



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Η ευεργετική δράση του ελαιολάδου στο ανοσοποιητικό σύστημα και τα αυτοάνοσα νοσήματα»

ΑΠΟΣΤΟΛΙΑ ΤΣΙΚΟΥ

Νοσηλεύτρια ΤΕ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μπόγδανος Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Κατσιάρη Χριστίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας– Ρευματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Ρηγοπούλου Ειρήνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

ΛΑΡΙΣΑ, 2020



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ
ΝΟΣΟ»



**“The beneficial effect of olive oil and the effect in autoimmune system and
autoimmunity diseases”**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	3	
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	5	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6	
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	7	
SUMMARY.....	8	
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: ΤΟ ΕΛΑΙΟΛΑΔΟ		
1.1 Ορισμός ελαιόλαδου.....	10	
1.2 Ιστορική αναδρομή.....	10	
1.3 Τροφοπενίες ελιάς.....	11	
1.4 Λιπάσματα.....	12	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΕΛΑΙΟΛΑΔΟΥ		
2.1 Ποιότητα και ιδιότητες του ελαιόλαδου.....	14	
2.2 Κατηγοριοποίηση ελαιολάδου.....	14	
2.3 Χημική σύσταση ελαιόλαδου.....	15	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: ΤΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....		18
3.1 Διαίρεση του νευρικού συστήματος.....	18	
3.2 Κύτταρα του νευρικού συστήματος.....	18	
3.3 Ο ρόλος της μυελίνης	19	
3.4 Εμύελες και αμύελες ίνες.....	19	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: ΤΟ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....		20
4.1 Ανοσοποιητικό σύστημα.....	20	
4.2 Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.....	20	
4.3 Ωρίμανση λεμφοκυττάρων.....	21	
4.4 HLA-MCH.....	22	
4.5 Τα περιφερικά λεμφοειδή όργανα.....	22	

4.6 Έναρξη αυτοανοσίας.....	23
4.7 Γενετική ευαισθησία.....	24

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΕΛΑΙΟΛΑΔΟΥ

5.1 Ιδιότητες ελαϊκής υδροξυτυροσόλης.....	26
5.2 Φλαβονοειδείς πολυφαινόλες ως φυσικά αντιοξειδωτικά.....	25
5.3 Συστηματικός Ερυθρηματώδης Λύκος.....	27
5.4 Αποτελέσματα για SLE.....	28
5.4 Η δράση του ελαιόλαδου στο ΣΔ Τύπου 1 και 2.....	29
5.5 Συμπεράσματα.....	29

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο : ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗ-ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΕΛΑΙΟΛΑΔΟΥ

6.1 Επίδραση T κυττάρων έναντι μυϊκών λευχαιμικών κυττάρων.....	30
6.2 Υδροξυτυροσόλη και νευρικό σύστημα.....	32
6.3 Μεταβολισμός υδροξυτυροσόλης.....	32
6.4 Ελαιοευρωπαϊνή.....	33
6.5 Ελαιοκανθάλη.....	33
6.6 Σκλήρυνση κατά πλάκας.....	34
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	40
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	42
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	45

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΔΕΟ: Δραστικά είδη οξυγόνου

CVD: Cardiovascular Disease

EFSA: European Food Safety Authority

EAE: experimental autoimmune encephalomyelitis

EVOO: Extra Virgin Olive Oil

GLP-1: glucagon-like peptide 1

GPx: glutathione peroxidase

GSH: reduced glutathione

GSSG: oxidized glutathione

HT: Hydroxytyrosol

IBD: Inflammatory bowel disease

IMID = φλεγμονώδεις ασθένειες

LAL: Limulus προϊόν λύσης

LDL: Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας

LPS: Λιποπολυσακχαρίτες

LOAD: Late Onset Alzheimer's Disease

MMP-9: matrix metalloproteinase-9

MS: Multiple Sclerosis

MOG: myelin oligodendrocyte glycoprotein

NF-kBp65: Nuclear Factor-kappa B p065

NO: Nitric oxide

OA: oleic acid

OO: Olive Oil

Ole: Oleuropein

Oc: Oleocanthal

OML: Olive mill leaves

OTP: Olive tree pruning

PF: Phenol Fraction

PC: carbonylated proteins

PI3k: Phosphoinositide 3-kinase inhibitor

RRMS: Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα MS

PPAR-γ: Γ-υποδοχέας ενεργοποιημένου πολλαπλασιαστική υπεροξειδωμάτος

ΣΚΠ: Σκλήρυνση κατά πλάκας

SLE: Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

ΣΕΛ: Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

T2D: Type 2 Diabetes

TLR: Toll-like Receptor

TNF-α: Παράγοντας νέκρωσης -α

tG: total glutathione

VOO: Virgin Olive Oil

Στο Νικόλα , για τη βοήθεια του
Τη Θεοδοσία, την Κωνσταντίνα
Τον Άγγελο-Δημήτριο
Στον πατέρα μου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στόχος της εργασίας αυτής είναι να παρουσιαστούν τα ευρήματα εκείνα, που είναι βασισμένα σε μελέτες και έρευνες, για την ευεργετική δράση του ελαιολάδου στον άνθρωπο. Η εργασία αυτή είναι ανασκοπική και θα παρουσιαστούν έρευνες που κυρίως έχουν γίνει σε αρουραίους και θα αναφερθούμε στην σημασία της κατανάλωσης ελαιολάδου, ποια κατηγορία ελαιολάδου είναι η προτιμότερη, αλλά και στη γενική δράση του στα αυτοάνοσα νοσήματα.

SUMMARY

The purpose of this work is to present those findings, based on studies and research, on the beneficial effects of olive oil on humans. This work is prospective and will present research that has been done mainly in rats, and will discuss the importance of olive oil consumption, which category of olive oil is preferable, and its general effect on autoimmune diseases.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ελαιόλαδο είναι ένα από τα ευεργετικά πλεονεκτήματα της Μεσογειακής διατροφής. Αποτελεί σημαντική πηγή μονοακόρεστων λιπών, τα οποία συμβάλουν στη μείωση του κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιακών παθήσεων μέσω της μείωσης των επιπέδων των λιπιδίων (LDL) στο αίμα και των τριγλυκεριδίων και συνεπώς μειώνοντας και την απόφραξη των αρτηριών. Το συστατικά του ελαιόλαδου έχουν μελετηθεί για τη δράση τους στην πρόληψη και στην αντιμετώπιση μεταβολικών νοσημάτων και όχι μόνο. Το ΕVOO είναι πηγή φαινολικών ενώσεων όπως ελεοευρωπαϊνή γλυκοσιδίου, υδροξυτυροσόλη και τυροσόλη. Τα πολυφαινολικά εκχυλίσματα ελαιολάδου (PE) έχουν αντιοξειδωτικά, ανοσορρυθμιστικά, αντιπολλαπλασιαστικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα.

Αποτελεί σημαντική πηγή πολυφαινολών, τα οποία αποτελούν ισχυρά αντιοξειδωτικά που έχει αποδειχθεί ότι έχουν δράση στην πρόληψη φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου καθώς και του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 στα πλαίσια μίας ισορροπημένης διατροφής καθώς και του καρκίνου. Περιλαμβάνονται αντιοξειδωτικά, πολυφαινόλες, καθώς και το ελαϊκό οξύ, λιπίδιο, το οποίο είναι ανθεκτικό στην οξείδωση.

Εκτός από την αντιφλεγμονώδη δράση του ελαιόλαδου μελέτες αποδεικνύουν και την ανοσοτροποιοτική-ανοσοκατασταλτική δράση που θα μπορούσε να έχει μέσω καταστολή των φλεγμονωδών κυτταροκινών σε ορισμένα αυτοάνοσα νοσήματα όπως η Σκλήρυνση κατά Πλάκας, η ρευματοειδής αρθρίτιδα κ.α.

Η βιβλιογραφία αναδεικνύει τον ευεργετικό ρόλο του ελαιολάδου και τις πλούσιες αντιοξειδωτικές του δράσεις . Ωστόσο η ακριβής δράση του ελαιολάδου στο ανοσοποιητικό σύστημα , είναι λιγότερο μελετημένη . Η ευεργετική δράση του ελαιολάδου στα αυτοάνοσα νοσήματα , έχει μελετηθεί σε δυο επίπεδα, τα εξής : Α) στη γενική αντιφλεγμονώδη δράση του και Β) στην ανοσοτροποιοτική(ανοσοκατασταλτική) του δράση . Βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρουν ότι η κατανάλωση ελαιολάδου ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα και βοηθά στην καταπολέμηση των λοιμώξεων .

Αντίθετα άλλες μελέτες δημοσιεύουν δεδομένα που ενισχύουν τον ισχυρισμό ότι το ελαιόλαδο έχει ανοσοκατασταλτική δράση (καταστέλλει την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών , όπως ιντερφερόνη - γ) και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συμπλήρωμα διατροφής σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα .

Υπάρχουν όμως και κάποιες δυσκολίες στη συγγραφή αυτής της εργασίας και η κυριότερη από όλες είναι πως δεν υπάρχει μια μελέτη που να έχει γίνει ανθρώπους και να ήταν εφικτή η παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της χορήγησης ελαιολάδου μόνο. Οι πρόσφατες μελέτες που βρέθηκαν, αναφέρονται σε πειράματα σε αρουραίους με ΕΑΕ, την πειραματική μορφή της MS σε ποντίκια, καθώς επίσης ένας άλλος περιορισμός είναι πως αν και μελετώνται ευρέως οι δράσεις του ελαιολάδου ως συστατικό μιας μεσογειακής διαίτας ή και η ίδια η μεσογειακή διατροφή, εντούτοις δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να αναφέρονται μόνο στο ελαιόλαδο ή στο εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο.

Η αναζήτηση μας περιλάμβανε τη χρονική διάρκεια 2010 έως 2020. Αναζητήθηκαν αποτελέσματα με τον όρο autoimmune disease, διότι στην εργασίμας αναφέρονται αρχικά και άλλα γνωστά αυτοάνοσα νοσήματα και βρέθηκαν 182.148 άρθρα. Όταν γράφτηκε ο όρος autoimmune disease and olive oil βρέθηκαν 37 αποτελέσματα και έπειτα αναζητήθηκε ο όρος autoimmune disease multiple sclerosis and olive oil και αυτά τα αποτελέσματα αναζητήσεως

έδειξαν 10 σχετιζόμενα άρθρα. Από αυτά τα άρθρα μόνο 2 βρέθηκαν που μιλούσαν άμεσα για την MS και το olive oil.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: ΤΟ ΕΛΑΙΟΛΑΔΟ

1.1

Ορισμός Ελαιόλαδου

Ως ελαιόλαδο χαρακτηρίζεται το λάδι που συλλέγεται μέσω των καρπών του δέντρου της ελιάς με μηχανικούς τρόπους και μεθόδους ή επεξεργασίες που είναι φυσικές. Κατατάσσεται στην οικογένεια των Ελαιοειδών (Oleaceae). Και όλα τα προαναφερθέντα πραγματοποιούνται αποκλειστικά υπό θερμοκρασίες που δεν προκαλούν αλλοίωση του ελαιόλαδου, ιδανικά κάτω των 27°C. Το ελαιόλαδο διαθέτει χαμηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά οξέα και σημαντική περιεκτικότητα σε μονοακόρεστα [1].

Έχει υπολογιστεί ότι στα συστατικά του συμπεριλαμβάνονται από 14% κορεσμένα λιπαρά, 11% πολυακόρεστα και 60 - 80% ελαϊκό οξύ. Παράλληλα περιέχει βιταμίνη E, προβιταμίνη A, πολυφαινόλες, φλαβονοειδή, μεταλλικά στοιχεία και ιχνοστοιχεία.

Τα στοιχεία αυτά διαθέτουν αντιοξειδωτικές δράσεις, τόσο για τον οργανισμό όσο και για το «σώμα» του ελαιόλαδου. Τα αντιοξειδωτικά παρέχουν προστασία στον οργανισμό από βλάβες που προκύπτουν από την οξείδωση των ελευθέρων ριζών, ενώ ταυτόχρονα μετατρέποντας το ελαιόλαδο σε ανθεκτικό προϊόν το προφυλάσσουν από την οξείδωση. [2]

1.2

Ιστορική Αναδρομή

Πριν 65 - 25 εκατομμύρια χρόνια στον Ελλαδικό χώρο κάνει την εμφάνιση της η ελιά. Αυτό διαπιστώθηκε μέσω της ραδιοχρονολόγησης και της παλαιοβοτανικής σε ευρήματα στην Εύβοια, Σαντορίνη, Νίσυρο, τη νότια Γαλλία, και τη ζώνη του Μάγγρεπ. Η ηλικία των ευρημάτων στη Συρία και την Κορσική είναι τέσσερις χιλιάδες χρόνια. Αργότερα κάνει την εμφάνιση της στην Αίγυπτο. Στην κλασική αρχαιότητα η λατρεία του δέντρου της Αθηνάς ήταν τέτοια, που μόνο παρθένες και αγνοί άντρες μπορούσαν να το περιποιηθούν [1,2,3].

Το αιθαλές ελαιόδενδρο είναι κοσμημένο εδώ και πολλούς αιώνες. Ο καρπός της ελιάς, το λάδι του και τα φύλλα της ελιάς έχουν πλούσιο ιστορικό θρεπτικών, φαρμακευτικών και τελετουργικών χρήσεων. Ιστορικά, το εκχύλισμα φύλλων ελιάς έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως φάρμακο για την καταπολέμηση πυρετού, δερματικών παθήσεων και άλλων ασθενειών, από γνωστούς αρχαίους Έλληνες. Στη σημερινή εποχή, είναι επίσης πολύ γνωστό ότι έχουν διάφορες ιδιότητες βελτίωσης της υγείας [1,2,3].

