράσεις του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου στο σωματικό βάρος όσον αφορά τη μείωση της λιπώδους μάζας με επακόλουθες αυξήσεις της μυϊκής μάζας. Ωστόσο, μια δοκιμή αξιολόγησης των επιδράσεων της υδροξυτυροσόλης έδειξε ότι μπορεί να ρυθμίσει το προφίλ γονιδιακής έκφρασης των λιποκυττάρων μέσω μηχανισμών που εμπλέκουν την μείωση του οξειδωτικού στρες και την αναστολή του NF – κB, με παράλληλη άμβλυνση της στρατολόγησης των μακροφάγων και την αποτροπή της απορρύθμισης σηματοδοτικών μονοπατιών που εμπλέκονται σε ασθένειες που σχετίζονται με την παχυσαρκία (Mazzocchi et al., 2019).

1.4.6 Αντιμικροβιακές δράσεις

Αντιμικροβιακές δράσεις έχουν βρεθεί στα εκχυλίσματα ελιάς. Τα συστατικά του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου, όπως οι τοκοφερόλες, τα καροτενοειδή, έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν την ανάπτυξη των τροφιμογενών παθογόνων και συμβάλλουν στη διέγερση της ανάπτυξης προβιοτικών μικροοργανισμών όπως των *L. Acidophilus* και *B. Bifidum* (Mehmood et al., 2020). Επίσης, οι φαινόλες του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου έχουν αποδειχθεί ότι αναστέλλουν *in vivo* ή καθυστερούν την ανάπτυξη βακτηρίων, όπως σαλμονέλα, χολέρα, ψευδομονάδα, σταφυλόκοκκος, μύκητες, ιούς και παράσιτα. Επιπλέον, η υδροξυτυροσόλη έχει αποδειχθεί ότι είναι πολύ τοξική για την *Pseudomonas syringae pv*

savastanoi και το *Corynebacterium Michiganense*, ενώ η ελευρωπαΐνη μπορεί να αναστείλει πλήρως την ανάπτυξη των *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* και *Bacillus cereus*. Επιπρόσθετα, οι φαινολικές ενώσεις ασκούν in vitro ισχυρή βακτηριοκτόνο δράση έναντι οκτώ στελεχών του *Helicobacter pylori*, που συνδέονται με την πλειονότητα των πεπτικών ελκών και ορισμένων τύπων γαστρικών καρκίνων (Boskou, 2009). Επομένως, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για την αντιμικροβιακή δράση των φαινολών του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου μέσω της επιτυχούς καταστροφής αποικιών μικροοργανισμών, οι οποίες έχουν το δυναμικό να προκαλέσουν λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού, του εντέρου και των γεννητικών οργάνων (Boskou, 2009; Fistonice et al., 2012).

1.4.7 Προστατευτικές επιδράσεις έναντι αυτοάνοσων και φλεγμονωδών νοσημάτων

Τα αυτοάνοσα νοσήματα και οι φλεγμονώδεις ασθένειες που μεσολαμβάνονται από το ανοσοποιητικό σύστημα (Fistonice et al., 2012; Gaforio et al., 2018; Santangelo et al., 2018) όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, η σκλήρυνση κατά πλάκας και η ψωρίαση, μεταξύ άλλων, μπορούν να προληφθούν από το ευνοϊκό λιπιδικό προφίλ του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου. Όμως, τα ευεργετικά αποτελέσματα του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου έχουν αποδοθεί, εκτός από την περιεκτικότητα σε MUFAs, στην παρουσία φαινολικών ενώσεων, δεδομένων των αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών και ανοσοτροποποιητικών ιδιοτήτων τους. Υπάρχουν πολλές μελέτες που υποστηρίζουν τον ευεργετικό ρόλο του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου σε ορισμένες φλεγμονώδεις ασθένειες, όπως για παράδειγμα, στην αρθρίτιδα που προκαλείται από κολλαγόνο τύπου II (Santangelo et al., 2018).

1.4.8 Προστατευτικές επιδράσεις έναντι δερματικών παθήσεων

Οι θεραπείες του δέρματος με εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο μετά το κάψιμο οδηγούν σε καλύτερη επούλωση των πληγών. Επίσης, η θεραπεία με ελευρωπαΐνη και εκχύλισμα φύλλων ελιάς μετά από έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία αναστέλλει την αύξηση του πάχους του δέρματος, την μείωση της ελαστικότητας και της καρκινογένεσης του δέρματος καθώς και την μείωση της ανάπτυξης όγκου. Επιπλέον, οι πολυφαινόλες του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου

ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση στα ανθρώπινα κερατινοκύτταρα καταστέλλοντας τις βασικές κυτοκίνες της επιδερμίδας, οι οποίες έχουν βρεθεί ως πηγή φλεγμονής του δέρματος (Aragicio–Sotoetal., 2019; Fistonictetal., 2012). Επιπλέον, το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο έχει προταθεί για την πρόωση της υγιούς γήρανσης, ρυθμίζοντας όλα τα χαρακτηριστικά της διαδικασίας της, μέσω της περιεκτικότητάς του σε MUFAs και δευτερευόντων βιοδραστικών ενώσεων. Οι πολυφαινόλες είναι σε θέση να ρυθμίσουν την ανώμαλη κυτταρική σηματοδότηση που προκαλείται από προφλεγμονώδη ερεθίσματα και οξειδωτικό στρες. Συγκεκριμένα, η ελαιοκανθάλη και η ελαιασίνη είναι επιστημονικά αποδεδειγμένα ότι μπορούν να ενεργοποιήσουν κυτταροπροστατευτικά μονοπάτια που προάγουν τη γήρανση και καταστέλλουν το οξειδωτικό στρες σε κύτταρα θηλαστικών (Nikouetal., 2019; SerreliandDeiana, 2020).

Κεφάλαιο 2^ο: Πηγές φυσικών βιοδραστικών συστατικών για τον εμπλουτισμό του ελαιόλαδου

Ένας μεγάλος αριθμός διαφορετικών πηγών φυσικών βιολογικών δραστικών ουσιών μπορούν ενδεχομένως να χρησιμοποιηθούν για τον εμπλουτισμό του παρθένου ελαιόλαδου (Suarezetal., 2010). Αρκετές δημοσιευμένες μελέτες για τον εμπλουτισμό του παρθένου ελαιόλαδου χρησιμοποίησαν πρώτες ύλες που προέρχονται από το ίδιο το ελαιόδεντρο, κυρίως φύλλα ή υπολειμματικό ελαιοπυρήνα που λαμβάνεται μετά τη μηχανική εκχύλιση του ελαίου, αποτελώντας μια φθηνή και καλή πηγή φαινολικών ενώσεων που χρησιμοποιούνται για την αύξηση της συγκέντρωσής τους στο εμπλουτισμένο έλαιο. Άλλες μελέτες χρησιμοποίησαν φυτά και λαχανικά, κυρίως βότανα και μπαχαρικά. Αυτές οι πηγές φυσικών βιοδραστικών συστατικών που χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη νέων λειτουργικών ελαίων συνοψίζονται στον Πίνακα 1 και συζητούνται συνοπτικά παρακάτω (Reboredo–Rodriguezetal., 2017).

2.1 Φύλλα ελιάς

Η εκχύλιση του ελαίου χωρίς οργανικούς διαλύτες για την απόδοση φαινολικών ενώσεων από φύλλα ελιάς έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες (Japon–LujanandLuquedeCastro, 2008; Japon–Lujanetal., 2008), με την εκχύλιση με χρήση υπερήχων ή με τη βοήθεια μικροκυμάτων (Microwave–AssistedExtraction, MAE), να εφαρμόζεται για την επιτάχυνση της διαδικασίας. Όπως ήταν αναμενόμενο, το εμπλουτισμένο παρθένο ελαιόλαδο παρουσίασε αξιοσημείωτη βελτίωση στις παραμέτρους σταθερότητας ποιότητας (για παράδειγμα, στην τιμή υπεροξειδίου [PeroxideValue, PV] ή στο χρόνο επαγωγής από τη συσκευή Rancimat) σε σύγκριση με μη –εμπλουτισμένα ανάλογά τους, ανάλογα με την τελική συγκέντρωση σε φαινολικές ενώσεις (Japon–LujanandLuquedeCastro, 2008; Japon–Lujanetal., 2008; SanchezdeMedinaetal., 2011; SanchezdeMedinaetal., 2012). Σε άλλες περιπτώσεις, που έχει προταθεί ο εμπλουτισμός ελαιόλαδου, ή άλλων βρώσιμων ελαίων, με εκχυλίσματα φύλλων, για την παραγωγή ενός πιο σταθερού λαδιού τηγανίσματος, δείχθηκε ότι, η περιεκτικότητα σε φαινολικές ενώσεις στο τηγανητό προϊόν (για παράδειγμα, πατάτες) ήταν επίσης αυξημένο, με την αντίστοιχη αύξηση της διατροφικής του αξίας (Chiouetal., 2009; Zribietal., 2013).

Πίνακας 1: Πηγές φυσικών βιοδρατικών συστατικών και συνθήκες εξαγωγής για την ανάπτυξη νέου λειτουργικού παρθένου ελαιόλαδου. Πηγή: Reboredo – Rodriguezetal., 2017

Συγγραφέας / έτος	Πηγή / Συστατικό	Μέθοδοι εξαγωγής – εκχύλισης (extraction) και συνθήκες	Αναφορά παρατηρούμενων λειτουργικών επιδράσεων στο εμπλουτισμένο ελαιόλαδο
Japon – Lujan et al., 2008	Φύλλα ελιάς	Εκχύλιση στερεού – υγρού: απευθείας στο έλαιο (απουσία οργανικών διαλυτών) Δυναμικός θάλαμος εκχύλισης Εκχύλιση υποβοηθούμενη με υπερήχους στους 25°C, για 20 min	Αυξημένη οξειδωτική σταθερότητα
Japon – Lujan and Luque de Castro (2008a), Sanchez de Medina et al., 2012, Sanchez de Medina et al., 2011		Εκχύλιση στερεού – υγρού Εκχύλιση υγρού – υγρού με αιθανόλη Υποβοηθούμενη εκχύλιση με μικροκύματα για 8 – 10 min στα 200 – 400 W	Αυξημένη οξειδωτική σταθερότητα
Chiou et al., 2009	Ελαιοπυρήνας	Εκχύλιση στερεού – υγρού σε αιθανόλη / νερό (70:30) με ολονύκτια ανάδευση	Αυξημένη οξειδωτική σταθερότητα
Zribi et al., 2013		Εκχύλιση στερεού – υγρού σε υδρόλυμα μεθανόλης και 1,2 – προπανοδιόλης (HCl 2M, 100°C για 1 ώρα)	Αυξημένο φαιολικό περιεχόμενο σε τηγανητά προϊόντα
Suarez et al., 2010		Εκχύλιση υγρού – υγρού με οξικό αιθυλεστέρα Εκχύλιση στερεού – υγρού με αιθανόλη / νερό (80:20 για στερεά υπολείμματα)	Αυξημένη οξειδωτική σταθερότητα και αντιοξειδωτική ικανότητα

Sanchez de Medina et al., 2012		Επιταχυνόμενη εκχύλιση διαλύτη με αιθανόλη / νερό (80:20 στους 80 °C)	Αυξημένη οξειδωτική σταθερότητα και αντιοξειδωτική ικανότητα
Suarez et al., 2011		Επιταχυνόμενη εκχύλιση διαλύτη με αιθανόλη / νερό (80:20 στους 80 °C) Εμπλουτισμός με 0.3% γαλακτωματοποιητή (λεκιθίνη ή μονογλυκερίδια) Υποβοηθούμενη εκχύλιση με υπερήχους	Η λεκιθίνη είναι πιο αποτελεσματική στην αύξηση της οξειδωτικής σταθερότητας και της αντιοξειδωτικής ικανότητας
Delgado – Adamez et al., 2014	Φύλλα και ελαιοπυρήνας	Υδατικά εκχυλίσματα με ή χωρίς τη χρήση λεκιθίνης	Αυξημένη οξειδωτική σταθερότητα
Artajo et al., 2006	Ελαιόλαδο	Υγρή χρωματογραφία υψηλής – απόδοσης	Αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα
Fregapane and Salvador, 2013		Τεχνολογικές συνθήκες κατά την σύνθλιψη (crushing) (ένταση αλέσματος) και τη μάλαξη (θερμοκρασία και χρόνος)	Αυξημένη οξειδωτική σταθερότητα και αντιοξειδωτική ικανότητα
Caporaso et al., 2013	Κόκκινη πιπεριά	Έγχυση (infusion): 10% – 20% έως 30 ημέρες	Μειωμένη οξειδωτική σταθερότητα
Gouveia et al., 2006		Εκχύλιση υπερκρίσιμου υγρού στους 40 °C και 15 – 23 MPa	Μειωμένη οξειδωτική σταθερότητα
Gambacorta et al., 2007	Καυτερή πιπεριά, σκόρδο, ρίγανη και δεντρολίβανο	Έγχυση: 20 – 40 g / Λέως 7 μήνες	Αυξημένη οξειδωτική σταθερότητα
Ayadi et al., 2009	Δεντρολίβανο, λεβάντα, φασκόμηλο, μέντα, βασιλικός, λεμόνι και θυμάρι	Έγχυση: 5% για 15 ημέρες	Αυξημένη οξειδωτική σταθερότητα

Baiano et al., 2009	Σκόρδο, λεμόνι, ρίγανη, καυτερή πιπεριά και δεντρολίβανο	Συνεπεξεργασία (σύνθλιψη, μάλαξη): 3% – 20% στις ελιές)	Μειωμένη σταθερότητα, εκτός από το σκόρδο Υψηλότερη αντιοξειδωτική δράση (δεντρολίβανο)
Veillet et al., 2010	Βασιλικός	Έγχυση: 15% μευποβοηθούμενη εκχύλιση με υπερήχους (1 W / cm ²) για 15 λεπτά	Δεν έχει προσδιοριστεί
Issaoui et al., 2011	Λεμόνι και θυμάρι	Έγχυση: 20% για 2 μήνες	Αμετάβλητη οξειδωτική σταθερότητα
Asensio et al., 2013	Θυμάρι και ελαιοπυρήνας	Επιταχυνόμενη εκχύλιση διαλύτη : αιθανόλη / νερό (80:20) στους 80 °C και έως 1.500 psi	Αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα
Asensio et al., 2013	Ρίγανη	Προσθήκη 0.05% αιθέριου ελαίου	Αυξημένη οξειδωτική σταθερότητα
Penalvo et al., 2016		Έγχυση με ανάδευση στις 1.000 rpm για 3 ώρες	Αυξημένη οξειδωτική σταθερότητα
Miguel et al., 2014	Θυμάρι	Προσθήκη 200 mg / Λιθέριου ελαίου	Μη – σαφής επίδραση στην οξειδωτική σταθερότητα
Sousa et al., 2015	Σκόρδο, καυτερές πιπεριές τσίλι, δάφνη, ρίγανη και πιπέρι	Έγχυση: 10 g / L για τρεις μήνες σε θερμοκρασία δωματίου	Αυξημένη οξειδωτική σταθερότητα
Khemakhem et al., 2015	Λεμόνι και φλούδες πορτοκαλιού	Έγχυση: 1% – 5% σε 60 °C για 40 ημέρες	Αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα Μειωμένη οξειδωτική σταθερότητα
Caponio et al., 2016	Βασιλικός, τσίλι και σκόρδο	Έγχυση: 10% – 20%, 7 ημέρες ανάδευσης στους 15 – 18 °C έναντι συνδυασμένης μάλαξης	Σημαντικά χαμηλότερη αντιοξειδωτική δράση στα έλαια που λαμβάνονται με έγχυση
Assami et al., 2016	Κύμινο	1.5% σε θερμοκρασία δωματίου, έγχυση για 6 ώρες έναντι υποβοηθούμενης εκχύλισης με	Αυξημένη οξειδωτική σταθερότητα

		υπερήχους για 30 λεπτά	
Clodoveo et al., 2016	Θυμάρι και ρίγανη	Έγχυση (10 g / L για 15 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου) έναντι συνδυασμένης μάλαξης (10 g / kg με ή χωρίς υποβοηθούμενη εκχύλιση με υπερήχους για 6 λεπτά, πριν από τη ζύμωση	Αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα (ειδικά με θυμάρι)
Gonzalez – Gamallo et al., 2010, Salvador et al., 2011	Εσπεριδοειδή ή φλούδες εσπεριδοειδών	0.5% – 5% με συνεπεξεργασία (άλεσμα ή / και μάλαξη)	Αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα
Gonzalez – Gamallo et al., 2010	Φρούτα (μήλο, λεμόνι, πορτοκάλι), μπαχαρικά (δεντρολίβανο, θυμάρι, βασιλικός και ρίγανη) και φύλλα (ρόκα)	0.5% – 5% με συνεπεξεργασία (άλεσμα ή / και μάλαξη)	Στατιστικά σημαντικές διαφορές στον αισθητηριακό έλεγχο, εκτός από το μήλο και τη ρόκα
Eduardo, 2006, Garrido et al., 2013	Λυκοπένιο	Εκχύλιση στερεού – υγρού με πελτέ ντομάτας και παρθένο ελαιόλαδο σε υψηλή μηχανική ανάμιξη (κατοχυρωμένο με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας)	Ενισχυμένη αντιοξειδωτική κατάσταση στους ανθρώπους
Bendini et al., 2015		Ταυτόχρονη άλεση σπόρων ή / και φλοιού τομάτας και ελιών	Σημαντικός εμπλουτισμός σε καροτενοειδή, ιδιαίτερα σε λυκοπένιο

2.2 Ελαιοπυρήνας

Δεδομένου ότι οι φαινολικές ενώσεις στην πάστα της ελιάς είναι κυρίως πολικές, μόνο μια μικρή ποσότητα διαλυτοποιείται στο έλαιο κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της μάλαξης (Inarejos–Garcíaetal., 2011). Συνεπώς, οι περισσότερες φαινολικές ουσίες βρίσκονται στο υπολειμματικό υποπροϊόν του ελαιοπυρήνα (95% – 98% της περιεκτικότητας στους καρπούς της ελιάς), αντιπροσωπεύοντας μια καλή και φθηνή πηγή βιοδραστικών ενώσεων (SanchezdeMedinaetal., 2012; Suarezetal., 2010). Παρόμοιες διαδικασίες εκχύλισης, όπως και στην περίπτωση των εκχυλισμάτων φύλλων, χρησιμοποιούνται για τη λήψη εκχυλισμάτων από τον ελαιοπυρήνα. Επιπλέον, αναφέρεται και η χρήση επιταχυνόμενης εκχύλισης διαλύτη (AcceleratedExtractionSystem, ASE) (SanchezdeMedinaetal., 2012).

2.3 Εκχυλίσματα ελαιόλαδου

Σε λίγες περιπτώσεις, οι ίδιες φαινολικές ενώσεις που περιέχονται στο παρθένο ελαιόλαδου εξαγονται και στη συνέχεια χρησιμοποιούνται για τον εμπλουτισμό του ίδιου του παρθένου ελαιόλαδου (Artajoetal., 2006), για να επιτραπεί η παρασκευή δειγμάτων ελαίου με μεγαλύτερη ποσότητα και περιεκτικότητα φαινολικών ενώσεων. Επιπλέον, αντί της προσθήκης φαινολικών εκχυλισμάτων, είναι επίσης εφικτός ο εμπλουτισμός του παρθένου ελαιόλαδου με τη χρήση κατάλληλων τεχνολογικών παραμέτρων κατά την επεξεργασία, κυρίως η ένταση άλεσης και οι συνθήκες θερμοκρασίας – χρόνου της μάλαξης (Franketal., 2013; FregapaneandSalvador, 2013).