Η ελιά στην αρχαιότητα: (8ος αι. π.Χ.- Ρωμαϊκή Εποχή)

Οι Αθηναίοι που γνώριζαν πόσο πολύτιμο ήταν το δέντρο, το τιμούσαν ιδιαίτερα και του προσέδιδαν θεϊκή καταγωγή. Είναι γνωστός ο μύθος για τη σύγκρουση των δύο θεών, της θεάς Αθηνάς και του Ποσειδώνος για την πόλη της Αθήνας. Από τον διαγωνισμό μεταξύ τους, νικήτρια ήταν η Αθηνά που δώρισε στην Αθήνα το δέντρο της ήμερης ελιάς και ονομάστηκε πολιούχος, προστάτιδα της πόλης, ενώ ο Ποσειδώνας δώρισε μια πηγή με νερό που δεν συγκίνησε τους Αθηναίους. Επίσης οι Αθηναίοι προστάτευαν νομοθετικά την ελιά [1,2,3].

1.3

Τροφοπενίες της ελιάς:

Με τον όρο τροφοπενία δηλώνεται η έλλειψη ενός ή περισσότερων θρεπτικών συστατικών που είναι απαραίτητο για τη θρέψη της ελιάς. Οι πιο γνωστές τροφοπενίες είναι του βορίου, του καλίου, του ασβεστίου και του μαγνησίου. Στην τροφοπενία του βορίου τα κορυφαία φύλλα στους νέους βλαστούς αποκτούν αρχικά πρασινοκίτρινο χρώμα και στη συνέχεια κιτρινο-πορτοκαλί και το φαινόμενο επεκτείνεται σ' όλο το βλαστό. Τα φύλλα ξηραίνονται και σε σοβαρή έλλειψη βορίου έχουμε έντονη φυλλόπτωση, μικροφυλλία και παραμόρφωση των φύλλων, που αποκτούν σχήμα ροπαλού, ενώ το καλοκαίρι παρατηρείται έντονη καρπόπτωση. Αν διαπιστωθεί με χημική ανάλυση, η έλλειψη βορίου, τότε γίνεται λίπανση το χειμώνα με 300-500 γραμμάρια βόρακα, που ρίχνεται απευθείας στα δέντρα ή μπορεί να γίνει διαφυλλικός ψεκασμός με υδατοδιαλυτό βόριο [1,2,4].

Στην τροφοπενία του καλίου τα φύλλα αποκτούν χρώμα ορειγάλκου, που ξεκινά από την κορυφή, επεκτείνεται και στη συνέχεια ξηραίνεται. Στη νέα βλάστηση εμφανίζεται το φθινόπωρο και παρατηρείται μικρό μμήκος βλαστών. Συγκεκριμένα πολλές φορές το κάλιο δεσμεύεται από τα υδρόφιλα κολλοειδή του αργιλίου, ή το δέντρο αδυνατεί να το απορροφήσει. Κύριο μέλημα των καλλιεργητών πρέπει να 'ναι η ανάπτυξη του ριζικού συστήματος των δέντρων, ώστε να εξασφαλίζεται επαρκής υγρασία. Μετά από τη μέτρηση του καλίου στα φύλλα συνιστάται αφενός εξασφάλιση επαρκούς υγρασίας και αφετέρου λίπανση το χειμώνα με κατάλληλο σκεύασμα. ή η μισή από την προαναφερθείσα ποσότητα το χειμώνα και επαναλαμβάνεται η λίπανση με υδατοδιαλυτό νιτρικό κάλιο μετά την καρπόδεση, σε ποσότητα 300-500 γραμμάρια ανά δέντρο [1,3,4].

Λιγότερο συνηθισμένες είναι οι τροφοπενίες ασβεστίου και μαγνησίου. Τα συμπτώματα της έλλειψης ασβεστίου είναι η χλώρωση του ακραίου τμήματος των φύλλων και η λεύκανση των νεύρων. Στην έλλειψη μαγνησίου, έχουμε χλώρωση των φύλλων που ξεκινά από την κορυφή ή τα πλάγια του ελάσματος, έντονη φυλλόπτωση και φτωχή βλάστηση. Η τροφοπενία του ασβεστίου, αφού διαγνωστεί, διορθώνεται εύκολα. Για την αποκατάσταση της τροφοπενία του μαγνησίου προστίθενται 300-500 γραμμάρια οξειδίου του μαγνησίου ανά δέντρο, ή ψεκάζονται τα δέντρα με υδατοδιαλυτό διάλυμα θειικού μαγνησίου περιεκτικότητας 2-4% κατά βάρος [1,3,4].

1.4

ΛΙΠΑΣΜΑΤΑ

Στην καλλιέργεια της ελιάς τα κυριότερα λιπάσματα που χρησιμοποιούνται, είναι τα αζωτούχα, τα θειικά, τα φωσφορικά και του βορίου [1,4].

Α) ΑΖΩΤΟΥΧΑ: Τα αζωτούχα λιπάσματα τα οποία χρησιμοποιούνται στο δέντρο της ελιάς είναι :

1.Θειϊκη αμμωνία, που έχει περιεκτικότητα θείου 23-24% και κυκλοφορεί σε 2 μορφές την κρυσταλλική μορφή (21-0-0) και την κοκκώδη (20,5-0-0). Η καταλληλότητά της κάνει για αλκαλικά εδάφη, αυξάνοντας τη διαλυτότητα σε φώσφορο και άλλα ιχνοστοιχεία, όπως του σιδήρου και του ψευδάργυρου. Δεν είναι κατάλληλη για όξινα εδάφη και η κοκκώδη μορφή μπορεί να διασπαρθεί με λιπασματοδιανομείς, αλλά για αποφυγή απωλειών λόγω εξαέρωσης της αμμωνίας, πρέπει να γίνεται φρεζάρισμα. Το συγκεκριμένο λίπασμα δεν απομακρύνεται εύκολα από το έδαφος και το άζωτο είναι στα φυτά μετά από μερικές εβδομάδες [1,4].

2.Νιτρική αμμωνία, με περιεκτικότητα σε άζωτο 33-34,5%. Είναι ευδιάλυτη στο έδαφος, ακόμα και με ελάχιστη υγρασία, και παρέχει στο δέντρο άζωτο σε νιτρική και αμμωνιακή μορφή. Το νιτρικό άζωτο αφομοιώνεται από τα φυτά και δεν συγκρατείται από το έδαφος, άρα όσο δεν απορροφηθεί από τις ρίζες εκπλύνεται προς τον υδροφόρο ορίζοντα και το υπέδαφος ή καταλήγει σε λεκάνες απορροής, προκαλώντας φαινόμενα ευτροφισμού στο περιβάλλον. Το αμμωνιακό άζωτο, αντιθέτως, συγκρατείται από το έδαφος και γίνεται σταδιακά διαθέσιμο μέσα σε λίγες εβδομάδες στα δέντρα. Έχει μικρότερη υπολειμματική δράση από την θειϊκή αμμωνία, αλλά πρέπει να αποφεύγεται σε όξινα εδάφη και υγρές περιοχές, γιατί στο πέρασμα του χρόνου δημιουργεί αυξημένη οξύτητα του εδάφους [1,4].

3.Θειονιτρική αμμωνία, που είναι μείγμα νιτρικής και θειϊκής αμμωνίας με περιεκτικότητα 24-30% σε άζωτο. Έχει ενδιάμεση υπολειμματική δράση και είναι χαμηλής υγροσκοπικότητας, για αυτό προσφέρεται για ανάμειξη με άλλα στερεά λιπάσματα [1,3,4].

4.Ουρία, είναι ευδιάλυτη στο νερό και περιέχει το άζωτο σε οργανική μορφή, σε ποσοστό 45-46%. Αποτελεί πηγή αζώτου, βραδείας δράσης, γιατί πρώτα μετατρέπεται σε αμμωνία και στη συνέχεια γίνεται αφομοίωση, γεγονός που περιορίζει την απώλεια νιτρικού αζώτου από έκπλυση. Επειδή η αμμωνία εξαερώνεται, πρέπει να γίνεται άμεση

ενσωμάτωση (άροση) ή μετά τη λίπανση άρδευση, ή να εφαρμόζεται υδρολίπανση, μπορεί να γίνεται και διαφυλλικός ψεκασμός [1,4,3].

B. ΚΑΛΙΟΥΧΑ

1. Θεϊκό κάλιο: λίπασμα σε μορφή σκόνης ή κόκκων ,ή κρυσταλλικό, με περιεκτικότητα 48-50% σε οξείδιο του καλίου και περίπου 17% θείο. Ενδείκνυται για εδάφη με προβλήματα αλατότητας, όμως μειονεκτεί ως προς τη διαλυτοποίηση σε θερμοκρασίες κάτω των 20 βαθμών του Κέλσιου [1,3,4].

2 νιτρικό κάλιο; λίπασμα σε κοκκώδη και κρυσταλλική μορφή, με περιεκτικότητα 46%σε οξείδιο του καλίου και 13% σε άζωτο.

3.Θεϊκο κάλιο-μαγνήσιο: κοκκώδης μορφή, με σκοπό την εφαρμογή επί του εδάφους. Είναι πηγή καλίου, μαγνησίου και θείου, με περιεκτικότητα 30% σε οξείδιο του καλίου, 10% σε οξείδιο του μαγνησίου και 20% σε θείο [1,3,4].

Γ. ΦΩΣΦΟΡΙΚΑ

Για απευθείας προσθήκη στο έδαφος συνιστώνται τα παρακάτω: 1.απλο υπερφωσφορικό (τύπος 0-20-0) 2.τριπλο υπερφωσφορικό (τύπος 0-46-0) Για υδρολίπανση προσφέρονται τα κρυσταλλικής μορφής που ακολουθούν και είναι υδατοδιαλυτά[1] [3].

2.1

Ποιότητα και ιδιότητες ελαιόλαδου

Η Ιταλία, η Ισπανία και η Ελλάδα ήταν οι πιο δραστήριες εκδοτικές χώρες, οι οποίες συμπίπτουν με την ηγετική τους θέση στην παγκόσμια παραγωγή ελαιόλαδου. Η κάθε περιοχή επωφελείται από τη φήμη της παραγωγής ενός συγκεκριμένου προϊόντος. Αυτό υποδηλώνει ότι η κάθε περιοχή αποτελεί μια κατηγορία που οι καταναλωτές συσχετίζονται με συγκεκριμένα προϊόντα. Έτσι, η περιοχή προέλευσης, όπως και η χώρα, επηρεάζει την αντιληπτή ποιότητα μέσω μιας γνωστικής διαδικασίας [1,3,4,6].

Η ανάπτυξη της ελιάς είναι ένα βασικό αγαθό στις μεσογειακές χώρες και σε νέες χώρες ελαιοκράμβης. Η επεξεργασία ελαιολάδου δημιουργεί σημαντικές ποσότητες φύλλων που θεωρούνται πλούσια σε φαινόλες και άλλα παραπροϊόντα. Οι φαινολικές ενώσεις έχουν βρεθεί να ποικίλουν ποιοτικά και ποσοτικά ανάλογα με διάφορους παράγοντες όπως η υδρική ανεπάρκεια, η αλατότητα, η γονιμοποίηση, η γεωγραφική ζώνη, η περίοδος του έτους και οι κλιματολογικές συνθήκες. Ομοίως, άλλοι βιοτικοί παράγοντες όπως οι μύκητες και οι βακτηριακές επιθέσεις, ο γονότυπος, το φέρον φορτίο και η ηλικία των φύλλων επηρεάζουν αξιοσημείωτα το περιεχόμενο αυτών των ενώσεων στα φύλλα. Παρ' όλα αυτά, είναι πολύ σημαντικό να ληφθούν υπόψη αυτοί οι παράγοντες όταν τα φύλλα χρησιμοποιούνται ως πηγή φαινολικών ενώσεων, επειδή μπορούν να προβλέψουν ποια οικογένεια ή ενώσεις είναι διαθέσιμες κατά τη στιγμή της δειγματοληψίας [1,3,4,6].

2.2

Κατηγοριοποίηση ελαιολάδου

A. Εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο, με οξύτητα 0,8%.

B. Παρθένο ελαιόλαδο, με οξύτητα κάτω των 2gr ή 2%.

Γ. Υποβαθμισμένης κατηγορίας ελαιόλαδο – Lampante, με οξύτητα άνω του 2%.

Δ. Εξευγενισμένο ή ραφινρισμένο, που προέρχεται από κατώτερης ποιότητας ελαιόλαδο, με οξύτητα κάτω του 0,3% και έλλειψη βασικών συστατικών και αρωμάτων.