2.4 Βότανα και μπαχαρικά

Εκτός από τα φύλλα και τον ελαιοπυρήνα, υπάρχουν πολλές άλλες πηγές βιοδραστικών ενώσεων από φυτά και λαχανικά, κυρίως βότανα και μπαχαρικά, που χρησιμοποιούνται πολύ συχνά στη γαστρονομία για χιλιετίες μέσω της διαδικασίας έγχυσης (infusion) ή διαβροχής (maceration). Σήμερα, η αγορά αυτών των προϊόντων έχει κερδίσει περισσότερο ενδιαφέρον λόγω των αισθητηριακών τους ιδιοτήτων, που γίνονται αντιληπτές από τους καταναλωτές ως τρόφιμα με προστιθέμενη αξία. Πράγματι, τα μπαχαρικά και τα βότανα προστίθενται

παραδοσιακά στο ελαιόλαδοστη μεσογειακή κουζίνα για την ενίσχυση του αρώματος και της γεύσης του (Moldao–Martinsetal., 2004). Εκτός από την επίδραση των αισθητικών χαρακτηριστικών του ελαίου, η παρουσία βοτάνων και μπαχαρικών έχει αντίκτυπο στη διατροφική αξία του αρωματικού ελαιόλαδου, λόγω της περιεκτικότητάς τους σε φυσικές, βιολογικά ενεργές οικογένειες ενώσεων.Πολλά βότανα και μπαχαρικά έχουν μελετηθεί για την τροποποίηση της γεύσης ή/και την αύξηση της περιεκτικότητας σε βιοδραστικές ενώσεις στοπαρθένο ελαιόλαδο (Reboredo–Rodriguezetal., 2017):

- Βασιλικός(Ayadi et al., 2009; Caponio et al., 2016; Veillet et al., 2010)
- Δάφνη (Sousa et al., 2015)
- Δεντρολίβανο (Ayadietal., 2009; Baianoetal., 2009; Gambacortaetal., 2007)
- Θυμάρι (Ayadi et al., 2009; Clodoveo et al., 2016; Issaoui et al., 2011; Miguel et al., 2014; Rubio et al., 2012)
- Καυτερήπιπεριά – τσίλι (Baianoetal., 2009; Caponio et al., 2016; Gambacortaetal., 2007; Sousa et al., 2015)
- Κόκκινηπιπεριά (Caporaso et al., 2013; Gouveia et al., 2006; Sousa et al., 2015)
- Κύμινο (Assami et al., 2016)
- Λεβάντα (Ayadi et al., 2009)
- Λεμόνι(Ayadi et al., 2009; Baiano et al., 2009; Issaoui et al., 2011; Khemakhem et al., 2015)
- Μέντα (Ayadi et al., 2009)
- Ρίγανη (Asensio et al., 2013; Baiano et al., 2009; Clodoveo et al., 2016; Gambacorta et al., 2007; Penalvo et al., 2016; Sousa et al., 2015)
- Σκόρδο (Baiano et al., 2009; Caponio et al., 2016; Gambacorta et al., 2007; Sousa et al., 2015)
- Φασκόμηλο (Ayadi et al., 2009)
- Φλούδες πορτοκαλιού (Khemakhemetal., 2015)

Οι τεχνικές αρωματισμού –καρύκευσης με βότανα και εκχυλίσματα μπαχαρικών επηρεάζουνσημαντικά τη χημική σύνθεση και τα αισθητηριακά χαρακτηριστικά των ελαίων. Σχετικά με τη σταθερότητα και την αντιοξειδωτική ικανότητα του εμπλουτισμένου παρθένου ελαιόλαδου, τα δημοσιευμένα αποτελέσματα εξακολουθούν να είναι αρκετά αντιφατικά, κυρίως λόγω της χρησιμοποίησης διαφορετικών πειραματικών συνθηκών (όπως μέθοδος εκχύλισης, συγκέντρωση τουπροστιθέμενου εκχυλίσματος, τύπος φυτικής πρώτης ύλης και αναλύσεις που πραγματοποιούνται όσον αφορά την σταθερότητα και την αντιοξειδωτική ικανότητα). Σε γενικές γραμμές, η καρύκευση του παρθένου ελαιόλαδου με εκχυλίσματα βοτάνων και μπαχαρικών δεβελτιώνει τη σταθερότητα (περίοδος επαγωγής από την συσκευή Rancimatή δείκτης οξειδωτικής σταθερότητας [OxidativeStabilityIndex, OSI]) ήτην φαινομενική εξέλιξη των δεικτών οξείδωσης (δηλαδή, τιμή υπεροξειδίου, ειδικοί συντελεστές εξάλειψης υπεριώδους ακτινοβολίας[K232 και K270] ή περιεχόμενο σε εξανικό οξύ) του εμπλουτισμένου παρθένου ελαιόλαδου. Ωστόσο, σε αρκετές περιπτώσεις, ο δείκτης αντιοξειδωτικής ικανότητας – μετρούμενος από το 2,2 – διφαινυλ – 1 – πικρυλυδραζύλιο (2,2 –Diphenyl– 1 –Picrylhydrazyl, DPPH), ο δείκτης της ικανότητας απορρόφησης ριζών οξυγόνου (OxygenRadicalAbsorbanceCapacity, ORAC) ήαναλύσεων 2,20 –αζινο – δις– 3 – αιθυλβενζοθειαζολινο – 6 – σουλφονικού οξέος (2,20 –Azino–Bis– 3 –ethylbenzothiazoline– 6 – Sulphonicacid, ABTS)–αυξάνεται λόγω της υψηλότερης ποσότητας και επίσης της διαφορετικής δράσης συγκεκριμένων βιοδραστικών ενώσεων από βότανα και μπαχαρικά σε σύγκριση με αυτά του παρθένου ελαιόλαδου (Reboredo–Rodriguezetal., 2017).

Έχει αναφερθεί, ότι η προσθήκη εκχυλίσματος κόκκινης πιπεριάς, που λαμβάνεται με εκχύλιση υπερκρίσιμου υγρού(SupercriticalFluidExtraction, SFE), σε χαμηλή πίεση (για παράδειγμα16,2 MPa), περιέχει χαμηλά επίπεδα καψαϊκινοειδών, τα οποία δεν επηρεάζουν την σταθερότητα του ελαιόλαδου. Ωστόσο, παρατηρήθηκε ένα ελαφρύ προοξειδωτικό αποτέλεσμα σε υψηλότερες πιέσεις κατά την εκχύλιση του *Capsicum frutescens* (Gouveiaetal., 2006). Ομοίως, η έγχυση (infusion) αποξηραμένης πιπεριάς τσίλι, παρόλο πουεμπλουτίζει σημαντικά το ελαιόλαδομε αντιοξειδωτικές ενώσεις και τροποποιείτο πτητικό του προφίλ, η προσθήκη του προκαλεί σημαντική αύξηση της τιμής του υπεροξειδίου και της εξανάλης, που σχετίζεται με υψηλότερο ρυθμό οξείδωσης (Caporasoetal., 2013).

Έχει βρεθεί ότι, ο εμπλουτισμός του ελαιόλαδου με αρωματικά φυτά και βότανα (καυτερή πιπεριά, σκόρδο, ρίγανη και δεντρολίβανο) βελτιώνει τη σταθερότητα της μεσοπρόθεσμης αποθήκευσης του εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου (Gambacorta et al., 2007), δεδομένου ότι, κατά τη μελέτη της τελικής περιόδου αποθήκευσης (3–4 μήνες), όλα τα δείγματα αρωματικών ελαίων έδειξαν χαμηλότερες (PV και K232) ή παρόμοιες (οξύτητα, K270 και [E] – 2 – εξεναλίη/εξανάλιη) τιμές δεικτών οξείδωσης, σε σύγκριση με το έλαιο – ελέγχου. Επιπρόσθετα, δείγματα με την προσθήκη ρίγανης έδειξαν χαμηλότερες τιμές του δείκτη οξείδωσης λιπιδίων (K232, K270, τιμές υπεροξειδίου και ανισιδίνης), ειδικά στο σκοτάδι, αυξάνοντας τη διάρκεια ζωής του En – VOO (Asensio et al., 2013).

Σε μια άλλη μελέτη, η ικανότητα εξουδετέρωσης της οξείδωσης στο εμπλουτισμένο με ρίγανη παρθένο ελαιόλαδο ήταν γενικά ελαφρώς βελτιωμένη (περίοδος επαγωγής 9,4 ώρες σε έλαιο – ελέγχου και 10,4 ώρες σε έλαιο εμπλουτισμένου με ρίγανη), αν και πρακτικά, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις δοκιμές DPPH και ABTS (Sousa et al., 2015). Επίσης, σε μια άλλη μελέτη, η ανάλυση ORAC έδειξε ότι τα εμπλουτισμένα παρθένα ελαιόλαδα παρουσίαζαν σημαντική αύξηση στην αντιοξειδωτική ικανότητα σε σύγκριση με το έλαιο – ελέγχου, η οποία αυξήθηκε σταδιακά με τον εμπλουτισμό με θυμάρι (λόγω της ισχυρής αντιοξειδωτικής ικανότητας αυτού του βοτάνου) (κυμαίνεται από 131.000 έως 139.400 μmol ισοδύναμου Trolox/100 g) (Rubio et al., 2012). Ωστόσο, σε μια άλλη μελέτη, εκτός από το ελαιόλαδο εμπλουτισμένο με σκόρδο, όλα τα άλλα εμπλουτισμένα έλαια (με λεμόνι, ρίγανη, καυτερή πιπεριά και δεντρολίβανο) παρουσίασαν υψηλότερη τιμή υπεροξειδίου σε σύγκριση με το έλαιο – ελέγχου κατά την αποθήκευση 6 και 9 μηνών (Baiano et al., 2009). Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης το έλαιο εμπλουτισμένο με δεντρολίβανο ήταν το μόνο που έδειξε υψηλότερη αντιοξειδωτική δράση σε σχέση με το έλαιο – ελέγχου, $51,3 \pm 4,2$ στους 9 μήνες, σε σύγκριση με $8,5 \pm 0,7$ για καυτερή πιπεριά, λεμόνι, ρίγανη και σκόρδο. Ομοίως, η οξειδωτική σταθερότητα του αρωματισμένου προϊόντος δεν άλλαξε όταν εμπλουτίστηκε με εκχυλίσματα λεμονιού και θυμαριού – αν και ορισμένες βιοδραστικές ενώσεις, όπως το λιμονένιο και η καρβακρόλη μεταφέρθηκαν στο τελικό προϊόν (Issaoui et al., 2011).

Η προσθήκη ζύσματος εσπεριδοειδών αύξησε την περιεκτικότητα σε πολυφαινόλες και καροτενοειδή στο αρωματικό έλαιο, οδηγώντας σε αύξηση της αντιοξειδωτικής του δράσης (μέσω της δοκιμής αξιολόγησης της ενεργότητας εκκαθάρισης των ελευθέρων ριζών DPPH και της δοκιμής β – καροτίνης – λινελαϊκού)· παρόλα αυτά, το δείγμα – ελέγχου έδειξε χαμηλότερη τιμή υπεροξειδίου και υψηλότερη οξειδωτική σταθερότητα σε όλους τους χρόνους έκθεσης που δοκιμάστηκαν σε σύγκριση με τα εμπλουτισμένα δείγματα. Επιπλέον, ο ρυθμός αποικοδόμησης των βιοδραστικών ενώσεων ήταν επίσης χαμηλότερος για το παρθένο ελαιόλαδο – ελέγχου σε σύγκριση με τα αρωματισμένα έλαια (Khemakhemetal., 2015).

Το παρθένο ελαιόλαδο αρωματισμένο με κύμινο έδειξε ότι τα δείγματα που ελήφθησαν με υποβοηθούμενη εκχύλιση με υπερήχους (Ultrasound-AssistedExtraction, USAE) παρουσίασαν την υψηλότερη περίοδο επαγωγής (6,39 ώρες) ακολουθούμενα από τα δείγματα που επεξεργάστηκαν με συμβατική διαβροχή (4,45 ώρες) και τα δείγματα μη –επεξεργασμένου ελαίου (3,45 ώρες). Αντίθετα, τα αποτελέσματα υπέδειξαν αύξηση της τιμής υπεροξειδίου στα συμβατικά αρωματισμένα έλαια (2,7 meq·O₂/kg) σε σύγκριση με το μη – αρωματισμένο έλαιο, καθώς και ελαφρά αύξηση στα δείγματα επεξεργασμένα με υπερήχους για τους δείκτες οξείδωσης K232 και K270 (Assamietal., 2016). Σε άλλες περιπτώσεις, η επίδραση στις αισθητηριακές ιδιότητες και στην αντίληψη των καταναλωτών για την αρωματισμένη ελαιόλαδα ήταν ο κύριος σκοπός της διαδικασίας εμπλουτισμού (Asensioetal., 2013; Ayadietal., 2009; Caponioetal., 2016; Caporasoetal., 2013; Frankeetal., 2013; Gambacortaetal., 2007; Gonzalez – Gamalloetal., 2010). Όπως ήταν αναμενόμενο, η οργανοληπτική αξιολόγηση επιβεβαίωσε ότι η αρωματοποίηση –καρύκευση με φυτικά υλικά κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραγωγής παρθένου ελαιόλαδου προσδίδει αισθητηριακά χαρακτηριστικά που κάνουν το προϊόν σημαντικά διαφορετικό από το αρχικό παρθένο ελαιόλαδο. Η πρακτική της καρύκευσης του ελαιόλαδου, που οδηγεί στα λεγόμενα «gourmet έλαια», θα μπορούσε επομένως να αυξήσει τη χρήση του ελαιόλαδου μεταξύ των μη – παραδοσιακών καταναλωτών και, ταυτόχρονα, να προσθέσει περαιτέρω αξία σε αυτό το αγροτικό προϊόν (Reboredo–Rodriguezetal., 2017).

2.5 Άλλες βιοδραστικές ενώσεις φυτικής προέλευσης

Το λυκοπένιο – μια βιοδραστική κόκκινη χρωστική ουσία και το πιο ισχυρό *in vitro* αντιοξειδωτικό μεταξύ των καροτενοειδών – είναι μία από τις πιο μελετημένες ενώσεις, καθώς ένα εμπλουτισμένο με λυκοπένιο παρθένο ελαιόλαδο είναι εμπορικά διαθέσιμο (Aidouetal., 2014; Bendinietal., 2015). Η ενσωμάτωση του λυκοπενίου στη διατροφή μπορεί να ενισχύσει τις επιδράσεις του παρθένου ελαιόλαδου σε θέματα που αφορούν την προαγωγή της υγείας, συμβάλλοντας ως λειτουργικό εργαλείο έναντι πολλών διαταραχών όπου το οξειδωτικό στρες διαδραματίζει σημαντικό ρόλο (Garridoetal., 2013). Μια πατενταρισμένη μέθοδος που βασίζεται στην άμεση εκχύλιση του λυκοπενίου χωρίς τη χρήση διαλυτών ή άλλων επιβλαβών ενώσεων προτείνεται επίσης (Eduardo, 2006).

Ένα άλλο παράδειγμα λειτουργικού ελαιόλαδου είναι ο εμπλουτισμός με καρνοσικόοξύ – αδιτερπένιο που βρίσκεται σε διάφορα *Lamiaceae* όπως το φασκόμηλο και το δεντρολίβανο, και αντιπροσωπεύει το πιο ισχυρό αντιοξειδωτικό μεταξύ των διτερπενίων. Τα αποτελέσματα της οξειδωτικής σταθερότητας που ελήφθησαν στους 60 °C έδειξε δοσοεξαρτώμενη αναστολή στον σχηματισμό πρωτογενών και δευτερογενών προϊόντων οξείδωσης και ενίσχυση της δραστηριότητας της δέσμευσης ελεύθερων ριζών. Τέλος, λειτουργικά λιπίδια, για την παρασκευή εξατομικευμένων λιπών και ελαίων με βελτιωμένες ιδιότητες θρεπτικών ή φυσικών συστατικών, έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για τον εμπλουτισμό του παρθένου ελαιόλαδου με σκοπό την ενίσχυση των ιδιοτήτων του για την υγεία. Ένα παρθένο ελαιόλαδο εμπλουτισμένο με φωσφολιπίδια (λεκιθίνη σόγιας) σε επίπεδα που υπάρχουν στα σπορέλαια (από 2,5 έως 10,0 g/kg) μελετήθηκε ως πιθανή λειτουργική τροφή (Koprivnjaket al., 2008). Επιπλέον, η παραγωγή ελαιόλαδου εμπλουτισμένου με λιπαρά οξέα μέσης – αλυσίδας (Medium Chain Fatty Acids, MCFA) έχει επίσης αναφερθεί (Nunes et al., 2011).

Κεφάλαιο 3^ο: Βελτιστοποίηση της ανάπτυξης των ελαιόλαδων

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η περιεκτικότητα και το προφίλ σε φαινολικές ενώσεις στον καρπό της ελιάς εξαρτώνται απόδιαφορετικές γεωπονικές παραμέτρους, όπως το έδαφος, ηάρδευση, το κλίμα και κυρίως από την ποικιλίατης χρησιμοποιούμενης ελιάς (Gomez–Ricoetal., 2008), καθώς και τις τεχνολογικές συνθήκες που χρησιμοποιούνται κατά την επεξεργασία, και πιο συγκεκριμένα η ένταση της άλεσης και οι συνθήκες θερμοκρασίας – χρόνου της μάλαξης (Gomez–Ricoetal., 2009; Inarejos–Garciaetal., 2011). Ως εκ τούτου, όπως έχει ήδη συζητηθεί, η επιλογή των κατάλληλων γεωπονικών ή/και τεχνολογικών συνθηκών είναιεπιφανής για την παραγωγή παρθένου ελαιόλαδου με υψηλότερη περιεκτικότητα σε φαινολικές ενώσεις (Franketal., 2013; FregapaneeandSalvador, 2013). Δεδομένου ότι μερικές από αυτές τις ουσίες έχουν πικρή ή έντονη γεύση, τα έλαια που προκύπτουν μπορεί να έχουν υψηλή ένταση αυτών των χαρακτηριστικών (Artajoetal., 2006). Αν και η πικράδα και η πικάντικη γεύση είναι θετικά χαρακτηριστικάστην επίσημη οργανοληπτική αξιολόγηση του ελαιόλαδου, όταν τα μεγέθη τους είναι υπερβολικά μπορεί να προκαλέσουν μείωση της αποδοχής του ελαίου από τους καταναλωτές(Reboredo–Rodriguezetal., 2017).