E. Ελαιόλαδο, όπου προκύπτει με πρόσμιξη παρθένου ελαιολάδου και ραφινρισμένου και με οξύτητα το ανώτερο έως 1% [1,4,6].

2.3

Χημική Σύσταση Ελαιόλαδου

Το ελαιόλαδο αποτελείται κυρίως από τριγλυκερίδια (περίπου 98%), περιέχει όμως σε μικροποσότητες και άλλα σημαντικά συστατικά, όπως στερόλες, υδρογονάνθρακες, πτητικές ενώσεις, χρωστικές και αντιοξειδωτικά, που αποτελούν το μη σαπωνοποιήσιμο μέρος. Σε κάποια από αυτά τα συστατικά οφείλονται οι μοναδικές ιδιότητες του ελαιόλαδου. Το ελαιόλαδο είναι, κυρίως, μείγμα εστέρων της γλυκερίνης (τριγλυκερίδια) με τα ανώτερα λιπαρά οξέα, μερικά από τα οποία είναι ακόρεστα ενώ άλλα είναι κορεσμένα. Εκτός από τα τριγλυκερίδια το ελαιόλαδο περιέχει μικρές ποσότητες και από άλλα συστατικά όπως: ελεύθερα λιπαρά οξέα, φωσφατίδια (λεκιθίνες), στερόλες, φαινόλες, τοκοφερόλες, χρωστικές, αρωματικές αλκοόλες και διάφορες ρητινοειδείς και ζελατινοειδείς ουσίες. Η ελαιοευρωπείνη (ελαιοευρωπαϊνή, ολευρωπαινή, ολευρωπείνη) είναι ένας σεκοϊριδοειδής γλυκοζίτης, χαρακτηριστικός της οικογένειας των Ολεασών (συστατικό της ελιάς (*Olea europaea*)). Το παρθένο ελαιόλαδο έχει περιεκτικότητά σε ακόρεστα λιπαρά οξέα (80%) και παρουσία βιοδραστικών συστατικών. Το «φαινολικό προφίλ» διαφόρων δειγμάτων ελαιόλαδου διαφέρει, ανάλογα με τη γεωγραφική προέλευση και την ποικιλία της ελιάς. Στα κύρια ενεργά συστατικά του ελαιόλαδου συγκαταλέγονται το ελαϊκό οξύ, τα φαινολικά συστατικά, και το σκουαλένιο, στα φαινολικά συστατικά περιλαμβάνονται η υδροξυτυροσόλη, η τυροσόλη, ελαιοευρωπείνη, τα οποία εμφανίζονται σε υψηλότερα επίπεδα στο παρθένο ελαιόλαδο και έχουν καταδείξει αντιοξειδωτική δράση αντιοξειδωτικά πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνα για έναν αριθμό βιολογικών δράσεων του ελαιόλαδου.[4]

Το κυρίαρχο λιπαρό οξύ του ελαιόλαδου είναι ένα μονοακόρεστο λιπαρό οξύ, το ελαϊκό, το οποίο αποτελεί το 56-84% των συνολικών λιπαρών οξέων. Άλλα λιπαρά οξέα που περιέχονται στο ελαιόλαδο είναι το παλμιτικό οξύ, το παλμιτελαϊκό οξύ, το στεατικό οξύ και το λινολενικό οξύ. Τέλος, σε ίχνη μπορεί να βρεθούν και κάποια ακόμη λιπαρά οξέα, όπως το μυριστικό και το εικοσανοϊκό οξύ. Η περιεκτικότητα του ελαιόλαδου σε λιπαρά οξέα εξαρτάται από το επίπεδο ωρίμανσης του καρπού από τον οποίο προέρχεται. Τα τριγλυκερίδια που περιέχονται σε σημαντικές ποσότητες στο ελαιόλαδο είναι Ελαϊκό, Παλμιτικό, Λινελαϊκό, Στεατικό [1,4,6].

Χρωστικές

Το χρώμα του παρθένου ελαιόλαδου είναι αποτέλεσμα των πράσινων και κίτρινων αποχρώσεων της χλωροφύλλης και των καροτενοειδών και εξαρτάται από την ποικιλία της ελιάς, από την ωρίμανση, από τον τύπο του ελαιουργείου, τις συνθήκες επεξεργασίας και από τις συνθήκες αποθήκευσης. Στερόλες: Μια άλλη κατηγορία συστατικών τα οποία συναντώνται στο ασαπωνοποίητο μέρος του ελαιόλαδου, είναι οι στερόλες. Ανάλυση του κλάσματος των στερολών με αέρια-υγρά χρωματογραφία, χρησιμοποιώντας πολικό και μη πολικό διαλύτη, έδειξε ότι η σύνθεση του στερολικού κλάσματος του ελαιόλαδου είναι πιο πολύπλοκη απ' ό,τι πίστευαν αρχικά. Πέρα από τα κύρια συστατικά (σιτοστερόλη, στιγμαστερόλη, και Δ5- ανεμαστερόλη) βρέθηκαν και ίχνη χοληστερόλης, Δ7ανεμαστερόλης και διάφορων άγνωστων συστατικών [1].

Το Ελληνικό ελαιόλαδο περιέχει ίχνη χοληστερόλης, 2,0% καμπεστερόλη, 0,5%σιγμαστερόλη, 89,5% β-σιτοστερόλη και 8% ανεμαστερόλη. Είναι γεγονός ότι η β-σιτοστερόλη καλύπτει σχεδόν το σύνολο του στερολικού κλάσματος των ελαιόλαδων, ανεξάρτητα από τη χώρα προέλευσης αυτών. Η συνολική περιεκτικότητα του ελαιόλαδου σε

στερόλες, κυμαίνεται από 180-265 mg/100g. Κατά το χρόνο αποθήκευσης του ελαιόλαδου και με την αύξηση της οξειδωσης παρατηρείται μείωση της περιεκτικότητας, σε στερόλες (1). Η ποσότητα της σιτοστερόλη, της καμπεστερόλης και τις στιγμαστερόλης, η οποία υπάρχει στο ελαιόλαδο, είναι ανεξάρτητα από την οξύτητα και τα άλλα χαρακτηριστικά του [4].

Ο προσδιορισμός του στερολικού κλάσματος μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο της νοθείας του ελαιόλαδου με άλλα φυτικά λάδια. Μεγάλη ποσότητα στιγμαστερόλης, στο ελαιόλαδο, δείχνει την παρουσία σογιέλαιου σε αυτό [1],[5].

Αντιοξειδωτικά

Η αυξανόμενη ζήτηση για αντιοξειδωτικά και η αναδυόμενη τάση αντικατάστασης των συνθετικών αντιοξειδωτικών πρόσθετων τροφίμων με φυσικά πρόσθετα έχουν ενθαρρύνει την διερεύνηση αποτελεσματικών διαδικασιών εκχύλισης από ανανεώσιμες πηγές. Στο πλαίσιο αυτό, τα υπολείμματα της καλλιέργειας ελαιώνων αποτελούν ελκυστική πηγή φυσικών αντιοξειδωτικών. Μέσω διαφορετικών διαλυτών για να αξιολογηθεί η ακαταλληλότητά τους για την εκχύλιση αντιοξειδωτικών ενώσεων από τη βιομάζα OTP και OMI. Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν ότι 50% αιθανόλη ήταν ο καλύτερος διαλύτης για την ανάκτηση αντιοξειδωτικών φαινολικών ενώσεων με υψηλή αντιοξειδωτική δράση από δείγματα OTP και OMI. Θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της περιεκτικότητας σε φαινόλη και φλαβονοειδών και της αντιοξειδωτικής τους δράσης. [6-9]

Οι πολυφαινόλες που περιέχονται στα φύλλα ελιάς έχουν διαδραματίσει σημαντικό ρόλο για το σκοπό αυτό, επειδή έχουν αποδείξει ότι είναι υπεύθυνοι για την αντί-καρκινογόνα, την αντιφλεγμονώδη και αντιμικροβιακή τους δράση[43].

Τοκοφερόλες

Οι τοκοφερόλες είναι μεθυλιωμένες φαινόλες, πολλές από τις οποίες έχουν δραστηριότητα Vit E. Στη φύση, το Vit E υπάρχει ως τουλάχιστον οκτώ φυσικά απαντώμενες ενώσεις, συμπεριλαμβανομένων των α-, β-, δ- και γ-τοκοφερόλης και α-, β-, δ- και γ-τοκοτριενόλης. Η α-τοκοφερόλη είναι η πιο βιολογικά ενεργή και εμφανίζεται φυσικά ως ένα ισομερές. Είναι το κύριο ισομερές στην Ευρώπη, όπου οι κύριες διατροφικές πηγές είναι τα ελαιόλαδα και τα ηλιέλαιο. Αντίθετα, η γ-τοκοφερόλη είναι η πιο συνηθισμένη μορφή στην αμερικανική δίαιτα λόγω της υψηλότερης πρόσληψης σόγιας και καλαμποκέλαιου [1,4].

Η τοκοφερόλη (Toc), ειδικά το α-Toc, είναι ένα αντιπροσωπευτικό λιπόφιλο αντιοξειδωτικό, το οποίο απαντάται σε διάφορες φυτικές τροφές (π.χ. φυτικά έλαια και κόκκοι).

Όταν η α-τοκοφερόλη (α-Toc) ασκεί την αντιοξειδωτική της δράση, ένα μέρος της α-Toc μετατρέπεται σε ορισμένα προϊόντα οξειδωσης. Αν και η συσσώρευση τέτοιων προϊόντων οξειδωσης θεωρείται ότι προκαλεί επιδείνωση της ποιότητας των τροφίμων, η κατανομή τους και η παραγωγή τους σε δείγματα τροφίμων είναι ακόμη άγνωστες [1,4].

Η Vit E είναι αντιοξειδωτικό και έχει ρυθμιστικούς κυτταρικούς και μοριακούς ρόλους. Ως αντιοξειδωτικό, η Vit E αναστέλλει την οξειδωση των λιπιδίων στα τρόφιμα και στους οργανισμούς με τη διακοπή της αλυσιδωτής αντίδρασης των ριζών οξυγόνου (ROS). Ως αποτέλεσμα, αποτρέπει την υπεροξειδωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων από κυτταρικές και υποκυτταρικές μεμβράνες. Επίσης, η α-τοκοφερόλη παίζει σημαντικό ρόλο ως

αντιοξειδωτικό στην σταθερότητα του ελαιολάδου. Η βιολογική δράση των τοκοφερόλων τις καθιστά ενώσεις που παίζουν σημαντικό ρόλο κατά της γήρανσης[1,4,6].

Η βελτίωση της βιομηχανίας ελαιολάδου και της οικονομίας της, συνεχώς διεγείρει την αναζήτηση νέων τεχνολογιών. Οι κύριοι στόχοι είναι η ποιότητα του προϊόντος, για την οποία το περιεχόμενο τοκοφερόλης είναι σημαντικό. Η βιομηχανία ελαιολάδου δείχνει μεγάλο ενδιαφέρον για τον έλεγχο της ποιότητας χρησιμοποιώντας ταχείες και αξιόπιστες τεχνικές, τόσο για την απλούστευση του χειρισμού του προϊόντος, όσο και για την ταξινόμηση και την επισήμανση. Μεταξύ των διαφόρων μη καταστρεπτικών λύσεων αυτών των αναγκών, η φασματοσκοπία εγγύς υπέρυθρων (NIRS) έχει επιτύχει σημαντικά επιτεύγματα. Έχει αναφερθεί η ικανότητα του NIRS να αναλύσει τα κύρια χαρακτηριστικά ποιότητας του ελαιολάδου, όπως η ελεύθερη οξύτητα ή η αξία υπεροξειδίων. [6,43]

Οξύτητα

Καθορίζει την ποιότητα και εντέλει την τιμή πώλησης του ελαιολάδου. Υποδηλώνει την περιεκτικότητα του σε ελαϊκό οξύ και ιδανικά πρέπει να κυμαίνεται κάτω του 0,5% [1,4].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο ΤΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

3.1

Το νευρικό σύστημα διαιρείται στο :

A. Κεντρικό νευρικό σύστημα - ΚΝΣ που περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό και

B. Στο Περιφερικό νευρικό σύστημα – ΠΝΣ το οποίο υποδιαιρείται στο αυτόνομο και το σωματικό νευρικό σύστημα [47,48].

Το ΑΝΣ - αυτόνομο νευρικό σύστημα ρυθμίζει το εσωτερικό περιβάλλον του σώματος και αποτελείται από τα προσαγωγά νεύρα που μεταφέρουν ερεθίσματα από την περιφέρεια προς το ΚΝΣ και τα απαγωγά που μεταφέρουν ερεθίσματα από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα προς την περιφέρεια. Διακρίνουμε 2 είδη απαγωγών νεύρων : τα συμπαθητικά και τα παρασυμπαθητικά , ενώ υπάρχει και ένα μετασυμπαθητικό τμήμα. Το συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό τμήμα αποτελούνται από κεντρικές και περιφερικές δομές, ενώ το μετασυμπαθητικό τμήμα το βρίσκουμε στην περιφέρεια στα τοιχώματα των εσωτερικών οργάνων (47,48).

Το σωματικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) είναι το τμήμα του ΠΝΣ , που αλληλεπιδρά με το εξωτερικό περιβάλλον. Αποτελείται από προσαγωγά (κεντρομόλα) νεύρα που μεταφέρουν αισθητικά σήματα από το δέρμα, τους σκελετικούς μυς, τους συνδέσμους, τα μάτια, τα αυτιά και τα λοιπά, προς το κεντρικό νευρικό σύστημα και απαγωγά (φυγόκεντρα) νεύρα που μεταφέρουν κινητικά σήματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα στους σκελετικούς μυς (47).

3.2

Κύτταρα του Νευρικού Συστήματος

Τα περισσότερα από τα κύτταρα του νευρικού συστήματος ανήκουν σε δύο διαφορετικούς τύπους: τους νευρώνες και τα κύτταρα της γλοίας.

Οι νευρώνες είναι κύτταρα που ειδικεύονται στην υποδοχή, την αγωγή, και τη διαβίβαση ηλεκτροχημικών σημάτων και το μέγεθος αλλά και το σχήμα ποικίλλει (47,49).

Κατηγορίες Νευρώνων : α. πολυπολικός νευρώνας , που περιλαμβάνει περισσότερες από δυο αποφυάδες (προβολές) από το σώμα του , β. μονοπολικός νευρώνας , που έχει μία αποφυάδα , γ. διπολικός ή δίπολος νευρώνας με δυο αποφυάδες (47,49).

Τα Κύτταρα της Γλοίας ξεπερνούν αριθμητικώς τους νευρώνες κατά 10 φορές. Υπάρχουν τέσσερα είδη κυττάρων γλοίας: α) τα ολιγοδενδροκύτταρα , εκτείνουν αποφυάδες που περιτυλίγουν τους νευράξονες μερικών νευρώνων του κεντρικού νευρικού συστήματος και αυτές οι προεκτάσεις είναι πλούσιες σε μυελίνη , β) τα κύτταρα Schwann , γ) τα μικρογλοιακά , που αποκρίνονται σε τραυματισμό ή σε ασθένεια, κατακρατώντας κυτταρικά υπολείμματα αρχικά και πυροδοτώντας έπειτα αποκρίσεις φλεγμονής , δ) αστροκύτταρα , τα μεγαλύτερα γλοία κύτταρα που έχουν σχήμα αστεριού και διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στη μετακίνηση χημικών ουσιών από το αίμα στους νευρώνες , αλλά έχουν και άλλες λειτουργίες (49).

3.3.