Ωστόσο, όταν απαιτείται ή επιθυμείται ο εμπλουτισμός ή η προσθήκη αντιοξειδωτικών, βιολογικά ενεργών ή αρωματικών λειτουργικών συστατικών από άλλες πρώτες ύλες, πρέπει να χρησιμοποιεί διαφορετικές διαδικασίες,κυρίως έγχυση, εκχύλιση – εμπλουτισμόή συνεπεξεργασία, όπως αναφέρεται στον Πίνακα 1. Δεδομένου ότι οι κανονισμοί των ελαιόλαδων είναι πολύ αυστηροί για την εμπορία του εμπλουτισμένου παρθένου ελαιόλαδου, πρέπει να ονομάζονται «ντρέσινγκ / dressingελαιόλαδου καρυκευμένο με» ή «καρύκευμα που παράγεται με χρήση ελιών και . . .»(Reboredo–Rodriguezetal., 2017).

3.1 Έγχυση

Η έγχυση, γνωστή και ως διαβροχή και εκχύλιση στερεού – υγρού (Solid–LiquidExtraction, SLE), χρησιμοποιείται για πολύ καιρό για την αρωματοποίηση – καρύκευση διαφόρων ειδών τροφίμων, αλκοολούχων ποτών καθώς και του ελαιόλαδου, μεταξύ άλλων.Αυτός ο τύπος συμβατικής αρωματοποίησης – καρύκευσης απαιτεί πολύ χρόνο για να επιτραπεί η εκχύλιση των επιθυμητών ενώσεων, τόσο των αρωματικών όσο και/ή των

βιοδραστικών ουσιών, στην ελαιώδη φάση (Moldao–Martinsetal., 2004). Σε γενικές γραμμές, πραγματοποιείται υπόανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου ή θέρμανση στους 40–60 °C, για χρονικό διάστημα από αρκετές ώρεςέως και λίγες ημέρες (Veilletetal., 2010) ή ακόμη και περισσότερο από ένα μήνα (Caporasoetal., 2013; Khemakhemetal., 2015). Το τελικό αρωματισμένο μείγμα πρέπει να φιλτράρεται για να αφαιρεθούν ίχνη φύλλων ή βοτάνων από το έλαιο. Με αυτή τη μέθοδο διατηρείται η σταθερότητα των λειτουργικών ενώσεων, καθώς και βελτιώνονται οι υγιεινές ιδιότητες των λειτουργικών βρώσιμων ελαίων(Reboredo–Rodriguezetal., 2017).

Η εφαρμογή μικροκυμάτων (Japon–LujanandLuquedeCastro, 2008) και συχνότερα υπερήχων (Achatetal., 2012; Assamietal., 2016; Japon–Lujanetal., 2008) επιταχύνει τηδιάχυση των λειτουργικών ενώσεων στο ελαιόλαδο. Οι υπέρηχοι μπορούν να εφαρμοστούν με επιτυχία για τη βελτίωση της διαδικασίας της αρωματοποίησης–καρύκευσης του ελαιόλαδου ως αποτέλεσμα της μηχανικής επίδρασης της σπηλαίωσης, η οποίαεπιταχύνει την εξαγωγή αρωματικών ή βιοδραστικών ενώσεων στο παρθένο ελαιόλαδο. Ο χρόνος επεξεργασίας επομένως μειώνεται από ώρες ή ημέρες σε λίγα λεπτά σε σύγκριση με την παραδοσιακή διαβροχή(με τη χρησιμοποίηση έντασης υπερήχων περίπου 1 W/cm² με συχνότητα 25 kHz) (Veilletetal., 2010).

Μία σύγκριση διαφορετικών μηχανικών μεθόδων (δηλαδή, μαγνητική ανάδευση, επεξεργασία με υπερήχους και κάθετηανάδευση) για την προώθηση της εκχύλισης των αντιοξειδωτικών από τη ρίγανη έχει αξιολογηθεί και τα αποτελέσματα που ελήφθησαν έδειξαν ότι η καλύτερη διαδικασία εκχύλισης ήταν η κατακόρυφη ανάδευση στις 1000 rpm.για 3 ώρες (Penalvoetal., 2016).

3.2 Εκχύλιση και εμπλουτισμός

Το πρωτόκολλο για τον εμπλουτισμό των βρώσιμων ελαίων με εκχύλιση περιλαμβάνειδύο βασικά στάδια: (i) την εκχύλιση των στοχευμένων ενώσεων από την πρώτη ύλη, για παράδειγμα, τα βόταναή τα φύλλα ελιάςκαι στη συνέχεια (ii) τον εμπλουτισμό του ελαίου με το ληφθέν εκχύλισμα. Η γενική διαδικασίασυνίσταται σε εκχύλιση υγρού – στερεού με χρήση αιθανόλης ή αιθανόλης:νερό (γενικά από 70:30 έως 80:20v/v). Επίσης, μπορεί να

απαιτηθεί οξίνιση (δηλαδή 0,1% μυρμηκικό οξύ). Ωστόσο, υδατικά εκχυλίσματα από φύλλα και ελαιοπυρήνες, με ή χωρίς τη χρήση λεκιθίνης, προκειμένου να αποφευχθεί η χρήση βιολογικού διαλύτη (αιθανόλη ή μεθανόλη) έχουν επίσης περιγραφεί (Delgado–Adamezetal., 2014).

Όσον αφορά την περίπτωση έγχυσης, οι υπέρηχοι ή η ακτινοβολία μικροκυμάτων (δηλαδή, 8–10 λεπτά στο φούρνο μικροκυμάτων στα 200–400 W) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επιτάχυνση της διαδικασίας της εκχύλισης (SanchezdeMedinaetal., 2012). Χωρίς την εφαρμογή υπερήχων ή φούρνου μικροκυμάτων, μπορεί να χρειαστεί μια χρονική περίοδος από 12 έως 24 ώρες υπό ανάδευση στο σκοτάδι για την εκτέλεση της εκχύλισης (Chiouetal., 2009). Μετά την εκχύλιση, το εναιώρημα πρέπει να φυγοκεντρηθεί ή να διηθηθεί και τελικά να συμπυκνωθεί πολλές φορές ή να ξηραθεί σε περιστροφικό εξατμιστή σε χαμηλή θερμοκρασία (35–40 °C) για την αποφυγή των χημικών αλλοιώσεων στις βιοδραστικές ενώσεις, και την επακόλουθη απώλεια των ιδιοτήτων τους. Ο εμπλουτισμός στη συνέχεια πραγματοποιείται με την προσθήκη μίας κατάλληλης ποσότητας συμπυκνωμένου εκχυλίσματος με μια ορισμένη ποσότητα ελαίου, την επακόλουθη εξάτμιση της αιθανόλης στον περιστροφικό εξατμιστή στους 30 °C. Τέλος, το μείγμα ανακινείται σε ηλεκτρικό αναδευτήρα για να ευνοηθεί ο εμπλουτισμός. Ένας άλλος τρόπος για την εκχύλιση του αιθέριου ελαίου φύλλα, άνθη ή βότανα είναι η χρήση του υδροαπόσταξης (Asensioetal., 2013; Migueletal., 2014), χρησιμοποιώντας μια συσκευή τύπου Cleverger για την παροχή των αντίστοιχων ελαίων (υδροαπόσταξη για 2 ώρες, με το έλαιο στη συνέχεια να διατηρείται σε σκοτεινή φιάλη στους – 18 °C) (Reboredo–Rodriguezetal., 2017).

Ένας επιταχυνόμενος εξαγωγέας διαλύτη (ASE Dionex, Sunnyvale, CA, USA) επιτρέπει ταχύτερες εκχυλίσεις χρησιμοποιώντας αιθανόλη ή μεθανόλη/νερό (σε αναλογία 80:20, v / v) σε υψηλή θερμοκρασία και πίεση (δηλαδή στους 80 °C, έως 1500 psi). Για τη βελτίωση της εκχύλισης χρησιμοποιούνται αρκετοί προγραμματισμένοι κύκλοι αρκετών λεπτών, και στη συνέχεια το εκχύλισμα καθαρίζεται με τη χρήση αζώτου, το οποίο εξατμίζεται περιστροφικά μέχρι να απομακρυνθεί όλος ο διαλύτης (Rubioetal., 2012; SanchezdeMedinaetal., 2012).

Αν και μάλλον ακριβή, η εκχύλιση υγρού – στερεού μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη λήψη επιθυμητών λειτουργικών ενώσεων (Gouveiaetal., 2006). Οι υπερκρίσιμες συνθήκες CO₂ που χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο είναι η εκχύλιση σε χρονική διάρκεια 10 λεπτών, σε

θερμοκρασία 40 °C, αλλά με την εφαρμογή διαφορετικών πιέσεων (15–23 MPa) και επιφανειακών ταχυτήτων (0,04–0,08 cm/s) (Reboredo–Rodríguezetal., 2017).

Η διασπορά του βιοδραστικού εκχυλίσματος και η σταθερότητά του στο εμπλουτισμένο παρθένο ελαιόλαδο είναι μεγάλης σημασίας, καθώς εγγυάται τη λειτουργική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια διατήρησης του αναλώσιμου προϊόντος. Για παράδειγμα, όταν μελετήθηκε η προσθήκη φαινολικών εκχυλισμάτων από ελαιοπυρήνα και θυμάρι, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα φλαβονοειδή από το θυμάρι επιδείκνυαν υψηλότερες αναλογίες μεταφοράς – μετάδοσης (transferenceratios) (89,7% ως μέσος όρος) από το φαινολικό εκχύλισμα στο έλαιο, ενώ τα σεκοιριδοειδή από την ελιά παρουσίασαν χαμηλότερες αναλογίες (μέσος όρος 35,3%) (Rubioetal., 2012). Από την άλλη πλευρά, μπορεί να είναι σημαντικό να μελετηθεί η ανάγκη χρήσης ενός γαλακτωματοποιητή για την προώθηση της διασποράς και της σταθεροποίησης του βιοδραστικού εκχυλίσματος στο εμπλουτισμένο προϊόν. Μια μελέτη έδειξε ότι η λεκιθίνη είναι περισσότερο κατάλληλος γαλακτωματοποιητής από ότι το μονογλυκερίδιο λόγω της υψηλότερης οξειδωτικής σταθερότητας που επιτυγχάνεται στο εμπλουτισμένο παρθένο ελαιόλαδο (Suarezetal., 2011). Επιπλέον, οι γαλακτωματοποιητές θα μπορούσαν να καλύψουν την πικράδα του εμπλουτισμένου παρθένου ελαιόλαδου, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της προτίμησης των καταναλωτών του νέου ανεπτυγμένου προϊόντος (Reboredo–Rodríguezetal., 2017).

Με σκοπό την παραγωγή απλών φαινολικών, Τυγκαι Ητυγαπό τα σύνθετα παράγωγά τους, μπορεί να πραγματοποιηθεί όξινη υδρόλυση του εκχυλίσματος των φύλλων ελιάς (HCl 2 M, 100 °C για 1 ώρα) (Zribietal., 2013). Το όξινο εκχύλισμα στη συνέχεια ψύχεται και αραιώνεται με νερό και το υδρόφοβο κλάσμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα, ο οποίος στη συνέχεια απομακρύνεται με εξάτμιση (Reboredo–Rodríguezetal., 2017).

3.3 Συν – επεξεργασία

Μια ελάχιστη γνωστή καινοτόμος μέθοδος είναι η συνεπεξεργασία, η οποία βασίζεται στην προσθήκη βοτάνων ή άλλων φυτικών υλικών στη θρυμματισμένη πάστα ελιάς πριν από το βήμα της μάλαξης ή κατά τη διάρκεια της άλεσης (Caronioetal., 2016; Gonzalez–Gamalloetal., 2010) που μπορεί να υλοποιηθεί με τη χρήση υπερήχων πριν από την μάλαξη της πάστας ελιάς

(Clodoveoetal., 2016). Σε μία από τις μελέτες, οι ελιές Cornicabra συνεπεξεργάστηκαν υπό ελεγχόμενες συνθήκες μαζί με πολλά φρούτα (μήλο, λεμόνι και πορτοκάλι), μπαχαρικά (δεντρολίβανο, θυμάρι, βασιλικός καιρίγανη) ή φύλλα (ρόκα) σε εργαστηριακό σύστημα Abencor (Abengoa S.A., Σεβίλλη, Ισπανία) για τη λήψη νέων προϊόντων που βασίζονται στο παρθένο ελαιόλαδο (Gonzalez–Gamalloetal., 2010; Salvadoretal., 2011). Τα ληφθέντα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μέθοδος της μάλαξης ήταν πιο αποτελεσματική στην εκχύλιση των φαινολικών ενώσεων, με σημαντικά χαμηλότερο επίπεδο υδρόλυση των σεκοϊριδοειδών (Caronioetal., 2016). Επιπλέον, κατά την εφαρμογή υπερήχων, η πολυφαινολοοξειδάση της ελιάς – ένα ενδογενές ένζυμο υπεύθυνο για την οξείδωση της φαινόλης του ελαιόλαδου – ανεστάλη. Κατά συνέπεια, η αντιοξειδωτική δράση ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με τα έλαια που λήφθηκαν με έγχυση (Clodoveoetal., 2016). Ως εκ τούτου, η συνεπεξεργασία επιτρέπει την παραγωγή ελαίων έτοιμα προς πώληση, αντίθετα με τα infusedέλαια που πρέπει να φιλτράρονται (Reboredo–Rodríguezetal., 2017).

Η συνεπεξεργασία ελαίων με εσπεριδοειδή και/ή ξύσμα ανέδειξε την παρουσία ορισμένων νέων βιοδραστικών φαινολικών ενώσεων στο εμπλουτισμένο παρθένο ελαιόλαδο. Ωστόσο, λόγω της πολικότητας τους, οι φαινολικές ενώσεις των εσπεριδοειδών που ενσωματώνονται στο έλαιο δεν ήταν κυρίαρχες, με τα αντίστοιχα εσπεριδοειδή. Η δοκιμή της επιταχυνόμενης οξείδωσης Rancimat έδειξε ότι η ενσωμάτωση πορτοκαλιού και λεμονιού κατά την επεξεργασία του παρθένου ελαιόλαδου παράγει ελαφριά αλλά όχι στατιστικά σημαντική αύξηση της οξειδωτικής σταθερότητας των προϊόντων με βάση το παρθένο ελαιόλαδο. Από την άλλη, έχει ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι τα παρθένα ελαιόλαδα εμπλουτισμένα με εσπεριδοειδή εμφάνισαν αντιοξειδωτική δράση DPPH σημαντικά υψηλότερη από αυτή του παρθένου ελαιόλαδου – ελέγχου, πιθανώς λόγω της συμβολής των φαινολικών ενώσεων που προέρχονται από τα εσπεριδοειδή φρούτα που αναλύθηκαν (Salvadoretal., 2011).

Κεφάλαιο 4^ο: Θετικά αποτελέσματα στην πρόληψη και διαχείριση νοσημάτων

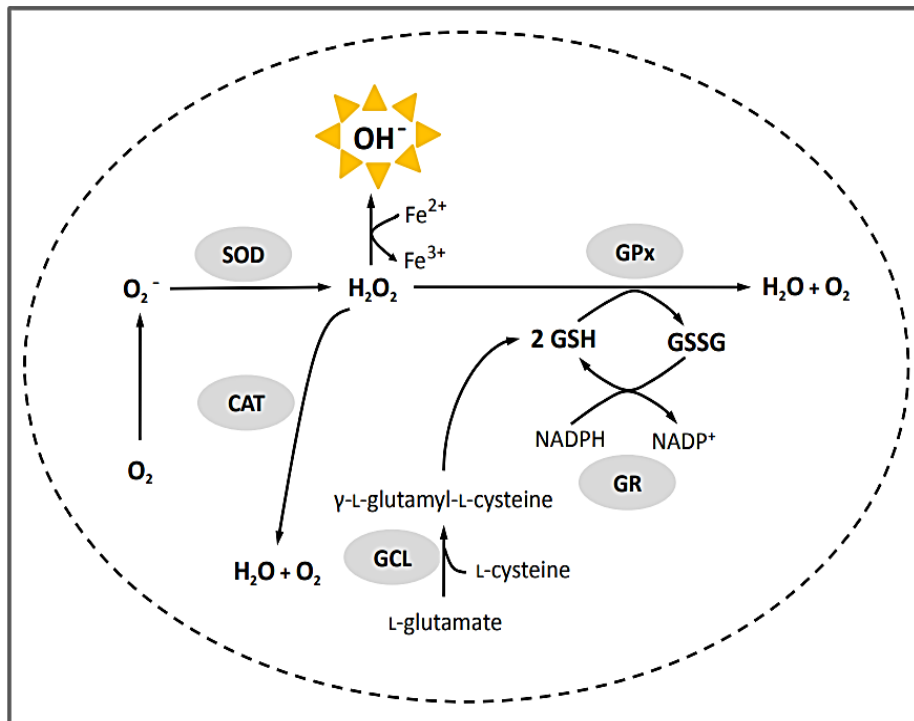
Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου είναι υποπροϊόντα του αερόβιου μεταβολισμού που περιλαμβάνουν ανιόντα υπεροξειδίου, υπεροξείδιο του υδρογόνου και ρίζες υδροξυλίου. Χαμηλές ή μέτριες συγκεντρώσεις αντιδραστικών ειδών οξυγόνου εμπλέκονται επίσης σε φυσιολογικές αποκρίσεις ως μέρος των διεργασιών σηματοδότησης και των αμυντικών μηχανισμών έναντι μολυσματικών παραγόντων (Espinosa–Diezetal., 2015). Η υπερβολική παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου από εξωγενείς οξειδοαναγωγικές χημικές ουσίες, φυσικούς παράγοντες, βακτηριακές ή ιογενείς λοιμώξεις ή μη – φυσιολογικές παθοφυσιολογικές συνθήκες προκαλεί σοβαρή ανισορροπία ή αναντιστοιχία της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και της ικανότητας των κυττάρων να αμυνθούν απέναντί τους. Αυτή η τελευταία κατάσταση είναι γνωστή ως οξειδωτικό στρες. Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου όχι μόνο προκαλούν άμεση βλάβη σε κρίσιμα βιομόρια, αλλά επίσης αλλάζουν έμμεσα ή απορυθμίζουν τα συμβάντα της κυτταρικής σηματοδότησης. Οι παθοφυσιολογικές συνέπειες μιας τέτοιας οξειδωτικής βλάβης περιλαμβάνουν καρδιαγγειακές και νευροεκφυλιστικές διαταραχές, καρκίνος, ρευματοειδής αρθρίτιδα κ.λπ. (Schieber and Chandel, 2014).