Ο ρόλος της μυελίνης -Ταχύτητα διάδοσης νευρικής ώσης

Τα γλοία κύτταρα προάγουν τη διάδοση της νευρικής ώσης με τη δημιουργία περίξ του νευράξονα των νευρικών κυττάρων μία επικάλυψη μυελίνης που τον μονώνει ηλεκτρικά.. Η μυελίνη είναι μια λιπόφιλη ουσία η οποία ενσωματώνεται στην κυτταρική μεμβράνη των γλοίων κυττάρων. Τα γλοία κύτταρα τυλίγουν πολλές φορές την μεμβράνη τους γύρω από τον νευράξονα, δημιουργώντας τα έλυτρα της μυελίνης. Το στρώμα μυελίνης που περιβάλλει τον νευράξονα δεν έχει μια σταθερή συνέχεια , αλλά διακόπτεται ανά τακτά διαστήματα κατά μήκος του άξονα του νευρικού κυττάρου. Τα σημεία του νευράξονα , στα οποία δεν υπάρχει η μυελίνη ο νευράξονας είναι γυμνός και ονομάζονται κόμβοι Ranvier. Ο βασικός ρόλος της μυελίνης είναι να αυξάνει σημαντικά την ταχύτητα διάδοσης των ενεργών δυναμικών κατά μήκος της νευρικής ίνας [46,47,48,49].

3.4.

Εμμύελες και Αμύελες ίνες

Υπάρχουν νευρικά κύτταρα των οποίων οι νευρικές ίνες έχουν επικάλυψη μυελίνης και άλλα που δεν έχουν καθόλου ή έχουν πολύ λίγη. Οι νευρικές ίνες των πρώτων ονομάζονται εμμύελες (εν + μυελίνη), ενώ εκείνες των άλλων κυττάρων αμύελες (α+ μυελίνη).

Το νευρικό σύστημα είναι ένα πολύπλοκο σύστημα δικτύων , που δίνει τη δυνατότητα σε έναν ζωντανό οργανισμό να αλληλεπιδρά με το περιβάλλον του. Τα αισθητήρια μέρη του , που ανιχνεύουν τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα και τα κινητικά στοιχεία που παρέχουν έλεγχο των μυών του σκελετού, των καρδιακών και των λείων μυών, καθώς και ο έλεγχος των αδενικών εκκρίσεων συντονίζονται σε ένα σύστημα, αποθηκεύονται και μετά μπορούν να υποβληθούν σε επεξεργασία (47,49).

Το νευρικό σύστημα αποτελείται από τεράστια νευρωνικά δίκτυα. Η σηματοδότηση μέσα σε αυτά τα κυκλώματα επιτρέπει τη σκέψη, τη γλώσσα, το συναίσθημα, τη μάθηση, τη μνήμη και την αίσθηση. Τα νευρικά κύτταρα (NSCs) έχουν την ικανότητα να δημιουργούν νέες συνδέσεις που βοηθούν στην προσαρμογή και την ανταπόκριση σε τραυματισμούς. Τα NSC διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο στην ανάπτυξη και στην ικανότητα αντίδρασης στα ερεθίσματα στο περιβάλλον και στους τραυματισμούς (47,49).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1

Ανοσοποιητικό σύστημα

Το ανοσοποιητικό σύστημα εξέλιξε πολύπλοκους μηχανισμούς για τον έλεγχο της αυτοδραστικότητας και οι βλάβες σε έναν ή περισσότερους από αυτούς τους μηχανισμούς μπορεί να οδηγήσει σε κατάρρευση της ανοχής του (50) . Καθώς είναι γνωστό το ανοσοποιητικό σύστημα έχει εμπλοκή σε πολλαπλούς μηχανισμούς ελέγχου της αυτοδραστικότητας. Μεταξύ πληθώρας βλαβών , σχετιζόμενες με κάποια ασθένεια, οι κύρια εμφανιζόμενες επηρεάζουν την περιφερειακή ανοσία ως επί το πλείστον. Το αρχικό ερέθισμα που πυροδοτεί τόσο τις συστηματικές, όσο και τις στοχευμένες σε όργανα αυτοάνοσες διαταραχές , πιθανότατα περιλαμβάνει την αναγνώριση αντιγόνων – ουσιών του οργανισμού ή ξένων ουσιών (οξέων , πρωτεϊνών, κυττάρων) ειδικά νουκλεϊκών οξέων, από εγγενείς αισθητήρες. Αυτή η αναγνώριση με τη σειρά της , πυροδοτεί φλεγμονώδεις αποκρίσεις και εμπλοκή αυτοδραστικών T και B λεμφοκυττάρων που ήταν αδρανοποιημένα (50).

4.2

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος προέρχονται από το μυελό των οστών. Έπειτα μεταναστεύουν ώστε να προφυλάξουν τους περιφερειακούς ιστούς , κυκλοφορούν στο αίμα και σε ένα εξειδικευμένο σύστημα αγγείων που ονομάζεται λεμφικό σύστημα(51,52).

Όλα τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος, συμπεριλαμβανομένων των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μεταφέρουν οξυγόνο, τα αιμοπετάλια που πυροδοτούν την πήξη του αίματος σε κατεστραμμένους ιστούς και τα λευκά αιμοσφαίρια του ανοσοποιητικού συστήματος , προέρχονται τελικά από τα ίδια προγονικά ή πρόδρομα κύτταρα - τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα στο μυελό των οστών(51,52).

Τα μακροφάγα είναι ένας από τους τρεις τύπους φαγοκυττάρων στο ανοσοποιητικό σύστημα και έχουν σημαντικό ρόλο στην έμφυτη ανοσία. Τα δενδριτικά κύτταρα εξειδικεύονται για την πρόσληψη αντιγόνου και την εμφάνισή του για αναγνώριση από λεμφοκύτταρα . Κατά την αντιμετώπιση ενός παθογόνου, γρήγορα ωριμάζουν και μεταναστεύουν στους λεμφαδένες (51,52).

Τα ιστιοκύτταρα , κυρίως βρίσκονται κοντά σε μικρά αιμοφόρα αγγεία και, όταν ενεργοποιούνται, απελευθερώνουν ουσίες που επηρεάζουν την αγγειακή διαπερατότητα. Αν και είναι καλύτερα γνωστοί για το ρόλο τους στην ενορχήστρωση αλλεργικών αποκρίσεων, πιστεύεται ότι παίζουν ρόλο στην προστασία των επιφανειών του βλεννογόνου από τα παθογόνα (50,51).

Τα κοκκιοκύτταρα ονομάζονται έτσι επειδή έχουν πυκνά χρώματα κόκκων στο κυτταρόπλασμα τους. Υπάρχουν τρεις τύποι κοκκιοκυττάρων, τα οποία είναι σχετικά βραχύβια και παράγονται σε αυξημένο αριθμό κατά τη διάρκεια των ανοσολογικών αποκρίσεων, όταν αφήνουν το αίμα να μεταναστεύσει σε περιοχές μόλυνσης ή φλεγμονής (49,50,51,52).

Τα ουδετερόφιλα , το τρίτο φαγοκυτταρικό κύτταρο του ανοσοποιητικού , είναι το πολυπληθέστερο και σημαντικότερο κυτταρικό συστατικό της έμφυτης ανοσολογικής αντίδρασης : οι κληρονομικές ανεπάρκειες στη λειτουργία των ουδετερόφιλων οδηγούν σε συντριπτική βακτηριακή λοίμωξη, η οποία είναι μοιραία αν δεν θεραπευθεί (49,50,51).

Τα ηωσινόφιλα πιστεύεται ότι είναι σημαντικά κυρίως στην άμυνα κατά των παρασιτικών λοιμώξεων, επειδή ο αριθμός τους αυξάνεται κατά τη διάρκεια μιας παρασιτικής μόλυνσης.

Η λειτουργία των βασεόφιλων είναι πιθανώς παρόμοια και συμπληρωματική με εκείνη των ηωσινοφίλων και των ιστιοκυττάρων.

Το ανοσοποιητικό σύστημα περιλαμβάνει:

1. Μυελός των οστών: Το σημείο όπου τα περισσότερα ανοσοποιητικά κύτταρα παράγονται ως ανώριμα κύτταρα ή βλαστοκύτταρα.
2. Βλαστικά κύτταρα: Διαφοροποιούνται και να ωριμάζουν στα διαφορετικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.
3. Θύμος αδένας: Βρίσκεται στο θώρακα και περιλαμβάνει ανώριμα λεμφοκύτταρα που ωριμάζουν σε T-λεμφοκύτταρα.
4. B-Cells: Δημιουργούνται στο μυελό των οστών και παράγουν τις ανοσοφαιρίνες (αντισώματα).
5. Κυττοτοξικά T-cells: Ωριμάζουν στο θύμο αδένα και έχουν ως στόχο το θάνατο των μολυσμένων κυττάρων.
6. Βοηθητικά T-cells: Βοηθούν τα άλλα T και B κύτταρα να εκτελούν τις λειτουργίες τους.
7. Πλασματοκύτταρα: Παράγονται από τα B-κύτταρα και δημιουργούν ανοσοσφαιρίνες.
8. Ανοσοφαιρίνες: Εξειδικευμένες πρωτεΐνες (αντισώματα) που ταιριάζουν με ξένα αντισώματα και έχουν μεγάλη ποικιλία ώστε να ταιριάζουν σε όλους τους μικροοργανισμούς.
9. (Polymorphonuclear PMN Cell): Βασεόφιλα, Εωσινόφιλα, Ουδετερόφιλα .
10. Μονοκύτταρα: Φαγοκύτταρα που εξελίσσονται σε μακροφάγα όταν μεταναστεύουν σε ιστούς.
11. Ερυθρά αιμοσφαίρια: Ερυθρά κύτταρα αίματος που μεταφέρουν οξυγόνο.
12. Αιμοπετάλια: Βοηθούν στην πήξη αίματος.
13. Δενδριτικά κύτταρα: Παρουσιάζουν αντιγόνα στο ανοσοποιητικό σύστημα (49,50,51,52).

4.3.

Ωρίμανση λεμφοκυττάρων

Τα λεμφοειδή όργανα είναι οργανωμένοι ιστοί που περιέχουν μεγάλο αριθμό λεμφοκυττάρων σε ένα πλαίσιο μη λεμφοειδών κυττάρων. Σε αυτά τα όργανα, οι αλληλεπιδράσεις των λεμφοκυττάρων με τα μη λεμφοειδή κύτταρα είναι σημαντικά είτε για την ανάπτυξη λεμφοκυττάρων, για την έναρξη προσαρμοστικών ανοσολογικών αποκρίσεων, είτε για τη διατήρηση λεμφοκυττάρων. Τα λεμφοειδή όργανα μπορούν να διαιρεθούν ευρέως σε κεντρικά ή πρωτογενή λεμφοειδή όργανα, όπου παράγονται λεμφοκύτταρα και περιφερειακά ή δευτερογενή λεμφοειδή όργανα, όπου αρχίζουν οι προσαρμοστικές ανοσοαποκρίσεις και διατηρούνται τα λεμφοκύτταρα (52,53) .

Η κατανομή των λεμφοειδών ιστών στο σώμα. Τα λεμφοκύτταρα προκύπτουν από βλαστικά κύτταρα στο μυελό των οστών και διαφοροποιούνται στα κεντρικά λεμφοειδή όργανα (κίτρινα), τα B κύτταρα στο μυελό των οστών και τα T κύτταρα στον θύμο αδένα. Μεταναστεύουν από αυτούς τους ιστούς και μεταφέρονται (52,53).

Τόσο τα B όσο και τα T λεμφοκύτταρα προέρχονται από τον μυελό των οστών, αλλά μόνο τα B λεμφοκύτταρα ωριμάζουν εκεί. Τα T λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν στον θύμο αδένα για να υποστούν την ωρίμασή τους. Έτσι, τα λεμφοκύτταρα B είναι λεγόμενα επειδή προέρχονται από μυελό των οστών και T λεμφοκύτταρα επειδή

προέρχονται από θύμο αδένες. Μόλις ολοκληρωθεί η ωρίμανσή τους, και οι δύο τύποι λεμφοκυττάρων εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος, από τον οποίο μεταναστεύουν στα περιφερειακά λεμφοειδή όργανα (52,53).

4.4

HLA - MCH

Στην επιφάνεια των Β-κυττάρων κάνουν σύνδεση τα αντιγόνα , καθώς επίσης και σε υποδοχείς κυττάρων Τ – TCR.

Οι γενετικοί τύποι που συμμετέχουν στην καταστροφή ουσιών ξένων για τον οργανισμό ονομάζονται Μείζων Σύστημα Ιστοσυμβατότητας (MCH). Επικρατεί ο όρος HLA (human leucocyte antigen) , Ανθρώπινο Λευκοκυτταρικό Αντιγόνο [60].

4.5.

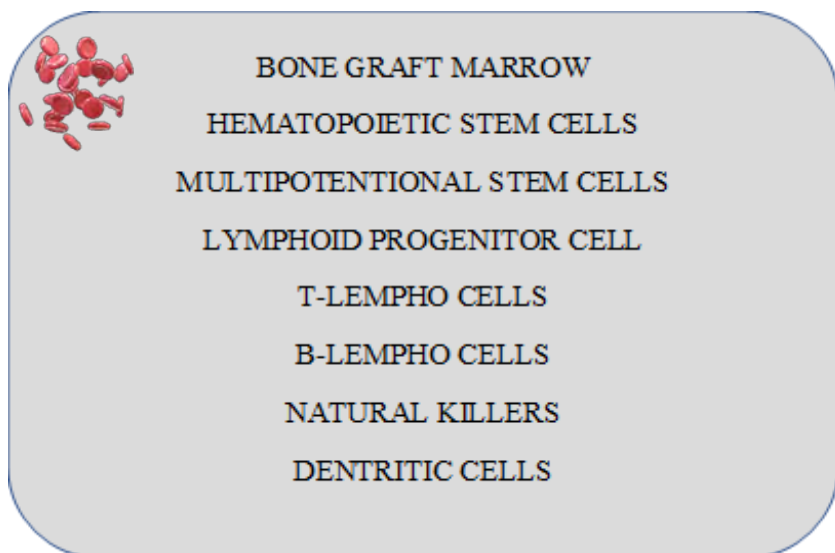
Τα περιφερειακά λεμφοειδή όργανα

Τα περιφερειακά λεμφοειδή όργανα εξειδικεύονται στο να παγιδεύουν αντιγόνο, να επιτρέπουν την έναρξη προσαρμοστικών ανοσολογικών αποκρίσεων και να παρέχουν σήματα που διατηρούν τα επανακυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα

Τα παθογόνα μπορούν να εισέλθουν στο σώμα με πολλές οδούς και να δημιουργήσουν μια μόλυνση οπουδήποτε, αλλά τα αντιγόνα και τα λεμφοκύτταρα θα συναντηθούν τελικά μεταξύ τους στα περιφερειακά λεμφοειδή όργανα-τους λεμφαδένες, τον σπλήνα και τους λεμφοειδείς ιστούς του βλεννογόνου . Τα λεμφοκύτταρα επανακυκλοφορούν συνεχώς μέσω αυτών των ιστών, στα οποία μεταφέρεται αντιγόνο και από περιοχές μόλυνσης, κυρίως εντός μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων. Στα λεμφοειδή όργανα, τα εξειδικευμένα κύτταρα όπως τα ώριμα δενδριτικά κύτταρα εμφανίζουν το αντιγόνο στα λεμφοκύτταρα (52,53).