Η διατήρηση της οξειδοαναγωγικής κατάστασης του κυττάρου είναι ζωτικής σημασίας για την επιβίωση. Ευτυχώς, τα κύτταρα είναι εξοπλισμένα με ένα κυτταρικό αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα, που αποτελείται από ενζυματικά και μη – ενζυματικά συστατικά που μπορούν να ταξινομηθούν σε διάφορες κατηγορίες (Surh, 2005):

1. Χηλικές ενώσεις ικανές να αποτρέψουν τον σχηματισμό των ελευθέρων ριζών με την αναστολή διαφόρων αντιδράσεων όπως η αντίδραση Fenton.
2. Χαμηλού μοριακού βάρους αντιοξειδωτικά, όπως για παράδειγμα η γλουταθειόνη (Glutathione, GSH) και το ασκορβικό οξύ

3. Ένζυμα που συνθέτουν ή αναγεννούν τις μειωμένες μορφές αντιοξειδωτικών όπως η λιγάση γλουταμινικού – κυστεΐνης (Glutamate – CysteineLigase, GCL) και η αναγωγάση της γλουταθειόνης (GlutathioneReductase, GR)
4. Ένζυμα που αλληλεπιδρούν με τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου όπως οι δισμουτάσες υπεροξειδίου (SuperoxideDismutases, SOD), οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης (GlutathionePeroxidases, GPx) και οι καταλάσες (Catalases, CAT)

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 4, οι δισμουτάσες υπεροξειδίου απενεργοποιούν το ανιόν υπεροξειδίου μετατρέποντάς το σε H_2O_2 το οποίο με τη σειρά του αποτοξινώνεται μέσω των καταλασών ή των υπεροξειδασών της γλουταθειόνης. Ενώ οι καταλάσες αντιδρούν με το H_2O_2 για να σχηματιστεί νερό και μοριακό οξυγόνο, οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης αποτοξινώνουν το H_2O_2 παράγοντας νερό και οξειδωμένη γλουταθειόνη, η οποία ανακυκλώνεται ξανά σε γλουταθειόνη από την αναγωγάση της γλουταθειόνης (Reboredo–Rodriguezetal., 2017).



Εικόνα 4: Κυτταρικά ένζυμα και μηχανισμοί που εμπλέκονται στην προστασία από τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ReactiveOxygenSpecies, ROS). Δισμουτάση υπεροξειδίου (SuperoxideDismutase, SOD), καταλάση (Catalase, CAT), υπεροξειδάση γλουταθειόνης (GlutathionePeroxidase, GPx), λιγάση γλουταμινικού – κυστεΐνης (Glutamate – CysteineLigase, GCL), γλουταθειόνη (Glutathione, GSH),

οξειδωμένη γλουταθειόνη (OxidizedGlutathione, GSSH), φωσφορικό δινουκλεοτίδιο νικοτιναμίδης αδενίνης (NicotinamideAdenineDinucleotidePhosphate, NADP⁺ / NADPH) (οξειδωμένο / ανηγμένο).
Πηγή: Reboredo – Rodriguezetal., 2017

Για αρκετές δεκαετίες, επιστημονικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι εξωγενείς διαιτητικές φαινολικές ενώσεις παρέχουν προστασία σεκύτταρα και ιστούς από την οξειδωτική βλάβη. Μέχρι σήμερα η φαινολική αποτελεσματικότητάσων αφορά τα οφέλη στην υγεία έχει αποδοθεί στην αντιοξειδωτική τους ικανότητα (μηχανισμός εκκαθάρισης ελεύθερων ριζών) που παρατηρείται *in vitro*. Ωστόσο, μελέτες δείχνουν ότι η *in vivo* εκκαθάριση των ελεύθερων ριζών είναι αναποτελεσματική στην αντιοξειδωτική άμυνα. Μια πρόσφατη θεωρία υποστήριξε ότι οι εξωγενείς διαιτητικές φαινολικές ενώσεις παράγουν σήματα για την επαγωγή προστατευτικών ενζύμων (Formanetal., 2014).

Πολλαπλά μονοπάτια H₂O₂ ενεργοποιούνται και συγκλίνουν στη ρύθμιση μεταγραφικών παραγόντων, οι οποίοι επάγουν την έκφραση ενός αριθμού γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που απαιτούνται για τηναποτοξίνωση των οξειδωτικών μορίων και για την επιδιόρθωση και διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης, τον έλεγχο πολλαπλών κυτταρικών λειτουργιών όπως ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση και η απόπτωση των κυττάρων. Επίσης, διάφοροι πυρηνικοί παράγοντες αποτελούν ρυθμιστές των κυτταροπροστατευτικών αποκρίσεων στο οξειδωτικό και ηλεκτροφιλικό στρες (Espinosa–Diezetal., 2015).

Ο Forman και οι συνεργάτες του (2014) πρόσφατα δήλωσαν ότι οι φαινολικές ενώσεις θα μπορούσαν να οξειδωθούν σε ηλεκτρόφιλεςυδροκινόνες και κινόνες κατά την *in vivo*αντίδρασή τους με ελεύθερες ρίζες. Με αυτόν τον τρόπο, οι κινόνες,ακόμη και σε χαμηλές συγκεντρώσεις *in vivo*, φαίνεται να είναι κρίσιμης σημασίας για την ικανότητα ενεργοποίησης των πυρηνικών παραγόντων. Επίσης, οι συγγραφείς πρότειναν δύο νέους όρους: «πυρηνόφιλος τόνος» (nucleophilictone) για να περιγράψουν το επίπεδο προστασίας των κυττάρων, των ιστών, των οργάνων ή ακόμη και του οργανισμού έναντι των ηλεκτροφίλων (συμπεριλαμβανομένων πολλών ελεύθερων ριζών ή / και οξειδωτικών) από πυρηνόφιλα και το «Para–hormesis» για την περιγραφή της διαδικασίας με την οποία μη – τοξικές ενώσεις (όπως οι φαινολικές ενώσεις) διατηρούν ένα προσαρμοστικό και αμυντικό σύστημα μιμούμενα τα ηλεκτρόφιλα για την αύξηση του πυρηνόφιλου τόνου (Formanetal., 2014).

Εφόσον είναι γνωστοί οι φυσιολογικοί μηχανισμοί δράσης των θρεπτικών φαινολικών ενώσεων, είναι απαραίτητο να μελετηθεί πώς τα εμπλουτισμένα παρθένα ελαιόλαδα θα μπορούσαν να επάγοντα μονοπάτια μεταγωγής σήματος για την ενεργοποίηση κυτταρικών αντιοξειδωτικών δραστηριοτήτων και συστημάτων επιδιόρθωσης βλαβώνγια την επιβεβαίωση των οφελών τους στην υγεία. Μέχρι σήμερα, υπάρχουν λίγα δημοσιευμένα άρθρα που εστιάζουν στη λειτουργικότητα του εμπλουτισμένου παρθένου ελαιόλαδου λόγω της καινοτομίας αυτού του θέματος.Αρκετές εργασίες έδωσαν τα πρώτα αποτελέσματα που συνέλεξαντις θετικές επιδράσεις δύο εμπλουτισμένων παρθένων ελαιόλαδων σε κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους. Το πρώτο εμπλουτισμένο παρθένο ελαιόλαδο – ονομαζόμενο FVOO, ή λειτουργικό παρθένο ελαιόλαδο εμπλουτισμένοφαινολικές ενώσεις του ίδιου του ελαίου (500 ppm) – ελήφθη με την προσθήκη ενός εκχυλίσματος πλούσιου σε φαινολικές ενώσεις από πάστα ελιάς (σύμπλεγμα ελευρωπαΐνης ή σεκοιριδοειδούς 89,4%, υδροξυτυροσόλης, τυροσόλης και φαινύλ – αλκοολών 3,5%και φλαβονοειδών 6,0%) σε ένα ελαιόλαδο για να φτάσει τα 500 mg/L φαινολικών ενώσεων (Suarezetal., 2010). Το δεύτεροεμπλουτισμένο παρθένο ελαιόλαδο – ονομαζόμενο FVOOT, ή λειτουργικό παρθένο ελαιόλαδο εμπλουτισμένο με φαινολικές ενώσεις του ίδιου του ελαίου (250 ppm) καιφαινολικές ενώσεις από το θυμάρι (250 ppm), ελήφθη με την προσθήκη ενός εκχυλίσματος φαινολικών ενώσεων που αποτελείται από ένα μείγμα πάστας ελιάςκαι αποξηραμένο θυμάρι σε ελαιόλαδο, λαμβάνοντας έτσι ένα αρωματικό ελαιόλαδο πλούσιο σε φλαβονοειδή (όπως για παράδειγμα, ναρινγενίνη, εριοδικτυόλη και απιγενίνη), φαινολικά οξέα (όπως το ροσμαρινικό οξύ, το φερουλικό οξύ και το καφεϊκόξύ), και μονοτερπένια που φτάνουν τα 250 mg/L φαινολικών ενώσεων από παρθένο ελαιόλαδο και 250 mg/L φαινολικών ενώσεων απόθυμάρι (Rubioetal., 2012).

Σε αυτές τις κλινικές δοκιμές, τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις τρεις τάξεις χορήγησης ωμού ελαιόλαδου: FVOO, FVOOT, VOO (ακολουθία ή παρέμβαση 1), FVOOT, VOO, FVOO (ακολουθία ήπαρέμβαση 2)και VOO, FVOO, FVOOT (ακολουθία ή παρέμβαση 3), με το παρθένο ελαιόλαδο με μέτριο περιεχόμενο φαινολικών ενώσεων (80 mg/L) να χρησιμοποιείται ως έλαιο – ελέγχου. Κατά το σχεδιασμό της μελέτης, οι περίοδοι παρέμβασης ήταν τριεβδομάδες με ημερήσια πρόσληψη 25 mL ωμού ελαιόλαδου που κατανεμήθηκε κατά μήκος των γευμάτων (Farrasetal., 2015). Ας σημειωθεί ότι, η συμμόρφωση των συμμετεχόντων παρακολουθούνταν μέσω του προσδιορισμού βιοδεικτών πρόσληψης (θεικό υδροξυτυροσόλη, οξική υδροξυτυροσόλη, θεική θυμόλη και θεικό υδροξυφαινυλοπροπιονικό οξύ) αναλύοντας

αυτούς τους φαινολικούς μεταβολίτες στα βιολογικά υγρά των συμμετεχόντων (ούρα και πλάσμα) (Rubioetal., 2014; Vallsetal., 2015). Τα κύρια αποτελέσματα των εν λόγω κλινικών δοκιμών περιγράφονται ως εξής:

4.1 Οξειδωτικό στρες

Το οξειδωτικό στρες χαρακτηρίζεται από αυξημένη παραγωγή κυτταρικών οξειδωτικώνενώσεων που μπορούν να προσβάλλουν τα λιπίδια, τις πρωτεΐνες και τα νουκλεϊκά οξέα. Το ενδογενές αντιοξειδωτικόένζυματικό σύστημα που φαίνεται στην Εικόνα 4 είναι υπεύθυνο για την προστασία των κυττάρων του σώματος από την συστημακή οξείδωση (Surh, 2005).

Τα ερυθροκύτταρα εκτίθενται ιδιαίτερα στο οξειδωτικό στρες επειδή είναι φορείς οξυγόνου, έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά οξέα και πρωτεΐνες στις μεμβράνες τους και έχουν υψηλή συγκέντρωση αιμοσφαιρίνη, η οποία μπορεί να λειτουργήσει ως προαγωγέας ενδοκυτταρικών οξειδωτικών διεργασιών. Τα εν λόγω ερυθροκύτταρα προστατεύονται από οξειδωτικές βλάβες μέσω ενός αντιοξειδωτικού συστήματος που αποτελείται μεταξύ άλλων από τα ένζυμα SOD, CAT και GPx. Επομένως, τα ερυθροκύτταρα αποτελούν ένα καλό πειραματικό μοντέλο για τη μελέτη των μηχανισμών βλάβης από ελεύθερες ρίζες και αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς. Η επίδραση των εμπλουτισμένων ελαιόλαδων (FVOO και FVOOT) σχετικά με τη βελτίωση της δράσης του αντιοξειδωτικού ενζύμου σε υπερλιπιδαιμικά άτομα μελετήθηκε από τον Romeu και τους συνεργάτες του (2016). Στην περίπτωση αυτή, σημειώθηκε σημαντική δραστηριότητα της SOD, η οποία ήταν 14 φορές υψηλότερη στο FVOOT και δύο φορές υψηλότερη στο FVOO σε σύγκριση με το κοινόπαρθένο ελαιόλαδο, αντίστοιχα, γεγονός που αποδίδεται στην παρουσία μεταβολιτών πολυφαινόλης στα ερυθροκύτταρα. Ως εκ τούτου, το ελαιόλαδο εμπλουτισμένο με φαινολικές ενώσεις μπορεί να βελτιώσει την κυτταρική προστασία, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στον μετριασμό της βλάβης που σχετίζεται με τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου *in situ* (Romeuetal., 2016).

Πανομοιότυπα αποτελέσματα περιγράφηκαν από τον Rubió και τους συνεργάτες του (2014), όπου στην έρευνά τους αξιολόγησαν την επίδραση των συστατικών ενός ελαιόλαδου εμπλουτισμένου με εκχύλισμα θυμαριού όσον αφορά την αντιοξειδωτική κατάσταση και τη βιοδιαθεσιμότητά του σε μοντέλα αρουραίων (Rubioetal., 2014). Επιπλέον, ο Oliveras – López και οι συνεργάτες του (2014) παρατήρησαν μια θετική συσχέτιση μεταξύ του εμπλουτισμένου

Picual παρθένου ελαιόλαδου (έλαιο πλούσιο σε πολυφαινόλες με περισσότερα από 700 mg/Kg) και της αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος και, ταυτόχρονα, σημαντική αύξηση των δραστηριοτήτων CAT και GPx, ενώ, σε αντίθεση με τους προηγούμενους συγγραφείς, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη δραστηριότητα SOD, ίσως λόγω των χαμηλών επιπέδων ανιόντων υπεροξειδίου (Oliveras-Lopez et al., 2014).

Ο Romeu και οι συνεργάτες του (2016) αξιολόγησαν επίσης την προστασία του DNA από την οξείδωση μέσω του προσδιορισμού του βιοδείκτη 8-υδροξυ-20-δεοξυγουανωσίνη (8-Hydroxy-20-Deoxyguanosine, 8-OHdG) σε δείγματα ούρων. Η 8-OHdG είναι το οξειδωμένο νουκλεοσίδιο του DNA που ανιχνεύεται και μελετάται συχνότερα σε αλλοιώσεις του DNA. Από την άλλη πλευρά, η F2-ισοπροστανή και η 8-ισοπροσταγλανδίνη F2α (8-isoprostaglandin F2α, 8-iso PGF2α), παρέχουν ένα αξιόπιστο εργαλείο για την αναγνώριση πληθυσμών με αυξημένα ποσοστά υπεροξειδωσίας λιπιδίων. Οι ερευνητές έδειξαν ότι η πρόσληψη FVOOT, το οποίο παρέχει το ίδιο περιεχόμενο αλλά διαφορετικό προφίλ φαινολικών ενώσεων από το FVOO, παρήγαγε τις χαμηλότερες τιμές 8-OHdG και κατά συνέπεια φάνηκε να βελτιώνει την προστασία του DNA από την οξείδωση, σε σύγκριση με το FVOO και το παρθένο ελαιόλαδο. Ας σημειωθεί ότι οι άλλοι βιοδείκτες, 8-iso PGF2α (λιπίδια) και MetSO (πρωτεΐνες), δεν διέφεραν όταν συγκρίθηκαν μεταξύ τους οι τρεις παρεμβάσεις VOO (Romeu et al., 2016).

Με βάση τις θετικές επιπτώσεις στην υγεία από την κατανάλωση τροφίμων εμπλουτισμένων με λυκοπένιο, ο Garrido και οι συνεργάτες του (2013) επέλεξαν το λυκοπένιο για την παραγωγή εμπλουτισμένου παρθένου ελαιόλαδου. Οι ερευνητές αξιολόγησαν τη ενσωμάτωση του λυκοπενίου για την ενίσχυση των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων που παράγονται από το παρθένο ελαιόλαδο. Το λυκοπένιο, μια βιοδραστική κόκκινη χρωστική ουσία, αντιπροσωπεύει το πιο ισχυρό *in vitro* αντιοξειδωτικό μεταξύ των καροτενοειδών. Ειδικότερα, προσδιόρισαν την αντιοξειδωτική ικανότητα του εμπλουτισμένου ελαιόλαδου μετά την κατανάλωσή του και το συνέκριναν με την αντιοξειδωτική ικανότητα του παρθένου ελαιόλαδου σε νέα, μεσήλικα και ηλικιωμένα υγιή άτομα. Η κατανάλωση του εν λόγω εμπλουτισμένου ελαιόλαδου παρήγαγε υψηλότερα αντιοξειδωτικά αποτελέσματα και στις τρεις ηλικιακές ομάδες που προσδιορίστηκαν, με τις συγκεντρώσεις του κυκλοφορούντος λυκοπενίου να είναι αρκετές

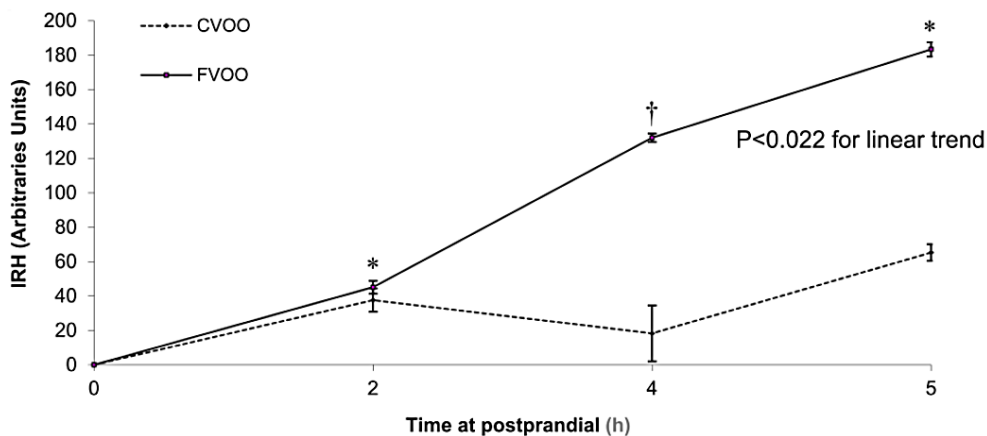
για την καταπολέμηση του οξειδωτικού στρες και κατά συνέπεια για την πρόληψη χρόνιων ασθενειών (Garridoetal., 2013).

4.2 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και επακόλουθη αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακές παθήσεις

Οι κύριες ενδοθηλιακές ομοιοστατικές λειτουργίες του οργανισμού περιλαμβάνουν: (i) ρύθμιση του αγγειακού τόνου μέσω μιας ισορροπημένης παραγωγής αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών παραγόντων. (ii) διατήρηση της ρευστότητας και της πήξης του αίματος και (iii) παραγωγή κυτοκινών και μορίων προσκόλλησης που ρυθμίζουν τη φλεγμονώδη αγγειακή λειτουργία. Μεταξύ των ενώσεων που είναι υπεύθυνες για την αγγειοδιασταλτική ικανότητα του ενδοθήλιου, το μονοξείδιο του αζώτου (Nitric Oxide, NO) είναι πιθανώς ο κυριότερος παραγόμενος από το ενδοθήλιο αγγειοδιασταλτικός παράγοντας. Η κλινική εμπειρία και οι προοπτικές μελέτες επιτρέπουν τη δημιουργία μίας σαφούς σχέσης μεταξύ του οξειδωτικού στρες – ως πρώιμο συμβάν στην ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Endothelial Dysfunction, ED) που σχετίζεται με χαμηλότερη διαθεσιμότητα μονοξειδίου του αζώτου (Landmesser and Drexler, 2007). Είναι επίσης γνωστό ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι μια καλά εδραιωμένη απόκριση σε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (για παράδειγμα, υπερχοληστερολαιμία, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση αίματος) (Cai and Harrison, 2000; Kojda and Harrison, 1999).