Οι λεμφαδένες είναι πολύ οργανωμένες λεμφοειδείς δομές που βρίσκονται στα σημεία σύγκλισης των αγγείων του λεμφικού συστήματος , ένα εκτεταμένο σύστημα αγγείων που συλλέγει εξωκυτταρικό υγρό από τους ιστούς και το επιστρέφει στο αίμα (53). Αυτό το εξωκυτταρικό υγρό παράγεται συνεχώς με διήθηση από το αίμα και λέγεται λέμφωμα. Τα αγγεία είναι λεμφικά αγγεία ή λεμφατικά . Συγγενικά λεμφικά αγγεία αποστραγγίζουν το υγρό από τους ιστούς και φέρουν επίσης κύτταρα που φέρουν αντιγόνο και αντιγόνα από τους μολυσμένους ιστούς στους λεμφαδένες όπου παγιδεύονται (53). Στους λεμφαδένες, τα Β λεμφοκύτταρα εντοπίζονται σε ωοθυλάκια , με τα Τ κύτταρα να κατανέμονται σε περιβάλλοντα σημεία, που επίσης αναφέρονται ως ζώνες Τ-κυττάρων(53). Τα Β και Τ λεμφοκύτταρα διαχωρίζονται κατά παρόμοιο τρόπο στους άλλους περιφερικούς λεμφοειδείς ιστούς.

Επειδή εμπλέκονται στην εκκίνηση προσαρμοστικών ανοσοαποκρίσεων, οι περιφερειακοί λεμφοειδείς ιστοί δεν είναι στατικές δομές αλλά ποικίλλουν αρκετά δραματικά ανάλογα με το εάν υπάρχει ή όχι μόλυνση. Οι διάχυτοι λεμφοειδείς ιστοί του βλεννογόνου μπορεί να εμφανιστούν ως ανταπόκριση στη μόλυνση και στη συνέχεια να εξαφανιστούν, ενώ η αρχιτεκτονική των οργανωμένων ιστών αλλάζει κατά έναν πιο καθορισμένο τρόπο κατά τη διάρκεια της μόλυνσης. Για παράδειγμα, τα θυλάκια των κυττάρων Β των λεμφαδένων επεκτείνονται καθώς τα λεμφοκύτταρα Β πολλαπλασιάζονται για να σχηματίσουν βλαστικά κέντρα και ολόκληρος ο λεμφαδένας διευρύνεται, ένα φαινόμενο που είναι γνωστό ως πρησμένοι αδένες (50,51,52,53).



Εικόνα 1 Κύτταρα ανοσοποιητικού συστήματος

4.6

Έναρξη αυτοανοσίας.

Οι αυτοάνοσες ασθένειες αποτελούν σημαντικό πρόβλημα εξαιτίας της χρονιότητάς τους, εξαιτίας της επίδρασης τους στην υγεία και την ποιότητα των ατόμων σε ποικίλες φάσεις της ζωής τους και βέβαια ακολουθούνται και από ένα κόστος της υγειονομικής περίθαλψης. Οι υπάρχουσες θεραπείες, όπως οι ανταγωνιστές των κυτοκινών, είναι πολλά υποσχόμενες στη θεραπεία αρκετών από αυτές. Οι ανταγωνιστές του TNF-α άλλαξαν την πορεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και άλλοι ανταγωνιστές κυτοκίνης παρουσίασαν αξιοσημείωτη αποτελεσματικότητα και σε διάφορες άλλες παθήσεις (53). Ωστόσο, στην πλειονότητα των θεραπειών στόχος είναι η τελική φάση της φλεγμονής και δεν αντιμετωπίζουν τα θεμελιώδη προβλήματα που είναι υπεύθυνα για το πώς γίνεται η έναρξη και έπειτα η εξέλιξη της αυτοάνοσης διαδικασίας. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτό απαιτεί συνεχιζόμενη και μερικές φορές δια βίου θεραπεία (53). Η αντιμετώπιση αυτών των ασθενειών που στοχεύει στην πηγή του προβλήματος, απαιτεί να κατανοήσουμε τον τρόπο εμφάνισης των ανώμαλων ανοσολογικών αντιδράσεων, τον τρόπο με τον οποίο διατηρούνται και τους εγγενείς μηχανισμούς, που χρησιμοποιούνται για την καταστολή αυτών των αποκρίσεων σε άτομα υγιή (53). Οι αυτοάνοσες ασθένειες ποικίλλουν όσον αφορά τα όργανα που επηρεάζουν και τις κλινικές τους εκδηλώσεις, με μερικές να στοχεύουν σε συγκεκριμένους ιστούς και άλλες να είναι συστηματικές. Όλα τα στάδια μιας αυτοάνοσης διεργασίας πιστεύεται ότι σχετίζονται με αποτυχία των ρυθμιστικών μηχανισμών και μη ικανότητα αποκατάστασης της ισορροπίας και των ρυθμιστικών αποκρίσεων. Η μακροχρόνια ανάλυση της νόσου είναι ένας στόχος των νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων (53).

Επειδή η πλειονότητα των ασθενών με αυτοάνοση πάθηση αναπτύσσουν συμπτώματα εμφανή μετά την έναρξη των ανώμαλων ανοσολογικών αντιδράσεων, υπάρχει δυσκολία στο να εντοπιστούν οι παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για την έναρξη της νόσου. Αν και τα μοντέλα ζώων μας δίνουν πληροφορίες, υπάρχουν στην πραγματικότητα λίγα μοντέλα αυθόρμητης αυτοανοσίας που μιμούνται αξιόπιστα την ανθρώπινη διαταραχή. Ωστόσο, μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει υπάρχοντα μοντέλα, καθώς και γενετικές ή άλλου τύπου αναλύσεις, αρχίζουν να αποκαλύπτουν μερικές από τις ανωμαλίες που ευθύνονται για τα αρχικά στάδια της αυτοάνοσης αντίδρασης. Οι αυτοάνοσες ασθένειες, πιστεύεται ότι προκύπτουν ύστερα από συγκερασμό παραγόντων γενετικών και περιβαλλοντικών. Μια υπόθεση, είναι πως οι πολυμορφισμοί σε κάποια γονίδια καταλήγουν σε ελαττωματική ρύθμιση ή σε μειωμένο όριο ενεργοποίησης λεμφοκυττάρων και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες με τη σειρά τους ενεργοποιούν ή αυξάνουν την ενεργοποίηση της αυτοδραστικότητας των λεμφοκυττάρων, τα οποία ξεφεύγουν από τον έλεγχο και είναι έτοιμα να

δράσουν έναντι κυττάρων του ιδίου-εαυτού τους. Μερικοί από αυτούς τους γενετικούς παράγοντες και τις περιβαλλοντικές επιρροές αρχίζουν να εντοπίζονται (53).

4.7

Η Γενετική ευαισθησία .

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που αναδεικνύουν το ρόλο του γονιδιώματος σε ποικίλους γενετικούς πολυμορφισμούς , οι οποίοι σχετίζονται με αυτοάνοσες παθήσεις και δείχνουν, όσον αφορά το γονιδίωμα , το ρόλο του σε αρκετούς γενετικούς πολυμορφισμούς (3, 4). Οι περισσότεροι από τους πολυμορφισμούς εντοπίζονται σε περιοχές γονιδίων που πιστεύεται ότι παίζουν ρόλο σε ανοσοαποκρίσεις. Η συμβολή κάθε γονιδίου σε μια συγκεκριμένη ασθένεια, είναι μικρή και εικάζεται πως πολλοί πολυμορφισμοί συμβάλλουν στην ανάπτυξη ασθενειών σε μεμονωμένους ασθενείς. Ωστόσο, αποδείχθηκε δύσκολο να καθοριστεί ο ρόλος των περισσότερων πολυμορφισμών στην διάσπαση της ανοχής στα αυτοαντιγόνα και στην αυτοανοσία (54,55,56).

Περιβαλλοντικοί παράγοντες ενεργοποίησης αυτοανοσίας.

Οι λοιμώξεις εικάζεται ότι προκαλούν αυτοάνοσες αντιδράσεις (57). Έχουν προταθεί πολλαπλές θεωρίες που προσπαθούν να εξηγήσουν αυτή η συσχέτιση, συμπεριλαμβανομένου και της εξάπλωσης επιτόπου και της αντιγονικής συμπληρωματικότητας , αλλά και της υπερβολικής ενεργοποίησης ή διαταραχής της ανοσοαπόκρισης .

Ελαττωματική ρύθμιση .

Εάν η αποτυχία αυτοανοσοανοχής είναι η κυριότερη ανωμαλία στις αυτοάνοσες ασθένειες, τότε ποιοι μηχανισμοί ανοχής αποτυγχάνουν σε συγκεκριμένες παθήσεις και για ποιο λόγο ; Σε ασθενείς με ΣΕΛ, έχουν προταθεί ελαττώματα της διαγραφής των ανώριμων Β κυττάρων στον μυελό των οστών, βλάβες στην επεξεργασία των υποδοχέων και στον έλεγχο των ώριμων Β κυττάρων στους ιστούς. Στις εξαρτώμενες από Τ κύτταρα φλεγμονώδεις αυτοάνοσες ασθένειες, υπάρχει πιθανότητα ανισορροπίας μεταξύ Τ κυττάρων και λειτουργικών κυττάρων Treg. Σε μοντέλα ποντικών με αυτοανοσία, υποστηρίζεται η παθογόνος σημασία μιας τέτοιας ανισορροπίας . Φαίνεται επίσης πιθανό ότι οι μειώσεις στον αριθμό των λειτουργικών Tregs ή η αντίσταση των δραστικών κυττάρων Τ στη ρύθμιση , διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην έναρξη της ανθρώπινης αυτοάνοσης πάθησης.

Ωστόσο, τα δεδομένα από ασθενείς με διαφορετικές αυτοάνοσες νόσους , τείνουν να είναι μεταβλητά και συχνά μη συνεπή. Αυτό μάλλον οφείλεται στο γεγονός ότι για τις περισσότερες αυτοάνοσες ασθένειες, τα Treg κύτταρα λειτουργούν στον ιστό που στοχεύει η αυτοάνοση διαδικασία (όχι στο αίμα) και οι υπάρχουσες μελέτες είναι δύσκολο να εφαρμοστούν . Εκτός από την κατάρρευση της ρύθμισης στην οποία βασίζεται η έναρξη της αυτοανοσίας , έχουν προταθεί και άλλες θεωρίες. Υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις ότι οι αντιδράσεις αυτοανοσίας , σχετίζονται με ανωμαλίες στους τύπους αυτοαντιγόνων του ανοσοποιητικού συστήματος. Είναι, ωστόσο, άγνωστο αν τέτοια τροποποιημένα αυτο-αντιγόνα οδηγούν στην αυτοανοσία . Η συμβολή των υπερβολικών ή ανώμαλων εγγενών ανοσοαποκρίσεων στις ανθρώπινες αυτοάνοσες ασθένειες παραμένει να καθοριστεί. Παρά την έλλειψη κατανόησης της όσον αφορά την έναρξη της αυτοανοσίας στους ανθρώπους, τα μοντέλα που προσπαθούν να ανακεφαλιώσουν αυτή τη διαδικασία με τον ανθρώπινο ιστό in vivo, επιδιώκονται ενεργά.

5.1

Ιδιότητες ελαιϊκής υδροξυτυροσόλης (HT):

Η ελαιϊκή υδροξυτυροσόλη ένα παράγωγο της υδροξυτυροσόλης (HT) με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, σε παραπροϊόντα ελαιόλαδου μείωσε την παραγωγή νιτρικού οξειδίου και της προσταγλανδίνης e2. Το ανασταλτικό αποτέλεσμα παρατηρήθηκε επίσης σε επίπεδο μεταγραφής. Η ελαιϊκή υδροξυτυροσόλη ταυτοποιήθηκε για πρώτη φορά σε παραπροϊόντα ελαιόλαδου. Το ελαιϊκό υδροξυτυροσόλη είναι μια σημαντική μορφή στην οποία λαμβάνει χώρα η υδροξυτυροσόλη. Αυτό μπορεί να υποδηλώνει ότι, παρά τις πρόδρομες ουσίες HtyOle, δηλαδή το ελαιϊκό οξύ και το Hty, που υπάρχουν στους καρπούς της ελιάς, το Hty-Ole σχηματίζεται όταν οι ελιές βρίσκονται στο ελαιοτριβείο μέσω της ενεργοποίησης μιας κατάλληλης εστεράσης. Σημαντικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των ποικιλιών, του σταδίου ωριμάνσεως, της γεωγραφικής προέλευσης και των διαδικασιών παραγωγής, πιθανώς παίζουν ρόλο στο σχηματισμό του Hty-Ole. Ο μηχανισμός σχηματισμού του Hty-Ole και, ειδικότερα, πώς και πότε σχηματίζεται αυτή η ένωση παραμένει ασαφής.

Ερευνητές *in vitro* καθόρισαν πρώτα το προφίλ τοξικότητας του καθαρού HT *in vitro* με προσομοίωση φυσιολογικών επιπέδων ελαιόλαδου πλούσιου σε φαινόλη που υπάρχει στο ανθρώπινο πλάσμα μετά την κατανάλωσή του και διαπίστωσαν ότι η καθαρή πολυφαινόλη HT δεν είχε τοξικές επιδράσεις στο ανθρώπινο κύτταρο. Η ελαιϊκή υδροξυτυροσόλη έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και μπορεί να θεωρηθεί ως ενισχυτικό της γονικής υδροξυτυροσόλης. Επιπλέον, το Hty-Ole εμφανίζεται σε παραπροϊόντα ελαιόλαδου, ενώ δεν ανιχνεύεται σε άθικτες ελιές. Λαμβανόμενα μαζί, αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι το Hty-Ole αντιπροσωπεύει μια σημαντική μορφή στην οποία λαμβάνει χώρα υδροξυτυροσόλη. Η έρευνα αυτή πραγματοποιήθηκε *in vitro* [11],[12].

Σε *in vivo* μελέτη παρατηρήθηκε μέσω της διατροφικής κατάστασης και της συχνότητας κατανάλωσης δυνητικά φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών τροφών από ασθενείς με φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου. Η διατροφική κατάσταση των ασθενών αξιολογήθηκε και ο κάθε ασθενής ταξινομήθηκε σύμφωνα με τις συνήθειες ζωής και την φλεγμονώδη και αντιφλεγμονώδη κατανάλωση τροφίμων σε καθορισμένη περίοδο. Το ελαιόλαδο ήταν ένα από τα πλέον καταναλισκόμενα αντιφλεγμονώδη τρόφιμα από τους ερωτηθέντες και η χρήση του θεωρήθηκε θετική. Τα ακόρεστα λίπη αυξάνουν τα επίπεδα Streptococci, Lactobacillus, Bifidobacterium και Akkermansia muciniphila, τα οποία αναστέλλουν τα μόρια Toll - like Receptor (TLR) που ευθύνονται για την αναγνώριση των μικροβιακών δομών και την παραγωγή σήματος, με αποτέλεσμα την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών.[13]

Φλεγμονώδεις νόσοι (IBD), π.χ. ελκώδης κολίτιδα και νόσο του Crohn, είναι χρόνιες υποτροπιάζουσες διαταραχές άγνωστης αιτιολογίας που επηρεάζουν την εντερική οδό, που προκύπτουν από μη ρυθμισμένη αλληλεπίδραση μεταξύ της γενετικής ξενιστή, του ανοσοποιητικού συστήματος και του μικροβίου του εντέρου. Ένας αριθμός παραγόντων φαίνεται να είναι υπεύθυνος για την τοπική φλεγμονή αλλά και για τη συστηματική φλεγμονή που εμπλέκεται στην προέλευση και εξέλιξη της IBD. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ. IL6, IL-8, IL-1, IL-17, TNF-, IL-12 οικογένεια) και αυξημένη τοπική διήθηση των εγγενών και προσαρμοστικών ανοσοκυττάρων που οδηγούν σε ακατάλληλη ανοσοαπόκριση. Η στοχοθέτηση συγκεκριμένων οδών φλεγμονώδους κυτοκίνης αντιπροσωπεύει μια πολλά υποσχόμενη και συνεχή προσέγγιση, παρόλο που πρέπει να ληφθούν υπόψη

διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και σύντομη κλινική ύφεση και υποτροπή της νόσου. Οι διατροφικές πολυφαινόλες φαίνεται να τροποποιούν θετικά την τοπική και συστηματική φλεγμονή στο IBD, καθώς και το οξειδωτικό στρες, ρυθμίζοντας τις μεταγραφικές οδούς σηματοδότησης, όπως τα NF- κ B, JAK-STATs, MAPK-ERK και Nrf2 τα φρούτα, τα λαχανικά και το EVOO φαίνεται ότι έχουν προστατευτικό και θεραπευτικό αποτέλεσμα στη διαχείριση της IBD.

Στην πραγματικότητα, το ελαιόλαδο έχει σε περιεκτικότητα περισσότερο ελαϊκό οξύ και μικρότερα σε ποσότητα λινολενικά οξέα (δηλαδή περισσότερο μονοακόρεστα από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα) από άλλα φυτικά έλαια, ενώ είναι απαλλαγμένο από trans λιπαρά οξέα. Τα ειδικά θρεπτικά συστατικά του ελαιόλαδου συνδέονται με παρατηρούμενα οφέλη στην υγεία μετά την τακτική κατανάλωσή του. Ειδικά, αρκετές επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι υψηλότερη αναλογία μονοακόρεστων λιπαρών οξέων στη διατροφή μπορεί να συνδεθεί με μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (CVD).

5.2

Φλαβονοειδείς πολυφαινόλες ως φυσικά αντιοξειδωτικά:

Οι πολυφαινόλες που περιέχονται στα φύλλα ελιάς έχουν διαδραματίσει σημαντικό ρόλο για το σκοπό αυτό, επειδή έχουν αποδείξει ότι είναι υπεύθυνοι για τα αντί-καρκινογόνα, αντιφλεγμονώδη και αντιμικροβιακά χαρακτηριστικά τους.[38,43]

Οι φλαβονοειδείς πολυφαινόλες στο ελαιόλαδο είναι φυσικά αντιοξειδωτικά που συμβάλλουν σε πικρή γεύση, στυπτικότητα και αντοχή στην οξείδωση. Το αντιοξειδωτικό περιεχόμενο του ελαιόλαδου εμφανώς εμφανίζει καθοριστικό ρόλο στις περισσότερες από τις βιολογικές του δραστηριότητες. Για παράδειγμα, το σκουαλένιο, το ελαϊκό οξύ και τα τερπενοειδή έχουν αντικαρκινικές δράσεις. Επιπλέον, η υδροξυτυροσόλη, η τυροσόλη και η ελεοευρωπαΐνη παρουσιάζουν αντί-μικροβιακές λειτουργίες έναντι αρκετών στελεχών βακτηρίων που εμπλέκονται σε εντερικές και αναπνευστικές λοιμώξεις. Ως εκ τούτου, υπάρχουν αληθοφανείς παθοφυσιολογικές οδοί μεταξύ του αντιοξειδωτικού περιεχομένου του ελαιόλαδου και των οφελών του για την υγεία.[14].

Η Μεσογειακή διατροφή έχει μελετηθεί πάρα πολλές φορές για τα οφέλη της όσον αφορά την πρόληψη διάφορων παθήσεων. Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης αποκάλυψαν τη φυσική εμφάνιση πληθυσμών με αξιοσημείωτα ποσοστά μακροζωίας και πολύ χαμηλά ποσοστά αγγειακών παθήσεων. Αυτά τα παραδείγματα φυσικής προστασίας κατά του πρόωγου θανάτου, της στεφανιαίας νόσου και του εγκεφαλικού εμφράγματος έχουν αγνοηθεί σε μεγάλο βαθμό στην ευρέως διαδεδομένη επιστημονική έρευνα. Λαμβάνοντας υπόψη την σχεδόν ολική αποτυχία των φαρμάκων του Alzheimer που επηρεάζουν την β-αμυλοειδής (A β) και την πρωτεΐνη tau (τ P) και τη σημασία των αγγειακών παραγόντων στην παθογένεση των νευροεκφυλιστικών ασθενειών, είναι σημαντική η έγκαιρη ανασκόπηση των φυσιολογικά προστατευτικών αγγειακών παραγόντων στο LOAD[15-19,21].

Κατά τη διάρκεια των ετών μέσω ερευνών η χαμηλότερη θνησιμότητα, καρκίνου και θανάτου από στεφανιαία νόσο βρέθηκαν στην Κρήτη και την Ιαπωνία. Συγκεκριμένα τα ποσοστά θνησιμότητας 25 ετών για τη στεφανιαία νόσο

στην Κρήτη ήταν σε ποσοστό 25%. Η κρητική διατροφή είχε το ισχυρότερο προστατευτικό αποτέλεσμα μετά από 40 χρόνια παρακολούθησης (1960-2000), αυτή η ομάδα από την Κρήτη διατηρούσε τα χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας όλων των αιτιών και στεφανιαίας καρδιακής νόσου. Αυτές οι παρατηρήσεις βασισμένες στον πληθυσμό συνέδεσαν τη μεσογειακή-κρητική δίαιτα με την προστασία από τη στεφανιαία νόσο και κάποια είδη καρκίνου [15-19,21].

Διεθνείς μελέτες ανέφεραν σταθερά μια άμεση συσχέτιση μεταξύ προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή και αυξημένης μακροβιότητας μαζί με πιο χαμηλή συχνότητα αθηροσκληρώσεως και καρδιαγγειακών παθήσεων. Αυτά τα οφέλη έχουν αποδοθεί εν μέρει στη διατροφική χρήση του ΕΥΟΟ μαζί με την κατανάλωση και άλλων θρεπτικών ουσιών όπως οι πολυφαινόλες που απαντώνται σε σουσάμι, λιναρόσπορο και καρύδια [15-19,21].

Τα τελευταία χρόνια, η αποκατάσταση της σωστής ανοσοποιητικής ομοιόστασης με τη στόχευση συγκεκριμένων κυτοκινών και των προς τα κάτω μορίων σηματοδότησης τους έχει κερδίσει την προσοχή ως θεραπευτική προσέγγιση στη διαχείριση αυτών των φλεγμονωδών διαταραχών. Ωστόσο, η απουσία οφέλους και η παρουσία ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν σε μερικούς ασθενείς, καθώς και η απουσία πληροφοριών σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις δείχνουν ότι οι ανασταλτικές στρατηγικές χρειάζονται περαιτέρω αξιολόγηση και ότι νέες μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις.

Για την εκτίμηση της φλεγμονής χρησιμοποιήθηκαν οι δείκτες CRP, IL-6 και TNF- α . Η CRP είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης που συντίθεται από το ήπαρ σε απόκριση της IL-6 που απελευθερώνεται από μακροφάγα και Τ-κύτταρα. Τα επίπεδα CRP ανεβαίνουν ως απάντηση στη φλεγμονή, επομένως μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτης της φλεγμονής. Η IL-6 και η TNF- α είναι δύο κυτοκίνες που εμπλέκονται στις φλεγμονώδεις διαδικασίες της ρύθμισης των Β-κυττάρων [27].

Με βάση τις δημοσιευμένες μελέτες διατροφικής παρέμβασης, υπάρχουν ευρήματα που αποδεικνύουν ότι οι πολυφαινόλες ελιάς, ανεξάρτητα από τα λιπίδια της ελιάς, μειώνουν τους παράγοντες κινδύνου για το Μεταβολικό Σύνδρομο, ιδίως μέσω της βελτίωσης των επιπέδων σακχάρου και της ΑΠ και μειώνοντας την οξειδωση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL). Υπάρχουν πιο περιορισμένα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η κατανάλωση πολυφαινολών ή συναφών προϊόντων μπορεί να μειώσει το σωματικό βάρος και το σπλαχνικό λίπος ή να παρεμποδίσει την αύξηση βάρους και παρόμοια υπάρχουν ορισμένα περιορισμένα στοιχεία που υποδηλώνουν βελτίωση των προφίλ των λιπιδίων. Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν τις παρατηρήσεις σε ανθρώπινους εθελοντές. Η κατανάλωση πολυφαινολών ελιάς στο πλαίσιο ενός υγιούς μοντέλου πρόσληψης τροφής μπορεί εν μέρει να εξηγήσει τον μειωμένο κίνδυνο μεταβολικής νόσου που συνδέεται με την προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή [24].

Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος:

Πάθηση αυτοάνοσης αιτιολογίας με ποικίλους παράγοντες πυροδότησης. Εμφανίζει χαρακτηριστικά σημάδια στο πρόσωπο και μπορεί να βλάψει όργανα όπως δέρμα, νεφροί, εγκέφαλο, αρθρώσεις και άλλα [25,61].

Τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα είναι κρίσιμοι τελεστές και ρυθμιστές της φλεγμονής και της έμφυτης ανοσοαπόκρισης, οι οποίοι εμφανίζονται αλλοιωμένοι σε διάφορες αυτοάνοσες ασθένειες όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος (SLE) [25,62]. Πρόσφατες μελέτες πρότειναν ότι το παρθένο ελαιόλαδο (VOO) και ιδιαίτερα οι ενώσεις φαινόλης του, έχουν δυνητικά προληπτικές επιδράσεις σε διάφορες ανοσο-φλεγμονώδεις ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του SLE. Εδώ αξιολογήσαμε τις επιδράσεις του VOO (και του ηλιελαίου) σε ενεργοποιημένους με λιποπολυσακχαρίτες (LPS) περιτοναϊκούς μακροφάγους από ένα μοντέλο SLE που προκαλείται από Pristane σε BALB / c ποντίκια, καθώς και εκείνα του κλάσματος φαινόλης (PF) από VOO πάνω στην ανοσο-φλεγμονώδη δραστηριότητα και την πλαστικότητα στα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα προερχόμενα από μονοκύτταρα από υγιείς εθελοντές[25,62]. Η απελευθέρωση νιτρωδών και φλεγμονωδών κυτοκινών ήταν χαμηλότερη σε περιτοναϊκά μακροφάγα που υπέστησαν αγωγή με LPS σε ποντικούς προκαλούμενη pristane-SLE, που τράφηκαν με τη διατροφή VOO σε σύγκριση με τη δίαιτα ηλιελαίου[25,62]. Οι PF από VOO μείωσε παρομοίως την έκκριση νιτρωδών και φλεγμονωδών κυτοκινών και έκφραση επαγόμενου μονοξειδίου του αζώτου, PPAR γ και υποδοχέα 4 τύπου T σε ανθρώπινα μονοκύτταρα που έχουν υποστεί κατεργασία με LPS[25,62]. Το PF από το VOO προφύλαξε επίσης την απορρύθμιση της κατανομής υποομάδων ανθρώπινων μονοκυττάρων από LPS και ανέστειλε τη γενετική υπογραφή των μακροφάγων M1 ενώ ευνοούσε τον φαινότυπο των μακροφάγων M2 κατά την κανονική πώλωση ανθρώπινων μακροφάγων[25,62].