Υπό αυτή την έννοια, ο Valls και οι συνεργάτες του (2015) αξιολόγησαν τις επιδράσεις της πρόσληψης FVOO στην ενδοθηλιακή λειτουργία σε υπέρτασικούς ασθενείς. Μετά την συλλογή φλεβικού αίματος κατά την έναρξη (0 h) και σε πολλά χρονικά σημεία μετά τη χορήγηση ελαιόλαδου (2,5 και 5 ώρες, θεωρώντας αυτά τα χρονικά διαστήματα ως μεταγευματική κατάσταση), η ενδοθήλιο – εξαρτώμενη αγγειοκινητική λειτουργία προσδιορίστηκε με τη δοκιμή ισχαιμικής αντιδραστικής υπεραϊμίας (Ischemic Reactive Hyperemia, IRH) και τους σχετικούς βιοδείκτες. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 5, οι συγγραφείς έδειξαν ότι η IRH αυξάνεται με γραμμική τάση μετά τη λήψη FVOO από την έναρξη έως τις 5 ώρες μετά την κατανάλωση, με την αύξηση να είναι τριπλάσια και τετραπλάσια σε 4 ώρες και 5 ώρες αντίστοιχα σε σύγκριση με 2 ώρες μετά το γεύμα. Επίσης βρέθηκε ότι, η θεϊκή υδροξυτυροσώλη ήταν ο κύριος βιολογικός μεταβολίτης, ο οποίος

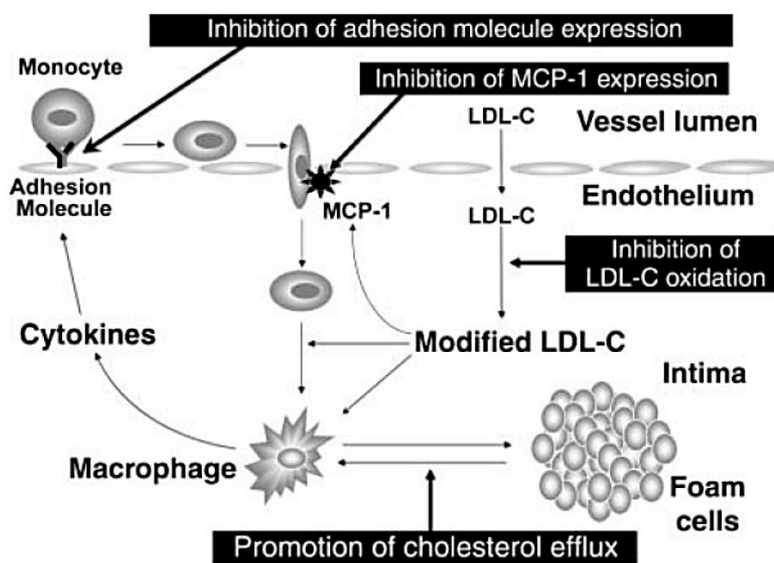
αυξάνονταν με δοσοεξαρτώμενο τρόπο με την περιεκτικότητα πολυφαινολών του χορηγούμενου ελαιόλαδου (FVOO > VOO). Στις 4 και 5 ώρες, η IRH για αυτό το εμπλουτισμένο έλαιο ήταν επίσης υψηλότερη από τις τιμές που ελήφθησαν στην παρέμβαση – ελέγχου. Κατά συνέπεια, η κατανάλωση εμπλουτισμένου ελαιόλαδου βελτίωσε την μεταγευματική ενδοθήλιο – εξαρτώμενη μικροαγγειακή διαστολή σε σύγκριση με το παρθένο ελαιόλαδο. Οι συγγραφείς παρατήρησαν επίσης ότι η οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (Low-DensityLDL) μειώθηκε μετά την κατανάλωση FVOOσε αντίστροφη σχέση με τις τιμές IRH. Σύμφωνα με αυτούς τους συγγραφείς, αυτή η συμπεριφοράμπορεί να προκληθεί μέσω μείωσης του οξειδωτικού στρες και της αύξησης των μεταβολιτών του μονοξειδίου του αζώτου κατά τη διάρκεια της μεταγευματικής κατάστασης ως συνέπεια της υψηλής πρόσληψης φαινολικών ενώσεων στο πλάσμα (Vallsetal., 2015).



Εικόνα 5: Μεταγευματικές αλλαγές στην ισχαιμική αντιδραστική υπεραϊμία (IschemicReactiveHyperemia, IRH) μετά την κατανάλωση διαφορετικών ελαιόλαδων. CVOO(ControlVirginOliveOil) Παρθένο ελαιόλαδο – ελέγχου, FVOO(FunctionalVirginOliveOil): λειτουργικό παρθένο ελαιόλαδο εμπλουτισμένο με τις φαινολικές του ενώσεις (500 ppm),*P< 0.05 έναντι baseline, †P< 0.05 έναντι παρθένου ελαιόλαδου στο ίδιο χρονικό σημείο. Πηγή: Vallsetal., 2015

Οι φλεγμονώδεις διεργασίες αποτελούν μέρος της παθοφυσιολογίας της αθηροσκλήρωσης καθώς επίσης εμπλέκονται και στα στάδια του εμφράγματος (Barter, 2005; Hadietal., 2005; Meurmanetal., 2004). Ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες έναρξης της αθηροσκλήρωσης είναι η LDL-χοληστερόλη. Στην Εικόνα 6, ο Barter συνοψίζει τον ρόλο της LDL – χοληστερόλης σε αυτά τα πρώιμα στάδια της αθηροσκλήρωσης. Όπως μπορεί να

παρατηρηθεί, όταν τα επίπεδα της LDL – χοληστερόλης στο πλάσμα υπερβαίνουν τα φυσιολογικά όρια, η LDL – χοληστερόλη εισέρχεται στις αρτηρίες πιο γρήγορα από ό,τι μπορεί να αφαιρεθεί, ευνοώντας την συσσώρευση και την τροποποίησή της (συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών οξείδωσης). Σύμφωνα με τον Barter, η τροποποιημένη LDL – χοληστερόλη διεγείρει τα ενδοθηλιακά κύτταρα να εκφράσουν την χημειοτακτική πρωτεΐνη – 1 των μονοκυττάρων (MonocyteChemotacticProtein– 1, MCP –1) που είναι υπεύθυνη για την προσέλκυση μονοκυττάρων από το αίμα στα τοιχώματα των αρτηριών. Παράλληλα, η τροποποιημένη LDL – χοληστερόλη μπορεί να προάγει τη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε μακροφάγα, και μετέπειτα σε αφρώδη κύτταρα, τα κύρια κύτταρα της αθηροσκλήρωσης. Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου – άλφα (TumorNecrosisFactor–a, TNF –a) και η ιντερλευκίνη (Interleukin– 1, IL – 1) (και οι δύο ενεργοποιούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα για να εκφράσουν τα μόρια προσκόλλησης), η E – σελεκτίνη, η P – σελεκτίνη, το μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων – 1 (VascularCellAdhesionMolecule– 1, VCAM – 1), και το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης – 1 (IntercellularAdhesionMolecule– 1, ICAM – 1) είναι κυτοκίνες που εκφράζονται από μακροφάγα και ευνοούν την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης (Barter, 2005).



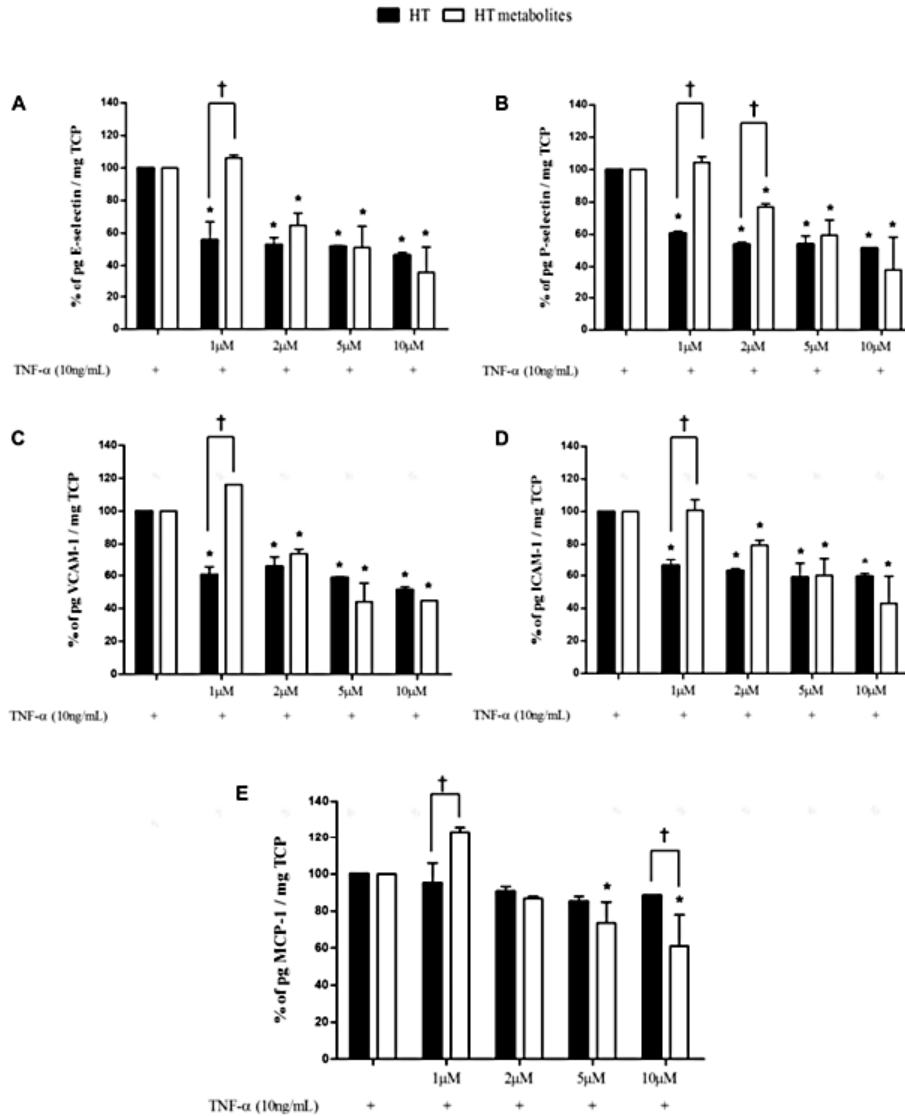
Εικόνα 6: Ο ρόλος των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (Low - DensityLipoproteins, LDLs) και τα πρώιμα στάδια που εμπλέκονται στην αθηροσκλήρωση. Πηγή:Barter, 2005

Προκειμένου να αποδειχθεί ο προστατευτικός ρόλος του ελαιόλαδου εμπλουτισμένου με φαινολικές ενώσεις έναντι της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, οCatalán και οι συνεργάτες του (2015) αξιολόγησαν *in vitro* τη βιοδραστικότητα των μεταβολιτών ΗΤγρ σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα αορτής (ΗΤγρMetabolitesinHumanAorticEndothelialCells, HAECs) που επώαστηκαν ταυτόχρονα με το TNF – α. Η ΗΤγρ είναι η κύρια φαινολική ένωση που απορροφάται από την γαστρεντερική οδό και οδηγεί στο σχηματισμό μεταβολιτών φάσης II (θειικά, μεθυλικά και μεθυλθειικά συμπλέγματα και γλυκουρονίδια) στο εντερικό επιθήλιο και στο ήπαρ. Από την άλλη πλευρά, έχουν αποδειχθεί οι επαγόμενες από τον TNF – α αυξήσεις στην έκφραση τόσο της E – σελεκτίνης όσο και του VCAM – 1. Οι συγγραφείς επέλεξαν τις κυτοκίνες E – σελεκτίνη, P – σελεκτίνη, VCAM – 1, ICAM – 1 και MCP – 1 ως βιοδείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που σχετίζονται με τα πρώιμα στάδια της αθηροσκλήρωσης. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης επιβεβαίωσαν ότι, παρόλο που η ελεύθερη ΗΤγρ και οι μεταβολίτες της ήταν αποτελεσματικοί στη μείωση των επιλεγμένων βιοδεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, μόνο οι μεταβολίτες ΗΤγρ μείωσαν περαιτέρω τις συγκεντρώσεις της MCP – 1 στις 24 ώρες, όπως φαίνεται στην Εικόνα 7 (Catalánetal., 2015).

Οι λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HighDensityLipoprotein, HDL) θεωρούνται ως οι κύριες αντιαθηρογόνες και αντιθρομβωτικές λιποπρωτεΐνες στο γενικό πληθυσμό, με αυξημένα επίπεδά τους (υποκλάσματα HDL3 – C και ιδιαίτερα HDL2 – C) να έχουν συσχετιστεί με προστατευτική δράση έναντι νοσηρών καρδιαγγειακών γεγονότων (Artsetal., 2012; Cooneyetal., 2009). Όπως προαναφέρθηκε, η μελέτη EUROLIVE συνέβαλε στην αύξηση της HDL – χοληστερόλης μετά από υψηλή πρόσληψη ελαιόλαδου εμπλουτισμένου με πολυφαινόλες σε υγιείς εθελοντές. Αυτή η πλεονεκτική επίδραση της HDL – χοληστερόλης υποτίθεται ότι επιτυγχάνεται κυρίως μέσω της αντίστροφης μεταφοράς της χοληστερόλης και της εξουδετέρωση των οξειδωμένων λιπιδίων (RothblatandPhillips, 2010). Αντίθετα, χαρακτηριστικό προαθηρογονικό προφίλ λιπιδίωνμε υψηλά αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, LDL – χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων και μειωμένα επίπεδα HDL – χοληστερόλης, αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα (Artsetal., 2012).

Υπό αυτή την έννοια, ο Fernández – Castillejo και οι συνεργάτες του (2016) μέσω πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NuclearMagneticResonance, NMR) προσδιόρισαν το μέσο

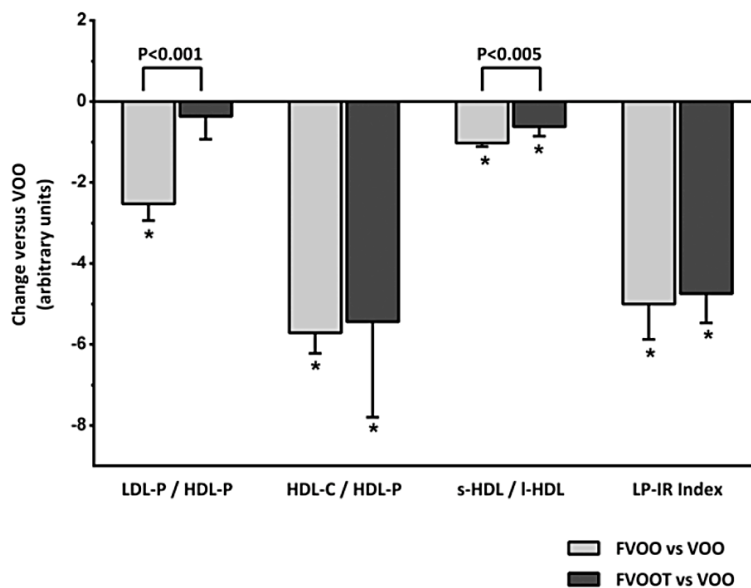
μέγεθος των σωματιδίων για τη πολύ χαμηλής –πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (VeryLow–DensityLipoprotein, VLDL), τη LDL και τη HDL, και τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις τους σε δείγματα ορού μετά τη λήψη εμπλουτισμένου παρθένου ελαιόλαδου σε υπερχοληστερολαιμικά άτομα που σχετίζονται με κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (CoronaryHeartDisease, CHD). Η γλυκόζη και το κλασικό καρδιαγγειακό λιπιδικό προφίλ: ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια (Triglycerides, TG), LDL–χοληστερόλη και HDL–χοληστερόλη δεν τροποποιήθηκαν με την κατανάλωση των δύο αξιολογούμενων εμπλουτισμένων παρθένων ελαιόλαδων. Ωστόσο, αλλαγές στις μετρήσεις NMRτων λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων και της κατανομή των υποκατηγοριών παρατηρήθηκαν από αυτούς τους συγγραφείς μετά την κατανάλωση εμπλουτισμένου παρθένου ελαιόλαδου, και ιδιαίτερα μετά τη λήψη FVOO (Fernández – Castillejoetal., 2016).



Εικόνα 7: Επίδραση της υδροξυτυροσόλης (Hydroxytyrosol, HTyr, HT) και των μεταβολιτών της στην έκκριση των πρωτεϊνών E – σελεκτίνης, P – σελεκτίνης, VCAM – 1, ICAM – 1 και MCP – 1 σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα αορτής (Human Aortic Endothelial Cells, HAEC) που διεγείρονται από τον TNF – α μετά από 24 ώρες. Τα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα της αορτής συνεπωάστηκαν με μεταβολίτες HT ή HT στα 1, 2, 5 και 10 μM και TNF – α (10 ng / mL) για 24 ώρες. Επίδραση των μεταβολιτών HT ή HT στην έκκριση (A) πρωτεΐνης E – σελεκτίνης, (B) πρωτεΐνης P – σελεκτίνης, (Γ) πρωτεΐνης VCAM – 1, (Δ) πρωτεΐνης ICAM – 1 και (E) πρωτεΐνης MCP – 1. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως ποσοστό των διαλυτών μορίων κυτταρικής προσκόλλησης ή της έκκρισης πρωτεΐνης χημειοκίνης που ρυθμίζεται από τη συνολική κυτταρική πρωτεΐνη και το τυπικό σφάλμα του μέσου όρου (Standard Error of Mean, SEM). *, P < 0,05 έναντι μόνο του TNF-α. †, P < 0,05 σε σύγκριση μεταξύ των μεταβολιτών HT και HT στην ίδια συγκέντρωση. Πηγή: Fernández – Castillejo et al., 2016

Σε σύγκριση με την κατανάλωση παρθένου ελαιόλαδου, παρατηρήθηκε μείωση στις ακόλουθες παραμέτρους που σχετίζονται με τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου: συγκέντρωση,

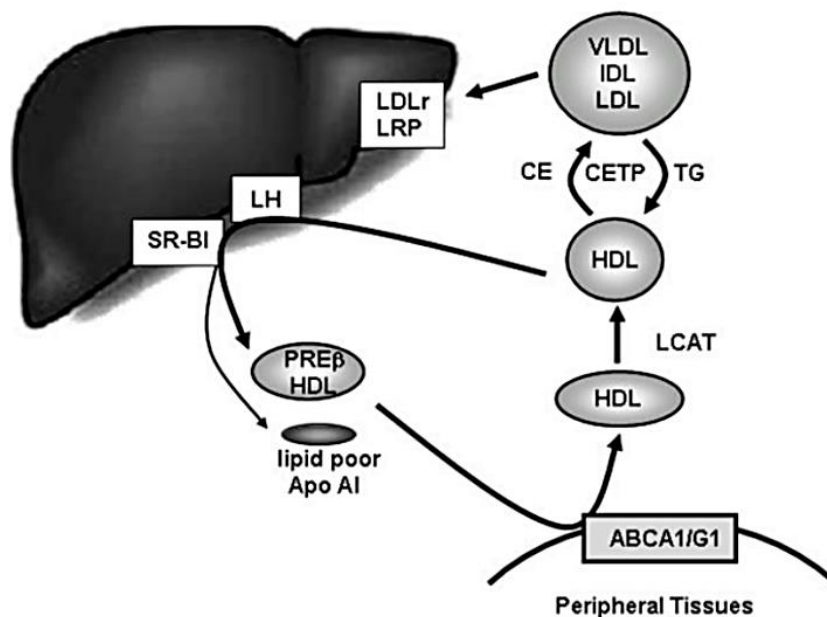
σωματίδια και μέγεθος LDL – C μετά την κατανάλωση εμπλουτισμένου παρθένου ελαιόλαδου. Από την άλλη, το FVOO και το FVOOT προώθησε την αύξηση των μεγάλων σωματιδίων HDL (large-HDL, l-HDL) και των μικρών σωματιδίων HDL (small-HDL, s-HDL), καθώς και μείωσε τα μεσαίου – μεγέθους σωματίδια – VLDL. Διαφορετικές αναλογίες λιποπρωτεϊνών (σωματίδια LDL – P/HDL (HDL – P), HDL – C/HDL – P και s – HDL/l – HDL) καθιερώθηκαν από τους συγγραφείς ως καλύτερος δείκτης για τον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης από τις συμβατικές μετρήσεις λιπιδίων και, όλοι ήταν ευνοϊκοί για μια διατροφική παρέμβαση με λειτουργικά ελαιόλαδα (Εικόνα 8). Η αναλογία LDL – P/HDL – P, ένας βιοδείκτης που σχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, και βρέθηκε μειωμένη μετά την κατανάλωση FVOO (μείωση του μεγέθους της LDL) και κατά συνέπεια του αθηρογόνου δυναμικού. Ο βιοδείκτης HDL – C/HDL – P παρουσίασε μείωση με την μείωση της HDL – C, και κατά επέκταση την διευκόλυνση της εκροής (χοληστερόλης από τα περιφερικά κύτταρα. Τέλος, η αναλογία s – HDL/l – HDL μειώθηκε (υψηλά επίπεδα s – HDL ή χαμηλά επίπεδα l – HDL συχνά σχετίζονται με ασθένειες CHD) (Fernández – Castillejoetal., 2016).



Εικόνα 8: Αλλαγές στις αναλογίες των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων και του δείκτη αντίστασης στην λιποπρωτεϊνική ινσουλίνη (LipoproteinInsulinResistanceIndex, LP – IR) μετά από κατανάλωση λειτουργικών ελαιόλαδων έναντι φυσικού παρθένου ελαιόλαδου. FVOO: λειτουργικό παρθένο ελαιόλαδο εμπλουτισμένο με τις φαινολικές του ενώσεις (500 ppm), FVOOT: λειτουργικό παρθένο ελαιόλαδο εμπλουτισμένο με τις φαινολικές του ενώσεις (250 ppm) και φαινολικές ενώσεις από θυμάρι (250 ppm). *P< 0.001 έναντι παρθένου ελαιόλαδου. Οι διαφορές μεταξύ των λειτουργικών

ελαιόλαδων υποδεικνύονται με αγκύλες (brackets) με την ανάλογη σημασία. Πηγή: Fernández – Castillejo et al., 2016

Καθώς οι φαινολικές ενώσεις από το ελαιόλαδο έχουν ευεργετικές επιδράσεις στο λιπιδικό προφίλ, ο Farràs και οι συνεργάτες του (2015) πρότειναν τη διερεύνηση της επίδρασης των εμπλουτισμένων ελαίων στην ενίσχυση της λειτουργικότητας της HDL – χοληστερόλης σε υπερχοληστεραιμικά άτομα που σχετίζονται με κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Στην Εικόνα 9 παρουσιάζεται μία επισκόπηση του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών με ειδική αναφορά στον ρόλο της αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης (ReverseCholesterolTransport, RCT) (Farrasetal., 2015; OliveiraandDeFaria, 2011). Σύμφωνα με τους Oliveiraκαι De Faria (2011), κατά τα πρώτα στάδια οι μεμβρανικοί μεταφορείς κασετών σύνδεσης ATP A1 ή G1 (ATPBindingCassettetransporterA1 orG1, ABCA1/G1)αλληλεπιδρούν με τα υποείδη τωνHDL – σωματιδίων για την απομάκρυνση της χοληστερόλης από τις κυτταρικές μεμβράνες.Η χοληστερόλη στην επιφάνεια των HDL – σωματιδίων εστεροποιείται από το ένζυμο ακυλοτρανσφεράση λεκιθίνης χοληστερόλης (LecithinCholesterolAcylTransferase, LCAT), η οποία στη συνέχεια εισέρχεται στον υδρόφοβο πυρήνα των HDL – σωματιδίων. Ο HDL – χοληστερυλεστέρας(CholesterylEster, CE) μπορεί να χορηγηθεί επιλεκτικά σε στεροειδογόνους ιστούς (όπως ήπαρ, επινεφρίδια και γονάδες) μέσω ενός καθοριστικού υποδοχέα κλάσης B τύπου I (ScavengerReceptorclassBtypeI, SRBI) ή να μεταφερθεί σε VLDL και LDL – σωματίδια με τη δράσηπρωτεϊνών μεταφοράς χοληστερυλεστέρων (CholesterylesterTransferProtein, CETP) για την ανταλλαγή με τριακυλογλυκερόλες. Η επιλεκτική πρόσληψη HDL – CE από το SRBIκαι η υδρόλυση των HDL – TG από την ηπατική λιπάση (HepaticLipase, LH) συμβάλλουν στην (ανα)δημιουργία της prebeta–HDL καιτης απολιποπρωτεΐνης AI (ApolipoproteinAI, Apo AI), ξεκινώντας εκ νέου τον κύκλο αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης. Οι υποδοχείς LDL (LDLreceptors, LDLr)και οι πρωτεΐνες που σχετίζονται με τον υποδοχέα LDL (LDLReceptor–relatedProtein, LRP) ευνοούν την εμπλουτισμένη με CEVLDL από το ήπαρ. Έπειτα, η χοληστερόλη στο ήπαρ μπορεί να εκκριθεί στη χολή και να αποβληθεί από το σώμα μέσω των κοπράνων (OliveiraandDeFaria, 2011).



Εικόνα 9: Στάδια που εμπλέκονται στην αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης (ReverseCholesterolTransport, RCT), η οποία ευνοεί τη μεταφορά χοληστερόλης στο ήπαρ για την απέκκρισή της. Πηγή: OliveiraandDeFaria, 2011

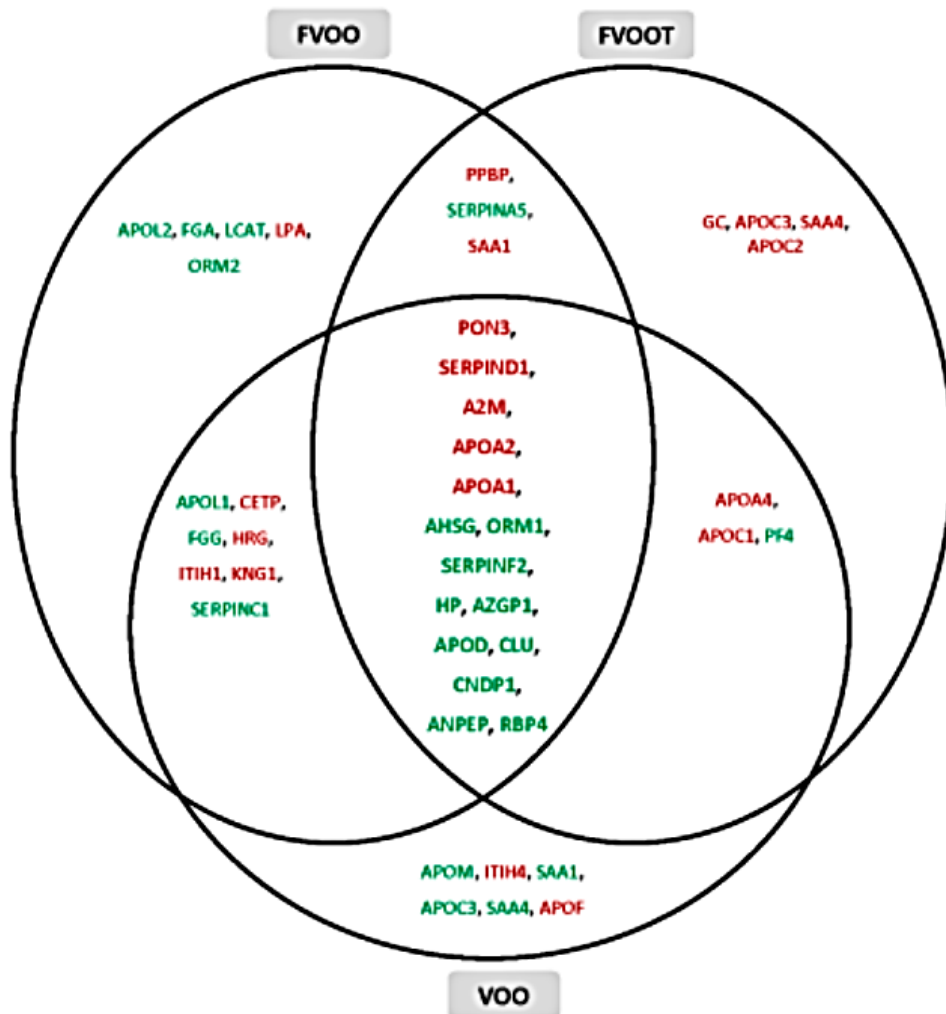
Βάσει της παραπάνω Εικόνας, οFarràs και οι συνεργάτες του (2015) παρατήρησαν αυξήσεις στις ενζυμικές δραστηριότητες που σχετίζονται με τον μεταβολισμό της HDL – χοληστερόλης και τηναντιοξειδωτική κατάσταση (LCAT και CETP) μετά την παρέμβαση με FVOOT, ακολουθούμενη από την παρέμβαση με FVOO, σε σύγκριση με το παρθένο ελαιόλαδο – ελέγχου. Ως συνέπεια αυτών των αυξήσεων, και στην LCAT ειδικότερα, καταγράφηκε αύξηση στο ποσοστό υποκατηγορίας σωματιδίων HDL2 και μείωση των σωματιδίων HDL3 μετά την πρόσληψη FVOOT, ένα ευνοϊκό προφίλ με προστατευτική δράση έναντι της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (Farrasetal., 2015).

Οι τρεις παρεμβάσεις VOO τροποποίησαν την έκφραση ενός αριθμού πρωτεϊνών με βιολογικές λειτουργίες που σχετίζονται με την καρδιοπροστατευτική λειτουργία των HDL – σωματιδίων. Σύμφωνα με τους συγγραφείς και, όπως φαίνεται στην Εικόνα 10, παρατηρήθηκαν μεγάλες τροποποιήσεις της έκφρασης 15 από τις 127 πρωτεΐνες που εντοπίστηκαν στα κλάσματα HDL, οι οποίες συνήθως υπέρ – ή υπό – ρυθμίζονταν, οδηγώντας σε ένα προστατευτικό προφίλ έναντι της καρδιαγγειακής νόσου. Οι 15 πρωτεΐνες συμμετείχαν κυρίως στην ενεργοποίηση του

υποδοχέα X ήπατος/υποδοχέα ρετινοειδούς X (LiverXReceptor / RetinoidXReceptor, LXR/RXR) στην απόκριση οξείας φάσης και στην αθηροσκλήρωση. Αυτό το γεγονός θα μπορούσε να σχετίζεται με την ικανότητα μεταγραφικής γονιδιακής ρύθμισης των φαινολικών ενώσεων των παρθένων ελαιόλαδων (Pedretetal., 2015).

4.3 Εντερική ανοσοποιητική λειτουργία

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της χλωρίδας ενός υγιούς εντέρου και της υγείας του ξενιστή λόγω των μεταβολικών, ανοσολογικών και προστατευτικών λειτουργιών του εντέρου. Η φυσιολογική μικροχλωρίδα του εντέρου εμπλέκεται σε διάφορες λειτουργίες όπως στον μεταβολισμό θρεπτικών ουσιών, ξενοβιοτικών και φαρμάκων, στην αντιμικροβιακή προστασία, στην ακεραιότητα του φραγμού του εντέρου και της δομής της γαστρεντερικής οδού και στην ανάπτυξη του λεμφοειδή ιστού που σχετίζεται με το έντερο (Gut-Associated Lymphoid Tissue, GALT) (Littman and Pamer, 2011). Η παρεμβολή μεταξύ του GALT και της μικροχλωρίδας του εντέρου είναι κρίσιμη για την ομοιόσταση του βλεννογόνου, τη διατήρηση της λειτουργίας του φραγμού του βλεννογόνου και την προστασία από τις μολυσματικές και φλεγμονώδεις ασθένειες που εμφανίζονται στο βλεννογόνο (Borruel, 2003; Martin-Pelaez et al., 1994). Η ικανότητα της φυσιολογικής εντερικής μικροχλωρίδας να περιορίζει τον αποικισμό εξωγενώς ξένων βακτηρίων στον υπάρχοντα πληθυσμό αναφέρεται ως αντίσταση στον αποικισμό. Ως συνέπεια, αποτρέπει η ανάπτυξη παθογόνων στον εντερικό αυλό, με αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση αντικτύπου της νόσου. Τα αναερόβια βακτήρια του εντέρου έχουν προταθεί για την παροχή αντίστασης στον αποικισμό παθογόνων οργανισμών όπως η σαλμονέλα. Επίσης το οξικό οξύ και άλλα λιπαρά οξέα βραχείας - αλυσίδας, προϊόντα του υποχρεωτικού αναερόβιου μεταβολισμού, αναστέλλουν την ανάπτυξη της σαλμονέλας (Littman and Pamer, 2011).



Εικόνα 10: Διάγραμμα Venn που αναπαριστά τις διασταυρώσεις των πρωτεϊνών που εκφράζονται μετά από παρεμβάσεις VOO, FVOO και FVOOT. Οι πρωτεΐνες παρουσιάζονται με το γονιδιακό τους σύμβολο. Το κόκκινο αντιπροσωπεύει πρωτεΐνες που υπέρ – ρυθμίζονται και το πράσινο πρωτεΐνες που υπό – ρυθμίζονται. Πηγή: Pedretetal., 2015

Πρόσφατες μελέτες χαρακτήρισαν την ικανότητα διαφορετικών στελεχών του *Bifidobacterium* να παρέχουν προστασία έναντι της λοίμωξης του εντέρου από την *Escherichiacoli*. Υπό αυτή την έννοια, ο Martín – Peláez και οι συνεργάτες του (2015) διερεύνησαν την επίδραση των φαινολικών ενώσεων στη μικροχλωρίδα του εντέρου. Ειδικότερα έδειξαν ότι οι φαινολικές ενώσεις που δεν υπόκεινται σε γαστρικές και εντερικές διαδικασίες πέψης τελικά φτάνουν στο έντερο και χρησιμεύουν ως πηγή ενέργειας για τη μικροχλωρίδα. Επίσης, έπειτα από μικροβιακή ζύμωση των εμπλουτισμένων παρθένων ελαιόλαδων από το έντερο, παρατηρήθηκε αύξηση των μεταβολιτών ΗΤγρ και πρωτοκατεχουϊκού οξέος, οι οποίοι

επιδείκνυαν αντιοξειδωτικές δραστηριότητες. Μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι υπάρχουν ενδείξεις για την πιθανή προβιοτική δράση των παρθένων ελαιόλαδων εμπλουτισμένων με φαινολικές ενώσεις (του ίδιου του ελαίου και του θυμαριού) μετά την διέγερση της ανάπτυξης των *Bifidobacteria* στο ανθρώπινο έντερο (Martín – Peláezetal., 2015).

Η μη – φυσιολογική μικροχλωρίδα έχει περιγραφεί σε πολλές φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες ασθένειες(Νόσος του Crohn, ελκώδης κολίτιδα, φλεγμονώδης αρθρίτιδα, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, σκλήρυνση κατά πλάκας κ.λπ.).Για το λόγο αυτό, οMartín – Peláez και οι συνεργάτες του (2016)αξιολόγησαν την επίδραση του εμπλουτισμένου παρθένου ελαιόλαδου στην ανοσολογική λειτουργία του ανθρώπινου εντέρου σε υπερχοληστερολαιμικούς συμμετέχοντες, η οποία καθιερώθηκε με τους ακόλουθους βιοδείκτες σε δείγματα κοπράνων: ανοσοσφαιρίνη Α (ImmunoglobulinA, IgA) και βακτήρια επικαλυμμένα με IgA (ως βιοδείκτες της εντερικής ανοσίας), καλπροτεκτίνη κοπράνων και κυτοκίνες IL – 6 και TNF – α (ως βιοδείκτες φλεγμονής του εντέρου) και δείγματα πλάσματος, όπως C – αντιδρώσα πρωτεΐνη (C– ReactiveProtein, CRP) (ως δείκτης συστηματικής φλεγμονής). Σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους, οι παρεμβάσεις VOO, FVOOTκαι FVOO αύξησαν τις συγκεντρώσεις των – επικαλυμμένα με IgA – βακτηρίων κατά 18,7%, 51,6% και 94,3%, αντίστοιχα. Για την IgA κοπράνων, διαπιστώθηκε παρόμοια τάση με αυξήσεις γύρω στο 59,7%, 52,8% και 205,3% για το VOO,FVOO και FVOOT, αντίστοιχα. Η καλπροτεκτίνη κοπράνων χρησιμοποιείται τακτικά ως δείκτης κύριων φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (InflammatoryBowelDiseases, IBD) όπως η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα, ενώ ο TNF – ακαι η IL – 6 είναι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που έχουν συνδεθεί με την κοιλιακή παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο. Αν και οι τρεις παρεμβάσεις έτειναν να μειώσουν αυτούς τους βιοδείκτες, οι μειώσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (Martín – Peláezetal., 2016).

Αντίθετα, τα αποτελέσματα που δημοσιεύθηκαν από τον Fitó και τους συνεργάτες του (2008)έδειξαν ότι η κατανάλωσηελαιόλαδου εμπλουτισμένου με φαινολικές ενώσεις, σε σύγκριση με την πρόσληψη απλού παρθένου ελαιόλαδου, μείωσε τις συγκεντρώσεις τόσο της κυκλοφορούσας IL – 6 όσο και της κυκλοφορούσας CRP σε 28 ασθενείς με στεφανιαία νόσο (Fitoetal., 2008), ενώ ο Martín – Peláez και οι συνεργάτες του (2016) κατέγραψαν μια απροσδόκητη αύξηση της CRP μετά από την κατανάλωση εμπλουτισμένου ελαιόλαδου(500 mg/kg), η οποία θα μπορούσε να οφείλεται στηνυψηλή κατανάλωση φαινολικών ενώσεων, η

οποία διατηρήθηκε για τρεις εβδομάδες αντί για οξεία κατάποση, η οποία οδήγησε σε υψηλή συσσώρευση αυτών των βιοδραστικών ενώσεων, οδηγώντας σε ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, μικρότερες ποσότητες φαινολικών ενώσεων που περιέχονται στο παρθένο ελαιόλαδο και/ή υψηλότερες ποσότητες φαινολικών ενώσεων που περιέχονται στο εμπλουτισμένο παρθένο ελαιόλαδο (ελαιόλαδο και θυμάρι) δεν παρουσίασαν σημαντικές επιδράσεις στις μεταβλητές που διερευνήθηκαν.