Για πρώτη φορά, η μελέτη μας παρέχει αρκετές σειρές in vivo και in vitro αποδείξεων ότι το VOO και το PF από το VOO στοχεύουν και εξουδετερώνουν τις φλεγμονώδεις οδούς στη σειρά μονοκυττάρων-μακροφάγων ποντικών με SLE που προκαλείται από pristane σε υγιή άτομα, θεμέλιο για περαιτέρω ανάπτυξη και εφαρμογή στην προκλινική και κλινική χρήση του PF από το VOO σε ασθενείς με ΣΕΛ [25,62].

Σύμφωνα με μια μελέτη που μας περιγράφει η Aparicio-Soto, M., et al. 38 ασθενείς που διαγνώστηκαν με το SLE, συναντήθηκαν στη Μονάδα Συνδετικών Ιστών του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Virgen del Rocío» (Σεβίλλη, Ισπανία) [61]. Οι συμμετέχοντες ήταν κατά κύριο λόγο γυναίκες, γύρω στα 40 ετών και δεν ήταν άτομα όπου είχαν κλινική δραστηριότητα (SLEDAI) <4. Έγινε απομόνωση PBMC από 30 mL φλεβικού αίματος με τη χρήση φυγοκέντρησης πυκνότητας Ficoll [61]. Οι κυτταρικές καλλιέργειες διεγέρθηκαν με φυτοαιμοσυγκολλητίνη (PHA, 10 g / mL, με μια διαφορά στην ομάδα μη-διεγερμένων, όπου διαφορετικές συγκεντρώσεις PE προστέθηκαν στις κυτταρικές καλλιέργειες και έγινε επώαση για 24 ώρες [61]. Συγκεντρώθηκαν δεδομένα από αναλύσεις κυτοκίνης και έγινε χρήση κυττάρων, με σκοπό την περαιτέρω ανάλυση φαινοτύπου T-κυττάρων με βάση την κυτταρομετρία ροής και στύπωμα Western [61]. Η χρήση PE σε συγκεντρώσεις έως 25 $\mu\text{g} / \text{mL}$, φάνηκε πως δεν είχε τοξικές επιδράσεις στα T κύτταρα [61].

Οι τιμές εκφράστηκαν ως αριθμητικά μέσα \pm SEM. Σε πειράματα που αφορούσαν πυκνομετρία, τα αποτελέσματα τιμών αντιπροσώπευαν το λιγότερο 4 διαφορετικά πειράματα σε μέρες που δεν ήταν ίδιες [61]. Στα πειράματα

κυτταρομετρίας, τα στοιχεία δείχνουν μέσης έντασης φθορισμό, του οποίου ο υπολογισμός έγινε με τον πολλαπλασιασμό των CD4 + / CD69+ λεμφοκυττάρων με τη μέση ένταση φθορισμού των CD69 + λεμφοκυττάρων και το αποτέλεσμα ομαλοποιήθηκε με τα μη διεγερμένα κύτταρα CD4 + / CD69 + . Τιμές $p < 0,05$ καταγράφηκαν ως στατιστικά σημαντικές [61].

5.4 Αποτελέσματα για SLE

Αυτό που παρατηρήθηκε είναι πως οι πολυφαινόλες του εξαιρετικά παρθένου ελαιολάδου δεν προκάλεσαν απόπτωση των PBMC [61]. Τα κύτταρα διεγέρθηκαν με PHA και καλλιεργήθηκαν για 24 ώρες απουσία ή παρουσία PE. Η παρουσία του PE με την πάροδο 24 ωρών, δεν αύξησε τη συχνότητα των αποπτωτικών PBMC σε διεγερμένες ή μη διεγερμένες κυτταρικές καλλιέργειες σε υγιή άτομα και σε άτομα ασθενείς με SLE [61].

Τα ίδια θετικά ευρήματα βρέθηκαν για τον TNF- α και για τις δυο ομάδες, όπου υπήρξε πτώση έπειτα από χορήγηση πολυφαινολών [61]. Περαιτέρω, για την IL-10 που διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ΣΕΛ, βρέθηκε πως ενώ σε υγιείς ανθρώπους η IL-10 παρουσίασε μεν αύξηση έπειτα από χορήγηση PE, στην άλλη ομάδα δε καταγράφηκε πτώση της IL-10, ύστερα από λήψη PE [61].

Η ιντερλευκίνη 6 σε ασθενείς με SLE, έπειτα από μελέτη στις καλλιέργειες των κυττάρων με PE, επίσης εμφάνισε πτώση όσον αφορά την παραγωγή της [61].

Οι πολυφαινόλες επίσης, μείωσαν τις τιμές των T κυττάρων και σε μια δοκιμή 24 ωρών οι PE σε ποσότητα 5 and 10 g/mL, εμφάνισαν πτωτική πορεία στα CD69+ /CD4+ / T cells σε διεγερμένα κύτταρα μόνο [61].

5.5 Συμπεράσματα

Η PE από το EVOO, φάνηκε πως έχει θετική δράση στο ρόλο και ενεργοποίηση των κυτοκινών, αλλά και των T-κυττάρων. Συμπεραίνουμε πως οι πολυφαινόλες διαδραματίζουν θετικό ρόλο στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού, καθώς επίσης και στη διαδικασία της φλεγμονής [61].

5.6

Η δράση του ελαιολάδου στο ΣΔ Τύπου 1 και 2.

Η κατανάλωση ελαιόλαδου και ο Σ. Διαβήτης τύπου 1

Η προσθήκη εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου (EVOO) σε γεύμα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη εξασθενεί την μεταγευματική απόκριση γλυκόζης που παρατηρείται όταν το γεύμα καταναλώνεται με βούτυρο ή πολύ μικρές ποσότητες λίπους, όπως έχει δειχθεί προηγουμένως σε ελεγχόμενη μελέτη σε πραγματικές συνθήκες ζωής, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 στην αντλία ινσουλίνης.[40] Το πώς επηρεάζει η EVOO η μεταγευματική γλυκαιμία είναι άγνωστη.

Η προσθήκη EVOO σε γεύμα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη μειώνει τη γλυκόζη μετά το γεύμα και δείχνει ότι οι διαφορετικές αλλαγές στη γαστρική εκκένωση, αυξημένη έκκριση GLP-1, η μεταγευματική απόκριση τριγλυκεριδίων και η χαμηλότερη αναστολή της ελεύθερης λιπαρών οξέων συμβάλουν σε αυτό το αποτέλεσμα.

Η μελέτη μας δείχνει ότι η ποιότητα του λίπους που προστίθεται σε ένα γεύμα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη ρυθμίζει την μεταγευματική αύξηση των συγκεντρώσεων GLP-1 και σε άτομα με διαβήτη τύπου 1, συμβάλλοντας πιθανώς στη χαμηλότερη μεταγευματική απόκριση γλυκόζης αίματος που παρατηρείται μετά από κατανάλωση EVOO. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το GLP-1 αυξήθηκε στην πολύ πρόωμη φάση, μπορούμε να υποθέσουμε ότι αυτό οφειλόταν σε έμμεση διέγερση, πιθανώς μέσω μιας νευρο-ενδοκρινικής οδού. Ενώ σε υγιείς ανθρώπους και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 η μείωση της γλυκόζης στο αίμα από το ενδογενές ή εξωγενές GLP-1 σχετίζεται κυρίως με την διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης, αυτός ο μηχανισμός δράσης απίθανο έπαιξε ρόλο στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 μακράς διάρκειας.

Οι συνακόλουθες αυξήσεις του πλάσματος GLP-1 και του γαστρικού πιθανότητα ότι η EVOO καταδεικνύουν πως μπορεί να έχει μειώσει τη μεταγευματική γλυκαιμία επιβραδύνοντας την γαστρική εκκένωση μέσω της διέγερσης της έκκρισης GLP-1.[40-42]

Η κατανάλωση ελαιολάδου και ο Σ.Δ. τύπου 2

Η συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη που συμπεριλήφθηκε σε αυτή τη μελέτη ήταν αυτή των Schwingshackletal. [20]. Αυτή η μετα-ανάλυση περιλάμβανε δεδομένα από 187.068 άτομα, που συμμετείχαν σε 29 μελέτες. Διαπιστώθηκε ότι η ημερήσια αύξηση της κατανάλωσης ελαιόλαδου κατά 10 γραμμάρια συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 κατά 9% ενώ όταν η υψηλότερη κατηγορία ελαιόλαδου συγκρίθηκε με τη χαμηλότερη κατηγορία πρόσληψης, αποκαλύφθηκε ένας 16% μειωμένος κίνδυνος διαβήτη. Η άσκηση σε συνδυασμό με την κατανάλωση ΟΟ, μεμονωμένα ή ως μέρος μιας υγιεινής διατροφής, είναι πιθανό να προκαλέσει αμοιβαία δράση για τα αποτελέσματα της πρόληψης του T2D. [23]

Τα PE-πολυφαινολικό εκχύλισμα που λαμβάνονται από το EVOO δρουν ως ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες, μπορούν να μειώσουν την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων T σε κυτταρική καλλιέργεια και την αναστολή της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών[45].

Έχουν διενεργηθεί έρευνες που παρέχουν αποδείξεις για τα ευεργετικά αποτελέσματα του EVOO και των δευτερευόντων συστατικών του, εστιάζοντας στους μηχανισμούς τους στα αυτοάνοσα νοσήματα όπως η PA, ο ΣΕΛ, η Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου(IΦNE) και η Σκλήρυνση κατά Πλάκας (ΣΚΠ)[25].

Μελέτες σε ζωικά μοντέλα ανέφεραν ότι τα θρεπτικά συστατικά της ελιάς έχουν ανασταλτικές δραστηριότητες σε ενεργοποιημένα JNK και p38 MAPKs, υποδηλώνοντας ένα πιθανό ωφέλιμο ρόλο στην καρκινογένεση που σχετίζεται με φλεγμονή, καθώς και στην επαγόμενη από χημειοθεραπεία τοξικότητα. Όσον αφορά τα βιοδραστικά συστατικά, οι αναθεωρημένες πειραματικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η καταγραφική αλυσίδα σηματοδότησης MAPKs θα μπορούσε να στοχεύει τόσο από το ελαϊκό οξύ όσο και από άλλα δευτερεύοντα συστατικά των ελαιοπυρήνων[36-37].

6.1

Επίδραση T κυττάρων έναντι μυϊκών λευχαιμικών κυττάρων

Αφού επιβεβαιώνεται ότι η PE ήταν σε θέση να μειώσει την ενεργοποίηση T κυττάρων και την έκκριση προφλεγμονώδους κυτοκίνης, έπειτα την επίδραση των T κυττάρων που εκτέθηκαν σε PE επί της βιωσιμότητας του όγκου με κυτταρομετρία ροής. Παρουσία ,σε έρευνα, T -κυττάρων από ποντικούς η βιωσιμότητα των λευχαιμικών κυττάρων A20 και C1498 μειώθηκε σημαντικά.[47]

Έχουν διενεργηθεί έρευνες που παρέχουν αποδείξεις για τα ευεργετικά αποτελέσματα του EVOO και των δευτερευόντων συστατικών του, εστιάζοντας στους μηχανισμούς τους στα αυτοάνοσα νοσήματα όπως η PA, ο ΣΕΛ, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου(IΦNE) και η σκλήρυνση κατά πλάκας(ΣΚΠ).[25]

Μελέτες σε ζωικά μοντέλα ανέφεραν ότι τα θρεπτικά συστατικά της ελιάς έχουν ανασταλτικές δραστηριότητες σε ενεργοποιημένα JNK και p38 MAPKs, υποδηλώνοντας ένα πιθανό ωφέλιμο ρόλο στην καρκινογένεση που σχετίζεται με φλεγμονή, καθώς και στην επαγόμενη από χημειοθεραπεία τοξικότητα. Όσον αφορά τα βιοδραστικά συστατικά, οι αναθεωρημένες πειραματικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η καταγραφική αλυσίδα σηματοδότησης MAPKs θα μπορούσε να στοχεύει τόσο από το ελαϊκό οξύ όσο και από άλλα δευτερεύοντα συστατικά των ελαιοπυρήνων.[36-37]

6.2.

Υδροξυτυροσώλη και νευρικό σύστημα

Η ευρεία χρήση των προϊόντων ΗΤγρ παρατηρήθηκε πως έχει ποικίλες ευεργετικές αντιοξειδωτικές δράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό, αν και δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως οι μηχανισμοί [59]. Η ΗΤγρ μπορεί να μειώνει την κυκλοφορία ελευθέρων ριζών και μετάλλων [59]. Η αντιοξειδωτική ικανότητα της ΗΤγρ οφείλεται στην παρουσία τμήματος ο-διυδροξυφαινυλίου. Έχει τη δυνατότητα να διακόπτει την αλυσίδα με δωρεά ενός ατόμου υδρογόνου στις υπεροξυλικές ρίζες (ROO[•]) και έτσι η ROO[•] αντικαθίσταται με ρίζα ΗΤγγ[•], μη δραστηκή εξαιτίας της παρουσίας δεσμού υδρογόνου ενδομοριακά στην ρίζα φαινοξυλίου [59]. Επίσης, σύμφωνα με μια άλλη θεωρία η ΗΤγρ μπορεί να δράσει με αντιοξειδωτικό τρόπο στο οξειδωτικό στρες μέσω διαφόρων οδών, όπως η επαγωγή των ενζύμων φάσης II που λειτουργούν κατά της οξείδωσης, μέσω ενεργοποίησης πυρηνικού παράγοντα E2, που σχετίζεται με την ενεργοποίηση του παράγοντα 2 (Nrf2) σε ποικίλους ιστούς [59]. Επιπλέον, η ΗΤγρ αλληλεπιδρά με τα miRNA που περιλαμβάνουν άφθονες τάξεις γονιδιακών ρυθμιστικών μορίων και εικάζεται πως επηρεάζουν την παραγωγή πολλών γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες [59].