Επίλογος

Η καινοτομία στον κλάδο της ελιάς με την παραγωγή εμπλουτισμένων ελαιόλαδων ανοίγει νέες αγορές στις εταιρείες που αποφάσισαν να πραγματοποιήσουν ένα ποιοτικό άλμα στον τομέα της ελιάς ως νέα στρατηγική για την ενίσχυση των ωφέλιμων επιπτώσεων του ελαιόλαδου. Ένα παράδειγμα είναι η περίπτωση της Olive Oil Biotech (Jaen, Ισπανία), μιας εταιρείας που έχει μόλις κυκλοφορήσει το έλαιο Walnutolive, που λαμβάνεται από τη συνθλίψη ελιών και καρυδιών. Άλλη εμπορική πρωτοβουλία είναι η παραγωγή ενός παρθένου ελαιόλαδου

εμπλουτισμένου με λυκοπένιο από ντομάτα. Στις μέρες μας, οι καταναλωτές μπορούν επίσης να αγοράσουν ένα εμπορικό παρθένο ελαιόλαδο εμπλουτισμένο με ιχθυέλαιο που παρέχει υψηλή περιεκτικότητα σε ωμέγα – 3 λιπαρά οξέα. Τέλος, έχει κυκλοφορήσει ένα παρθένο ελαιόλαδο, το οποίο είναι αρωματισμένο με αφυδατωμένα φύκια (Reboredo–Rodriguezetal., 2017).

Ο Limón και οι συνεργάτες του (2015) απέδειξαν ότι εκχυλίσματα πλούσια σε καροτενοειδή (β – καροτίνη και λουτεΐνη) από μικροφύκη *Scenedesmus almeriensis* που προστέθηκαν σε παρθένο ελαιόλαδο σε διαφορετικές συγκεντρώσεις (0,1 και 0,21 mg/mL) βελτίωσαν την οξειδωτική σταθερότητα και, κατά συνέπεια, τη διάρκεια διατήρησης του αναλώσιμου προϊόντος, καθώς και τη θρεπτική του αξία. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, από διατροφική άποψη, η κατανάλωση ελαιόλαδου εμπλουτισμένου με εκχυλίσματα *S. almeriensis* θα ήταν ένα πολύτιμο πλεονέκτημα για την αντιστάθμιση της ελλιπής κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών, και κατά επέκταση της μειωμένης πρόσληψης ζωτικών καροτενοειδών. Όσον αφορά τις ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία, αυτή η μελέτη έχει δείξει ότι τα παρθένα ελαιόλαδα εμπλουτισμένα με λουτεΐνη θα μπορούσαν να είναι πιο αποτελεσματικά στην πρόληψη εκφυλιστικών ασθενειών που σχετίζονται με την όραση (Limonetal., 2015).

Ωστόσο, πρέπει να πραγματοποιηθούν μελλοντικές έρευνες για την αξιολόγηση της σταθερότητας αυτού του είδους ελαιόλαδου κατά την αποθήκευση και κατά τη διάρκεια της μαγειρικής διαδικασίας. Επιπλέον, μετά τον έλεγχο των θετικών επιπτώσεων των βιοδραστικών ενώσεων στα εμπλουτισμένα παρθένα ελαιόλαδα, η επιστημονική έρευνα πρέπει να επικεντρωθεί στον προσδιορισμό της ακριβούς ποσότητας που θα πρέπει να ενσωματωθεί για να είναι ευεργετικό (Reboredo–Rodriguezetal., 2017).

Όλα τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται μέχρι στιγμής επιβεβαιώνουν ότι οι επιλογές τροφίμων επηρεάζουν την υγεία και, ως εκ τούτου, οι καταναλωτές θέλουν να επιλέγουν τρόφιμα που είναι υγιή για αυτούς. Η εξατομικευμένη διατροφή επιτρέπει στην πράξη την προσαρμογή των εμπλουτισμένων παρθένων ελαιόλαδων και άλλων λειτουργικών τροφίμων στις ατομικές ανάγκες με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής, λόγω της διαφορετικής ανταπόκρισης των καταναλωτών στα συγκεκριμένα διατροφικά συστατικά αυτών των λειτουργικών προϊόντων. Ωστόσο, η ανάπτυξη των λειτουργικών τροφίμων βασίζεται, σε μεγάλο βαθμό, στην εμπειρική έρευνα παρά στην μοριακή διατροφή (Reboredo–Rodriguezetal., 2017).

Η διατροφολογική, η επιστήμη που μελετάει το πώς τα διατροφικά θρεπτικά συστατικά επηρεάζουν την έκφραση των γονιδίων, καθώς και η θρεπτικογενετική, η επιστήμη που μελετάει πώς τα γονίδια επηρεάζουν τον μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών, είναι απαραίτητα εργαλεία για τους καταναλωτές για να χαρακτηρίσουν τη «διατροφική υπογραφή» (“dietary signature”), δηλαδή τη σχέση μεταξύ της υγείας και της διατροφικής κατάστασης (Ferguson, 2013). Επιπρόσθετα, οι τεχνολογίες “omics” είναι χρήσιμες για την αξιολόγηση όλων των αλλαγών που παρατηρούνται σε επίπεδο γονιδίων (*genomics and epigenomics*), σε επίπεδο μεταγράφων (*transcriptomics*), σε επίπεδο πρωτεϊνών ως προϊόντα που κωδικοποιούνται από γονίδια (*proteomics*), καθώς και σε επίπεδο προϊόντων του μεταβολισμού (*metabolomics*) που περιλαμβάνονται σε αυτές τις «διατροφικές υπογραφές» (Constantin and Wahli, 2013).

Η επιστημονική και η τεχνολογική πρόοδος θα πρέπει να συνεχιστεί για την κατανόηση της ρύθμισης και της μεταβλητότητας του ανθρώπινου γονιδιώματος ως απόκριση στην έκθεσή του σε βιοδραστικές ενώσεις (*food genomes*) σε συνδυασμό με το μικροβίωμα του εντέρου του ξενιστή. Οι μελλοντικές γνώσεις για την αλληλεπίδραση μεταξύ των γονιδίων και των βιοδραστικών ενώσεων των εμπλουτισμένων παρθένων ελαιόλαδων σε επίπεδο μεταγράφου, πρωτεΐνης και μεταβολίτηθα παρέχουν νέους βιολογικούς δείκτες. Αυτοί οι νέοι βιοδείκτες θα είναι ουσιαστικής σημασίας για την παρακολούθηση της πρόσληψης (έκθεσης), του μοριακού στόχου (επίδρασης) και της απόκρισης μεταβολής (ευαισθησία) για την ανάπτυξη ενός εξατομικευμένου προφίλ που να αντανάκλα την επίδραση της διατροφής στην συνολική απόδοση και την υγεία του ατόμου (Reboredo–Rodriguez et al., 2017).

Βιβλιογραφία

- Achat S, Tomao V, Madani K, et al. (2012). Direct enrichment of olive oil in oleuropein by ultrasound-assisted maceration at laboratory and pilot plant scale. *Ultrason. Sonochem.* 2012;19:777–786.
- Aidoud A, Ammouche A, Garrido M, Rodriguez AM (2014). Effect of lycopene-enriched olive and argan oils upon lipid serum parameters in Wistar rats. *J. Sci. Food Agric.* 2014;94:2943–2950
- Akram M (2022). Olive oil – New perspectives and applications. IntechOpen, 2022

- Aparicio-Soto M, Redhu D, Sánchez-Hidalgo M, et al. (2019). Olive-Oil-Derived Polyphenols Effectively Attenuate Inflammatory Responses of Human Keratinocytes by Interfering with the NF- κ B Pathway. *Mol. Nutr. Food Res.* 2019; 63(21): e1900019
- Artajo LS, Romero MP, Morelló JP, Motilva MJ (2006). Enrichment of refined olive oil with phenolic compounds: Evaluation of their antioxidant activity and their effect on the bitter index. *J. Agric. Food Chem.* 2006;54:6079–6088
- Arts E, Fransen J, Lemmers H, et al. (2012). High-density lipoprotein cholesterol subfractions HDL2 and HDL3 are reduced in women with rheumatoid arthritis and may augment the cardiovascular risk of women with RA: A cross-sectional study. *Arthritis Res. Ther.* 2012;14:R116
- Asensio CM, Nepote V, Grosso NR (2013). Consumers' acceptance and quality stability of olive oil flavoured with essential oils of different oregano species. *Int. J. Food Sci. Technol.* 2013;48:2417–2428
- Assami K, Chemat S, Meklati BY, Chemat F (2016). Ultrasound-assisted aromatisation with condiments as an enabling technique for olive oil flavouring and shelf life enhancement. *Food Anal. Methods* 2016;9:982–990
- Atlante A, Amadoro G, Bobba A, Latina V (2020). Functional Foods: An Approach to Modulate Molecular Mechanisms of Alzheimer's Disease. *Cells.* 2020; 9: 2347
- Ayadi MA, Grati-Kamoun N, AttiaH (2009). Physico-chemical change and heat stability of extra virgin olive oils flavoured by selected Tunisian aromatic plants. *Food Chem. Toxicol.* 2009;47:2613–2619
- Baci D, Gallazzi M, Cascini C, et al. (2019). Downregulation of pro-inflammatory and pro-angiogenic pathways in prostate cancer cells by a polyphenol-rich extract from olive mill wastewater. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 307
- Baiano A, Terracone C, Gambacorta G, La NotteE (2009). Changes in quality indices, phenolic content and antioxidant activity of flavored olive oils during storage. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 2009;86:1083–1092.
- BarterP (2005). The role of HDL-cholesterol in preventing atherosclerotic disease. *Eur. Heart J. Suppl.* 2005;7 (Suppl. F):F4–F8
- Bendini A, Di Lecce G, Valli E, et al. (2015). Olive oil enriched in lycopene from tomato by-product through a co-milling process. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2015;66:371–377

- Ben-Noun L (2018). Health benefits of olive oil. B.N. Publication House (Israel); 2018.
- Biswas SK (2016). Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016; 5698931.
- Bogani P, Galli C, Villa M, Visioli F (2007). Postprandial anti-inflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil. *Atherosclerosis*. 2007; 190: 181-186
- BorruelN (2003). Interacciones bacterianas con el sistema inmunológico intestinal: Inmunomodulación. *Gastroenterol. Hepatol*. 2003;26 (Suppl. S1):13–22
- Borzì AM, Biondi A, Basile F, Luca S, et al. (2019). Olive Oil Effects on Colorectal Cancer. *Nutrients*. 2019; 11: 32
- Boskou D (2009). Olive oil - minor constituents and health. Taylor & Francis Group, LLC; 2009.
- Cai H and Harrison DG (2000). Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The role of oxidant stress. *Circ. Res*. 2000;87:840–844
- Caponio F, Durante V, Varva G, et al. (2016). Effect of infusion of spices into the oil vs. combined malaxation of olive paste and spices on quality of naturally flavoured virgin olive oils. *Food Chem*. 2016;202:221–228
- Caporaso N, Paduano A, Nicoletti G, SacchiR (2013). Capsaicinoids, antioxidant activity, and volatile compounds in olive oil flavored with dried chili pepper (*Capsicum annuum*). *Eur. J. Lipid Sci. Technol*. 2013;115:1434–1442
- CasasR, Sacanella E, Urpí-Sardà M, et al. (2014). The effects of the Mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. *PLoS ONE* 2014;9:e100084
- CatalánU, López de las Hazas MC, Rubió L, et al. (2015). Protective effect of hydroxytyrosol and its predominant plasmatic human metabolites against endothelial dysfunction in human aortic endothelial cells. *Mol. Nutr. Food. Res*. 2015;59:2523–2536
- Chatterjee S (2016). Oxidative Stress, Inflammation, and Disease. In: *Oxidative Stress and Biomaterials*. Elsevier Inc. 2016
- Chiou A, Kalogeropoulos N, Salta FN, et al. (2009). Pan-frying of French fries in three different edible oils enriched with olive leaf extract: Oxidative stability and fate of microconstituents. *LWT Food Sci. Technol*. 2009;42:1090–1097.

- Cicerale S, Lucas LJ, Keast RSJ (2012). Antimicrobial, antioxidant and antiinflammatory phenolic activities in extra virgin olive oil. *Current Opinion in Biotechnology*. 2012; 23:129-135.
- Clodoveo ML, Dipalmo T, Crupi P, et al. (2016). Comparison between different flavored olive oil production techniques: Healthy value and process efficiency. *Plant Foods Hum. Nutr.* 2016;71:81–87
- Commission Regulation (EU) (2012). No. 432/2012 of 16 May 2012 Establishing a List of Permitted Health Claims Made on Foods, Other than Those Referring to the Reduction of Disease Risk and to Children’s Development and Health; Commission Regulation (EU): London, UK, 2012.
- Constantin N and WahliW (2013). Nutrigenomic foods. What will be eating tomorrow? *Nutrafoods* 2013, 12, 3–12
- Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, et al. (2009). HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611–616.
- Corominas-Faja B, Cuyàs E, Lozano-Sánchez J, et al. (2018). Extra-virgin olive oil contains a metabolo-epigenetic inhibitor of cancer stem cells. *Carcinogenesis* 2018; 39: 601-613
- Covas MI, De La Torre R, FitóM (2015). Virgin olive oil: A key food for cardiovascular risk protection. *Br. J. Nutr.* 2015;113:S19–S28
- Criado-Navarro I, López-Bascón MA, Priego-Capote F (2020). Evaluating the variability in the phenolic concentration of extra virgin olive oil according to the Commission Regulation (EU) 432/2012 health claim. *J. Agric. Food Chem.* 2020.
- Cuyàs E, Verdura S, LozanoSánchez J, et al. (2019). The extra virgin olive oil phenolic oleacein is a dual substrate-inhibitor of catechol-O-methyltransferase. *Food Chem. Toxicol.* 2019; 128: 35-45
- D’Amore S, Vacca M, Cariello M, et al. (2016). Genes and miRNA expression signatures in peripheral blood mononuclear cells in healthy subjects and patients with metabolic syndrome after acute intake of extra virgin olive oil. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol. Lipids.* 2016; 1861: 1671-1680
- De Santis S, Cariello M, Piccinin E, et al. (2019). Extra Virgin Olive Oil: Lesson from Nutrigenomics. *Nutrients.* 2019; 11: 2085

- Delgado-Adamez J, Baltasar MNF, Yuste MCA, Martín-Vertedor D (2014). Oxidative stability, phenolic compounds and antioxidant potential of a virgin olive oil enriched with natural bioactive compounds. *J. Oleo Sci.* 2014;63:55–65.
- Eduardo SR (2006). Method of Preparing Lycopene-Enriched Formulations That Are Free of Organic Solvents, Formulations thus Obtained, Compositions Comprising Said Formulations and Use of Same. WO Patent 2006/111591, 26 October 2006
- Espinosa-Díez C, Miguel V, Mennerich D, et al. (2015). Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol.* 2015;6:183–197
- Estruch R, Ros E, Salas – Salvado J, et al., (2013). For the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1279-1290
- Farràs M, Castañer O, Martín-Peláez S, et al. (2015). Complementary phenol-enriched olive oil improves HDL characteristics in hypercholesterolemic subjects. A randomized, double-blind, crossover, controlled trial. The VOHF study. *Mol. Nutr. Food Res.* 2015;59:1758–1770
- Ferguson LR (2013). *Nutrigenomics and Nutrigenetics in Functional Foods and Personal Nutrition*; Ferguson, L.R., Ed.; Taylor and Francis Group: Boca Raton, FL, USA, 2013.
- Fernandes J, Fialho M, Santos R, et al. (2020). Is olive oil good for you? A systematic review and meta-analysis on anti-inflammatory benefits from regular dietary intake. *Nutrition.* 2020; 69: 110559
- Fernández-Castillejo S, García-Heredia AI, Solà R, et al. (2017). Phenol-enriched olive oils modify paraoxonase-related variables: A randomized, crossover, controlled trial. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017; 61(10)
- Finicelli M, Squillaro T, Di Cristo F, et al. (2019). Metabolic syndrome, Mediterranean diet, and polyphenols: Evidence and perspectives. *J Cell Physiol.* 2019;234:5807-5826
- Fistonić I, Šitum M, Bulat V, et al. (2012). Olive oil biophenols and women's health. *Med. Glas.* 2012; 9(1):1-9
- Fitó M, Cladellas M, de la Torre R, et al. (2008). Anti-inflammatory effect of virgin olive oil in stable coronary disease patients: A randomized, crossover, controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008;62:570–574.

- Forman HJ, Davies KJA, Ursini F (2014). How Do Nutritional Antioxidants Really Work: Nucleophilic Tone and Para-Hormesis Versus Free Radical Scavenging in vivo. *Free Radic. Biol. Med.* 2014;66:24–35
- Foscolou A, Critselis E, Panagiotakos D (2018). Olive oil consumption and human health: A narrative review. *Maturitas.* 2018; 118: 60-66
- Francisco V, Ruiz-Fernández C, Lahera V, et al. (2019). Natural Molecules for Healthy Lifestyles: Oleocanthal from Extra Virgin Olive Oil. *J. Agric. Food Chem.* 2019; 67: 3845- 3853
- Franconi F, Campesi I, Romani A (2020). Is Extra Virgin Olive Oil an Ally for Women's and Men's Cardiovascular Health? *Cardiovascular Therapeutics.* 2020; 1:6719301.
- Frankel E, Bakhouché A, Lozano-Sánchez J, et al. (2013). Literature review on production process to obtain extra virgin olive oil enriched in bioactive compounds. Potential use of byproducts as alternative sources of polyphenols. *J. Agric. Food Chem.* 2013;61:5179–5188
- Franquesa M, Pujol-Busquets G, García-Fernández E, et al. (2019). Mediterranean Diet and Cardiometabolic Health: A Systematic Review through Evidence-Based Answers to Key Clinical Questions. *Nutrients.* 2019; 11(3):655
- Fregapane G and Salvador MD (2013). Production of superior quality extra virgin olive oil modulating the content and profile of its minor components. *Food Res. Int.* 2013;54:1907–1914
- Gaforio JJ, Visioli F, Alarcón-de-laLastra C, et al. (2019). Virgin Olive Oil and Health: Summary of the III International Conference on Virgin Olive Oil and Health Consensus Report, JAEN (Spain) 2018. *Nutrients.* 2019; 11: 2039
- Gambacorta G, Faccia M, Pati S, et al. (2007). Changes in the chemical and sensorial profile of extra virgin olive oils flavored with herbs and spices during storage. *J. Food Lipids* 2007;14:202–215.
- Gambino CM, Accardi G, Aiello A, et al. (2018). Effect of Extra Virgin Olive Oil and Table Olives on the Immune/Inflammatory Responses: Potential Clinical Applications. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets.* 2018; 18: 14-22.
- Garrido M, González-Flores D, Marchena AM, et al. (2013). A lycopene-enriched virgin olive enhances antioxidant status in humans. *J. Sci. Food Agric.* 2013;93:1820–1826

- Gavahian M, Khaneghah AM, Lorenzo JM, et al. (2019). Health benefits of olive oil and its components: Impacts on gut microbiota antioxidant activities, and prevention of noncommunicable diseases. *Trends in Food Science & Technology*. 2019; 88: 220-227
- Gómez M, Vila J, Elosua R, et al. (2014). Relationship of lipid oxidation with subclinical atherosclerosis and 10-year coronary events in general population. *Atherosclerosis* 2014;232:134–140
- Gómez-Rico A, Fregapane G, Salvador MD (2008). Effect of cultivar and ripening on minor components in Spanish olive fruits and their corresponding virgin olive oils. *Food Res. Int.* 2008;41:433–440
- Gómez-Rico A, Inarejos-García AM, Salvador MD, Fregapane G (2009). Effect of malaxation conditions on phenol and volatile profiles in olive paste and the corresponding virgin olive oils (*Olea europaea* L. Cv. cornicabra). *J. Agric. Food Chem.* 2009;57:3587–3595.
- González-Gamallo S, Gómez-Alonso S, Fregapane G, Salvador MD (2010). New virgin olive oil based products using fruits and spices. Poster P2-147. In Proceedings of the 4th European Conference on Sensory and Consumer Research—A Sense of Quality, Vitoria-Gasteiz, Spain, 5–8 September 2010
- Gorzynik-Debicka M, Przychodzen P, Cappello F, et al. (2018). Potential Health Benefits of Olive Oil and Plant Polyphenols. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 547
- Gouveia AF, Duarte C, Beirão da Costa ML, et al. (2006). Oxidative stability of olive oil flavoured by *Capsicum frutescens* supercritical fluid extracts. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2006;108:421–428
- Guasch-Ferré M, Hu FB, Martínez-González MA, et al. (2014). Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med.* 2014; 12: 78
- Guasch-Ferré M, Liu G, Li Y, et al. (2020). Olive Oil Consumption and Cardiovascular Risk in U.S. Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020
- Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J (2005). Endothelial Dysfunction: Cardiovascular Risk Factors, Therapy, and Outcome. *Vasc. Health Risk Manag.* 2005;1:183–198
- Hernández A, Fernández-Castillejo S, Farràs M, et al. (2014). Olive oil polyphenols enhance high-density lipoprotein function in humans: A randomized controlled trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;34:2115–2119

- Hoffman R and Gerber M (2015). Food Processing and the Mediterranean Diet. *Nutrients*. 2015; 7: 7925-7964
- Hussain T, Tan B, Yin Y, et al. (2016). Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016; 7432797.
- Inarejos-García AM, Salvador MD, Fregapane G (2011). Effect of crushing on olive paste and virgin olive oil minor components. *Eur. Food Res. Technol.* 2011;232:441–451
- Issaoui M, Flamini G, Hajaij ME, et al. (2011). Oxidative evolution of virgin and flavored olive oils under thermo-oxidation processes. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 2011;88:1339–1350
- Japón-Luján R, Janeiro P, Luque de Castro MD (2008). Solid-liquid transfer of biophenols from olive leaves for the enrichment of edible oils by a dynamic ultrasound-assisted approach. *J. Agric. Food Chem.* 2008;56:7231–7235
- Japón-Luján R and Luque de Castro MD (2008). Liquid-liquid extraction for the enrichment of edible oils with phenols from olive leaf extracts. *J. Agric. Food Chem.* 2008;56:2505–2511
- Jimenez-Lopez C, Carpena M, Lourenço-Lopes C, et al. (2020). Bioactive Compounds and Quality of Extra Virgin Olive Oil. *Foods*. 2020; 9: 1014
- Khemakhem I, Yaiche C, Ayadi MA, Bouaziz M (2015). Impact of aromatization by Citrus limetta and Citrus sinensis peels on olive oil quality, chemical composition and heat stability. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 2015;92:701–708
- Klimova B, Novotný M, Kuca K, Valis M (2019). Effect Of An Extra-Virgin Olive Oil Intake On The Delay Of Cognitive Decline: Role Of Secoiridoid Oleuropein? *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2019;15: 3033-3040.
- Kojda G and Harrison D (1999). Interactions between NO and reactive oxygen species: Pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc. Res.* 1999;43:562–571.
- Koprivnjak O, Škevin D, Valic S, et al. (2008). The antioxidant capacity and oxidative stability of virgin olive oil enriched with phospholipids. *Food Chem.* 2008;111:121–126.
- Landmesser U and Drexler H (2007). Endothelial function and hypertension. *Curr. Opin. Cardiol.* 2007;22:316–320

- Lanza B and Ninfali P (2020). Antioxidants in Extra Virgin Olive Oil and Table Olives: Connections between Agriculture and Processing for Health Choices. *Antioxidants*. 2020; 9: 41.
- Limón P, Malheiro R, Casal S, et al. (2015). Improvement of stability and carotenoids fraction of virgin olive oils by addition of microalgae *Scenedesmus almeriensis* extracts. *Food Chem*. 2015;175:203–211.
- Littman DR and Pamer EG (2011). Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host Microbe* 2011;10:311–323
- Loizzo MR, Lecce GD, Boselli E, et al. (2011). Inhibitory Activity of Phenolic Compounds From Extra Virgin Olive Oils on the Enzymes Involved in Diabetes, Obesity and Hypertension. *J. Food Biochem*. 2011; 35: 381-399
- Lozano-Castellón J, López-Yerena A, Rinaldi de Alvarenga JF, et al. (2020). Healthpromoting properties of oleocanthal and oleacein: Two secoiridoids from extra-virgin olive oil. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2020; 60(15):2532-2548
- Marcelino G, Hiane PA, de Cássia Freitas K, et al. (2019). Effects of Olive Oil and Its Minor Components on Cardiovascular Diseases, Inflammation, and Gut Microbiota. *Nutrients*. 2019; 11: 1826.
- Martín-Peláez S, Castañer O, Solà R, et al. (2016). Influence of phenol-enriched olive oils on human intestinal immune function. *Nutrients* 2016;8:213
- Martirosyan DM and Singh JA (2015). A new definition of functional food by FFC: What makes a new definition unique? *Func. Food Health Dis*. 2015;5:209–213.
- Mayneris-Perxachs J, Sala-Vila A, Chisaguano M, et al. (2014). Effects of 1-year intervention with a Mediterranean diet on plasma fatty acid composition and metabolic syndrome in a population at high cardiovascular risk. *PLoS ONE* 2014;9:e85202.
- Mazzocchi A, Leone L, Agostoni C, Pali-Schöll I (2019). The Secrets of the Mediterranean Diet. Does [Only] Olive Oil Matter? *Nutrients*. 2019; 11: 2941
- Medina-Remón A, Tresserra-Rimbau A, Pons A, et al. (2015). Effects of total dietary polyphenols on plasma nitric oxide and blood pressure in a high cardiovascular risk cohort. The PREDIMED randomized trial. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2015;25:60–67
- Mehmood A, Usman M, Patil P, et al. (2020). A review on management of cardiovascular diseases by olive polyphenols. *Food Sci Nutr*. 2020; 8:4639-4655

- Menéndez JA, Vázquez-Martín A, Ropero S, et al. (2006). HER2 (erbB-2)-targeted effects of the omega-3 polyunsaturated fatty acid, alpha-linolenic acid (ALA; 18:3n-3), in breast cancer cells: the "fat features" of the "Mediterranean diet" as an "antiHER2 cocktail". *Clin Transl Oncol.* 2006; 8(11):812-20
- Menendez JA, Vellon L, Colomer R, Lupu R (2005). Oleic acid, the main monounsaturated fatty acid of olive oil, suppresses Her-2/neu (erbB2) expression and synergistically enhances the growth inhibitory effects of trastuzumab (Herceptine) in breast cancer cells with Her-2/neu oncogene amplification. *Annals of Oncology.* 2005; 16: 359-371
- Meurman JH, Sanz M, Janket SJ (2004). Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* 2004;15:403–413
- Miguel MG, Antunes MD, Rohaim A, et al. (2014). Stability of fried olive and sunflower oils enriched with *Thymbra capitata* essential oil. *Czech J. Food Sci.* 2014;32:102–108.
- Mitjavila MT, Fandos M, Salas-Salvadó J, et al. (2013). The Mediterranean diet improves the systemic lipid and DNA oxidative damage in metabolic syndrome individuals. A randomized, controlled, trial. *Clin. Nutr.* 2013; 32: 172-178
- Moldao-Martins M, Beirao-da-Costa S, Neves C, et al. (2004). Olive oil flavoured by the essential oils of *Mentha × piperita* and *Thymus mastichina* L. *Food Qual. Prefer.* 2004;15:447–452
- Moro E (2016). The Mediterranean Diet from Ancel Keys to the UNESCO Cultural Heritage. A Pattern of Sustainable Development between Myth and Reality. *Procedia - Social and Behavioral Sciences.* 2016; 223: 655-661
- Nikou T, Liaki V, Stathopoulos P, et al. (2019). Comparison survey of EVOO polyphenols and exploration of healthy agingpromoting properties of oleocanthal and oleacein. *Food and Chemical Toxicology.* 2019; 125: 403-412
- Nocella C, Cammisotto V, Fianchini L, et al. (2018). Extra Virgin Olive Oil and Cardiovascular Diseases: Benefits for Human Health, Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets. 2018; 18: 4-13
- Nunes PA, Pires-Cabral P, Ferreira-DiasS (2011). Production of olive oil enriched with medium chain fatty acids catalysed by commercial immobilised lipases. *Food Chem.* 2011;127:993–998.
- Oliveira HCF and De Faria EC (2011). Cholesteryl ester transfer protein: The controversial relation to atherosclerosis and emerging new biological roles. *IUBMB Life* 2011;63:248–257

- Oliveras-López MJ, Berná G, Jurado-Ruiz E, et al. (2014). Consumption of extra-virgin olive oil rich in phenolic compounds has beneficial antioxidant effects in healthy human adults. *J. Funct. Foods* 2014;10:475–484
- Parkinson L and Cicerale S (2016). The Health Benefiting Mechanisms of Virgin Olive Oil Phenolic Compounds. *Molecules*. 2016; 21: 1734
- Pauwels EKJ (2011). The Protective Effect of the Mediterranean Diet: Focus on Cancer and Cardiovascular Risk. *Med Princ Pract*. 2011; 20: 103-111
- Pedret A, Fernández-Castillejo S, Valls RM, et al. (2018). Cardiovascular Benefits of Phenol-Enriched Virgin Olive Oils: New Insights from the Virgin Olive Oil and HDL Functionality (VOHF) Study. *Mol. Nutr. Food Res*. 2018; 62: e1800456
- Pedret A, Catalán U, Fernández-Castillejo S, et al. (2015). Impact of virgin olive oil and phenol-enriched virgin olive oils on the HDL proteome in hypercholesterolemic subjects: A double blind, randomized, controlled, cross-over clinical trial (VOHF study). *PLoS ONE* 2015;10:e0129160
- Peñalvo GC, Robledo VR, Callado CS, et al. (2016). Improving green enrichment of virgin olive oil by oregano. Effects on antioxidants. *Food Chem*. 2016;197:509–515
- Perrone MA, Gualtieri P, Gratteri S, et al. (2019). Effects of postprandial hydroxytyrosol and derivatives on oxidation of LDL, cardiometabolic state and gene expression: A nutrigenomic approach for cardiovascular prevention. *J. Cardiovasc. Med*. 2019; 20: 419-426
- Polini B, Digiacocono M, Carpi S, et al. (2018). Oleocanthal and oleacein contribute to the in vitro therapeutic potential of extra virgin oil-derived extracts in nonmelanoma skin cancer. *Toxicol. Vitro*. 2018; 52: 243-250
- Presti G, Guarrasi V, Gulotta E, et al. (2017). Bioactive compounds from extra virgin olive oils: Correlation between phenolic content and oxidative stress cell protection. *Biophysical Chemistry*. 2017; 230: 109-116
- Ramirez-Tortosa C, Sanchez A, Perez-Ramirez C, et al. (2019). Hydroxytyrosol Supplementation Modifies Plasma Levels of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1 in Women with Breast Cancer. *Antioxidants* 2019; 8: 393

- Reboredo – Rodriguez P, Figueiredo – Gonzalez M, Gonzalez – Barreiro C, et al. (2017). State of the art on functional virgin olive oils enriched with bioactive compounds and their properties. *Int J Mol Sci* 2017;18:668
- Rocchetti G, Senizza B, Giuberti G, et al. (2020). Metabolomic Study to Evaluate the Transformations of Extra-Virgin Olive Oil's Antioxidant Phytochemicals During In Vitro Gastrointestinal Digestion. *Antioxidants*. 2020; 9: 302
- Rodríguez-López P, LozanoSanchez J, Borrás-Linares I, et al. (2020). Structure–Biological Activity Relationships of Extra-Virgin Olive Oil Phenolic Compounds: Health Properties and Bioavailability. *Antioxidants*. 2020; 9: 685.
- Romeu M, Rubió L, Sánchez-Martos V, et al. (2016). Virgin olive oil enriched with its own phenols or complemented with thyme phenols improves DNA protection against oxidation and antioxidant enzyme activity in hyperlipidemic subjects. *J. Agric. Food Chem.* 2016;64:1879–1888.
- Rothblat GH and PhillipsMC (2010). High-density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport. *Curr. Opin. Lipidol.* 2010;21:229–238.
- Rubió L, Motilva MJ, Macià A, et al. (2012). Development of a phenol-enriched olive oil with both its own phenolic compounds and complementary phenols from thyme. *J. Agric. Food Chem.* 2012;60:3105–3112
- Saibandith B, Spencer JPE, Rowland IR, Commane DM (2017). Olive Polyphenols and the Metabolic Syndrome. *Molecules*. 2017; 22: 1082
- Salazar DM, López-Cortés I, Salazar-García DC (2017). Olive oil: composition and health benefits. In: Fritjof T, Henning R, editors. *Olive oil - sensory characteristics, composition and importance in human health*. Nova Science Publishers Inc; 2017. ISBN: 978-1-53612-563-4
- Salvador MD, González-Gamallo S, Gómez-Alonso S, FregapaneG (2011). Phenolic compounds of virgin olive oils co-processed with citrus fruits Poster OO-007 (Book of Abstracts page 281). In *Proceedings of the 9th Euro Fed Lipid Congress, Rotterdam, The Netherlands, 18–21 September 2011*.
- Sanchez de MedinaV, Priego-CapoteF, Jimenez-OtC, et al. (2011). Quality and Stability of Edible Oils Enriched with Hydrophilic Antioxidants from the Olive Tree: The Role of Enrichment Extracts and Lipid Composition. *J. Agric. Food Chem.* 2011;59:11432–11441.

- Santangelo C, Vari R, Scazzocchio B, et al. (2018). Antiinflammatory Activity of Extra Virgin Olive Oil Polyphenols: Which Role in the Prevention and Treatment of ImmuneMediated Inflammatory Diseases? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018; 18(1): 36-50
- Schieber M and Chandel NS (2014). ROS function in redox signalling and oxidative stress. *Curr. Biol*. 2014;24:R453–R462.
- Segade M, Bermejo R, Silva A, et al. (2016). Involvement of endothelium in the vasorelaxant effects of 3,4-DHPEA and 3,4-DHPEA-EDA, two major functional bioactives in olive oil. *J. Funct. Foods* 2016;23:637–646.
- Serrelli G and Deiana M (2020). Extra Virgin Olive Oil Polyphenols: Modulation of Cellular Pathways Related to Oxidant Species and Inflammation in Aging. *Cells*. 2020; 9(2): 478
- Servili M and Montedoro GF (2002). Contribution of phenolic compounds to virgin olive oil quality. *Eur. J. Lipid Sci. Technol*. 2002;104:602–613
- Simpson DSA and Oliver PL (2020). ROS Generation in Microglia: Understanding Oxidative Stress and Inflammation in Neurodegenerative Disease. *Antioxidants*. 2020; 9: 743
- Sousa A, Casal S, Malheiro R, et al. (2015). Aromatized olive oils: Influence of flavouring in quality, composition, stability, antioxidants, and antiradical potential. *LWT Food Sci. Technol*. 2015;60:22–28
- Storniolo CE, Casillas R, Bulló M, et al. (2017). A Mediterranean diet supplemented with extra virgin olive oil or nuts improves endothelial markers involved in blood pressure control in hypertensive women. *Eur. J. Nutr*. 2017; 56: 89-97
- Storniolo CE, MartínezHovelman N, Martínez-Huélamo M, et al. (2019). Extra Virgin Olive Oil Minor Compounds Modulate Mitogenic Action of Oleic Acid on Colon Cancer Cell Line. *J. Agric. Food Chem*. 2019; 67: 11420-11427
- Suárez M, Romero MP, Motilva MJ (2010). Development of a phenol-enriched olive oil with phenolic compounds from olive cake. *J. Agric. Food Chem*. 2010;58:10396–10403
- Suarez M, Romero MP, Ramo T, MotilvaMJ (2011). Stability of a phenol-enriched olive oil during storage. *Eur. J. Lipid Sci. Technol*. 2011;113:894–903

- Surh YJ (2005). Chapter: Transcriptional regulation of cellular antioxidant defense mechanisms. In *Oxidative Stress, Inflammation and Health Book*; Surh, Y.J., Packer, L., Eds.; Taylor and Francis Group: Boca Raton, FL, USA, 2005
- Tambalis KD, Panagiotakos DB, Psarra G, Sidossis LS (2019). Exclusive olive oil consumption was favorably associated with metabolic indices and lifestyle factors in schoolchildren. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2019; 30(14): 566-573
- Tejada S, Pinya S, del Mar Bibiloni M, et al. (2017). Cardioprotective Effects of the Polyphenol Hydroxytyrosol from Olive Oil. *Current Drug Targets*. 2017; 18: 1477-1486.
- Trajkovska Petkoska A and Broach TA (2021). Mediterranean Way of Living as an Optimal Lifestyle and a Dietary Pattern for Healthy Gut and Strong Immunity, *EC Nutrition*. 2021; 16.1: 141-171.
- Tsigalou C, Tsolou A, Konstantinidis T, et al. (2020). Interplay between Mediterranean Diet and Gut Microbiota in the Interface of Autoimmunity: An Overview. *Preprints (www.preprints.org)*. 2020
- Valls RM, FarràsM, Suárez M, et al. (2015). Effects of functional olive oil enriched with its own phenolic compounds on endothelial function in hypertensive patients. A randomised controlled trial. *Food Chem*. 2015;167:30–35.
- Veillet S, Tomao V, ChematF (2010). Ultrasound assisted maceration: An original procedure for direct aromatisation of olive oil with basil. *Food Chem*. 2010;123:905–911
- Visioli F, Franco M, Toledo E, et al. (2018). Olive oil and prevention of chronic diseases: Summary of an International conference. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2018; 28: 649e656
- Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, et al. (1995). Mediterranean diet pyramid: A cultural model for healthy eating. *Am. J. Clin. Nutr*. 1995;61 (Suppl. S6):1402S–1406S.
- Yubero-Serrano EM, Lopez-Moreno J, Gomez-Delgado F, Lopez-Miranda J (2019). Extra virgin olive oil: More than a healthy fat. *Eur J Clin Nutr*. 2019; 72: 8-17
- Zribi A, Gargouri B, Jabeur H, et al. (2013). Enrichment of pan-frying refined oils with olive leaf phenolic-rich extract to extend the usage life. *Eur. J. Lipid Sci. Technol*. 2013;115:1443–1453