Οι δράσεις της ΗΤγρ μελετήθηκαν σε *in vitro* και *ex vivo* μελέτες και αρκετές χρησιμοποίησαν επαγόμενη νευροτοξικότητα με χημικό τρόπο. Η συσσώρευση υδροξυτυροσώλης στον εγκέφαλο και της θειϊκής ΗΤγρ, αναδεικνύουν μια νευροπροστατευτική δράση, λόγω του γεγονότος πως παρατηρείται μείωση του οξειδωτικού στρες στο νευρικό σύστημα [58,59]. Ακόμη, βρέθηκε πως ο συνδυασμός ΗΤγρ και ελαιϊκού οξέος έχει τη δυνατότητα να περιορίζει τη σύνθεση λιπαρών οξέων σε κύτταρα γλοιώματος C6 [59].

6.3

Μεταβολισμός υδροξυτυροσώλης

Πρώτα από τον Visioli et al. έγινε αναφορά για τη βιοδιαθεσιμότητα της υδροξυτυροσώλης, αλλά και την έκκριση της στον άνθρωπο. Παρατηρήθηκε μια πτωχή συγκέντρωση της υδροξυτυροσώλης και από ότι φάνηκε αυτό οφείλεται στις διεργασίες πέψης από τη γαστρεντερική οδό [59].

Επίσης παρατηρήθηκε και μια αξιοσημείωτη διαφορά ανάμεσα σε θήλυ και άρρεν, όπου σε άτομα γένους θηλυκού υπήρχε μια μεγαλύτερη συγκέντρωση προϊόντων ελαιολάδου, σε σχέση με τα αρσενικά άτομα. Οι Ole, ελαιοκαΐνη (ολεοκαΐνη) και η αγλυκονική ολεοκαΐνη, έπειτα από τη διαδικασία της υδρόλυσης δίνουν την υδροξυτυροσώλη [59].

Αυτό που εμποδίζει την υδροξυτυροσώλη, όσον αφορά τη διαλυτότητα της και την διόδο της στο εντερικό σύστημα, είναι ο πολικός της χαρακτήρας [59]. Η ΗΤγρ-Ac είναι το πιο συχνά μελετημένο λιπόφιλο παράγωγο της υδροξυτυροσώλης, που βρίσκεται και σε παρθένο OO σε μικρές συγκεντρώσεις, έχει τη δυνατότητα να διαπερνάει εύκολα τον εντερικό φραγμό [59]. Η ΗΤγρ απορροφάται στο έντερο και η αποτελεσματικότητα του μπορεί να κυμανθεί από 75% έως 100% [59]. Η απορρόφηση εξαρτάται από τη σύνθεση του τροφίμου που χορηγείται η ΗΤγρ.

Η σταθερότητα της ΗΤγρ είναι μεγαλύτερη όταν χορηγείται από το ελαιόλαδο, κυρίως το εξαιρετικά παρθένο OO, από ό, τι εάν γίνει ένωση με κάποιο υγρό ή προσθήκη σε κατώτερης κατηγορίας ελαιόλαδο [59]. Αφού γίνει η απορρόφηση της ΗΤγρ, ενεργεί ως αντιοξειδωτικό και ως προστατευτικό καρδιάς και αγγείων [59].

Η υδροξυτυροσώλη έχει τη δυνατότητα να διαπερνάει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να αλληλεπιδρά με ντοπαμινεργικά μονοπάτια και να τα προστατεύει [59]. Εκτός από την παρουσία του στον εγκέφαλο, βρίσκεται ευρέως σε ποικίλους ιστούς στο σώμα, όπως μυϊκό σύστημα, νεφροί, ήπαρ, όρχεις και αλλού, οπότε αυτό το γεγονός

είναι ένας από τους λόγους των ευεργετικών δράσεων του [59]. Αρχικά γίνεται ένας γρήγορος μεταβολισμός στο έντερο και έπειτα στο ήπαρ [59]. Στο μεταβολισμό φάσης-I ΗΤγρ, λαμβάνουν μέρος ένζυμα, όπως η μικροσωματική αλκοόλη και αφυδρογονάσες αλδεϋδης . ΗΗΤγρ βρίσκεται στον εγκέφαλο ως υποπροϊόν έπειτα από το μεταβολισμό της ντοπαμίνης και της τυραμίνης [59]. Στους αρουραίους ανιχνεύεται κυρίως η θειϊκή ΗΤγρ και στους ανθρώπους η θειϊκή ΗΤγρ και η 1-οξική-4-Ο-θειική ΗΤγρ ανευρίσκεται στο πλάσμα μετά την χρήση παραγώγων ΗΤγρ ή ΗΤγρ[59].

Η υδροξυτυροσόλη απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς. Στους ανθρώπους σε περίπου 6 ώρες αποβάλλεται από το σώμα, ενώ στους αρουραίους σε περίπου 4 ώρες [59] . Επίσης η χοληδόχος κύστη και το ήπαρ εμπλέκονται στην επαναπορρόφηση της και ένα ποσοστό της τάξης του 5% ανευρίσκεται στα κόπρανα [59]. Τέλος, αυτό που θα επιδιωχθεί μελλοντικά είναι η όσο το δυνατόν γίνεται στοχευμένη μελέτη στους μεταβολίτες της υδροξυτυροσόλης[59].

6.4

Ελαιοευρωπαϊνή

Η Oleuropein (Ole), έχει επίσης αντιοξειδωτική δράση. Προστατεύει το νευρικό σύστημα από τον εκφυλισμό σε περιπτώσεις Parkinson, μειώνει τη διαταραχή σε γνωστικό επίπεδο σε περιπτώσεις όπου προκαλείται από στρες, έχει θετική δράση έναντι της συγκέντρωσης αμυλοειδούς καθώς επίσης εμφάνισε θετικά αποτελέσματα στον υποθάλαμο σε αρουραίους με οξειδωτικό στρες [59].

Η ελαιοευρωπαϊνή παραμένει σταθερή στη διάρκεια της πέψης περίπου 2 με 4 ώρες και η συγκέντρωση και κατά συνέπεια η διανομή του, εξαρτάται από το pH του στομάχου, όπως και από το πόσο θα παραμείνει σε αυτό [59]. Η υδρόλυση ελαιοευρωπαϊνης και αγλυκονικής ελαιοευρωπαϊνης σε συνδυασμό με την ελαιοκαϊνή, υδρολύονται σε ελαϊκό οξύ και υδροξυτυροσόλη και στη συνέχεια ακολουθεί περαιτέρω μεταβολισμός [59]. Στο παχύ έντερο τέλος αποικοδομείται από τη μικροχλωρίδα που παράγει την υδροξυτυροσόλη [59].

6.5

Ελαιοκανθάλη

Η Oleocanthal έχει τη δυνατότητα in vitro να αναστέλλει τη δράση των COX-1 όσο και τα COX-2 ενζύμων φλεγμονής και βρέθηκε πως είναι περισσότερο αποτελεσματικό και από τη χορήγηση ιβουπροφαίνης στην αναστολή αυτών των ενζύμων [59]. Η Oc έχει επίσης βρεθεί ύστερα από μελέτες in vivo όσο και in vitro πως μπορεί να δράσει προστατευτικά έναντι στη δράση και συσσώρευση του αμυλοειδούς,, καθώς επίσης εξασθένησε τα αμυλοειδή β-ολιγομερή και βοήθησε στην αποκατάσταση των αστροκυττάρων[59]. Υπάρχει μία μόνο μελέτη, όπου αναδύκνυει πως η ελαιοκανθάλη και δευτερογενείς μεταβολίτες, ανιχνεύονται στα ούρα 2 έως 6 ώρες έπειτα από χορήγηση εξαιρετικά παρθένου ΟΟ[59]. Στον άνθρωπο όμως δεν πραγματοποιήθηκε κάποια έρευνα για την βιοδιαθεσιμότητα αλλά και τη δυνατότητα της ελαιοκανθάλης να διαπερνά τον εγκεφαλικό φραγμό [59].

Πολλαπλή σκλήρυνση

Η **πολλαπλή σκλήρυνση** (MS) κατατάσσεται στα αυτοάνοσα νοσήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος που προκαλείται από χρόνια φλεγμονή στα Τ-κύτταρα και χαρακτηρίζεται από καταστροφή μυελίνης και βλάβες από νευρώσεις [29,30,49,57,58]. Πρόκειται για μια φλεγμονώδη νόσο που προκαλείται από την αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου με υποτροπιάζουσα ή προοδευτική πορεία [29,30,49,57,58]. Η πολύπλοκη ετερογένεια αυτής της διαταραχής καθιστά τις τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις μη αποτελεσματικές για την παροχή μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων [29,30,49,57,58]. Αρκετοί λόγοι εμπλέκονται στην παθογένεια της MS, συμπεριλαμβανομένων των νευρογλοιακών κυττάρων, των νευρώνων, των Β-κυττάρων και των διαφορετικών Τ-κυτταρικών γραμμών (Th1, Th2, Th17 και Treg) των οποίων οι δυσρυθμισμένες λειτουργίες (δηλ. μεταβληθέντα επίπεδα κυτοκινών) συμβάλλουν στα συμπτώματα της νόσου. Τα κύτταρα Th17 εμφανίζονται να έχουν σημαντικό ρόλο στην MS καθώς διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό που συμβαίνουν φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα και οδηγούν σε νευροαξονική βλάβη [29,30,49,57,58]. Επίσης η υπερβολική παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, κάτι που χαρακτηρίζει τη φλεγμονή, οδηγεί σε αυξημένη έκκριση αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και κατά συνέπεια μειώνει τους αντιοξειδωτικούς αμυντικούς μηχανισμούς [58].

Προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας : από τη διάγνωση στη θεραπεία

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, η καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που προκαλούν την υποτροπή της πολλαπλής σκλήρυνσης κατά πλάκας, συντέλεσε στο να αναπτυχθούν θεραπείες που τροποποιούν τη νόσο, μέσω της διαμόρφωσης ή της καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι μελέτες απεικόνισης με μαγνητική τομογραφία στην προοδευτική πολλαπλή σκλήρυνση δείχνουν μειωμένη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Επιπρόσθετα, επειδή οι αιτίες εμφάνισης της ποικίλουν, αυτό καθιστά δύσκολη και την εύρεση μιας θεραπείας αρκετά αποτελεσματικής (58).

Ποικίλες θεωρίες έχουν διατυπωθεί, για να δώσουν μια εξήγηση στο πως γίνεται η πυροδότηση της έναρξης στην προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας. Μια θεωρία υποδηλώνει ότι η εγκεφαλική βλάβη δημιουργείται από φλεγμονώδεις διεργασίες, παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια Υποτροπιάζουσας Διαλείπουσας ΣΚΠ (RRMS) αλλά ότι κατά τα στάδια της προοδευτικής νόσου δημιουργείται ένα περιβάλλον εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος (CNS), που δημιουργεί ευνοϊκές συνθήκες για τη δημιουργία και εντέλει τη διατήρηση μιας φλεγμονής και των φλεγμονωδών στοιχείων της (58).

Δεύτερη θεωρία, είναι ότι η Σκλήρυνση κατά Πλάκας ξεκινά ως μια φλεγμονώδης νόσος, αλλά με την πάροδο αρκετών ετών, μια νευροεκφυλιστική διαδικασία ανεξάρτητη από τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις, γίνεται ο βασικός υπεύθυνος για την προοδευτική πορεία της νόσου (56,57).

Τέλος, η Σκλήρυνση κατά Πλάκας μπορεί να είναι πρωτίστως νευροεκφυλιστική ασθένεια, με φλεγμονώδη απόκριση που εμφανίζεται ως δευτερογενής αντίδραση, ενισχύοντας τις προοδευτικές διεργασίες. Είναι σαφές ότι αυτοί οι διαφορετικοί μηχανισμοί δεν είναι αμοιβαία αποκλειόμενοι και θα μπορούσαν να δράσουν συνεργικά (57).

Τα κύτταρα Th17 εμφανίζονται να έχουν σημαντικό ρόλο στην MS καθώς διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό που συμβαίνουν φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα και οδηγούν σε νευροαξονική βλάβη

[29,30]. Θα πρέπει επίσης να θεωρηθεί ότι οι τρέχουσες θεραπευτικές οι προσεγγίσεις, συμπεριλαμβανομένων των ανοσορυθμιστικών, των ανοσοκατασταλτικών και των βιολογικών, δεν παράγουν ικανοποιητικά αποτελέσματα όσον αφορά τη μακροπρόθεσμη πρόληψη των υποτροπών και των αναπηριών. Πράγματι, σε ασθενείς με MS παρατηρήθηκε η δυσρυθμισμένη έκκριση αδιποκυτοκίνης που χαρακτηρίζει την παχυσαρκία, όπως τα αυξημένα επίπεδα πλάσματος της λεπτίνης, της βισφατίνης, της αντιστιδίνης, της χημερινής και του χαμηλού επιπέδου αδιπονεκτίνης. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν μεταβολές στην εντερική μικροβιακή χλωρίδα, που εμπλέκονται στη συστηματική ανοσία, σε άτομα με ΣΚ σε σχέση με υγιή άτομα και πιθανότατα συμβάλλουν στις νευρο-φλεγμονώδεις διαδικασίες [31,32,50,52,54,56,58]. Η διατροφή φαίνεται να συμμετέχει είτε σε επιδείνωση ή βελτίωση των συμπτωμάτων της ΣΚΠ [31,32,52,54,58], επίσης επηρεάζοντας την εντερική μικροβιακή χλωρίδα. Παρόλο που μέχρι στιγμής δεν έχουν καθοριστεί συγκεκριμένες διατροφικές συστάσεις για τη σκλήρυνση κατά πλάκας, οι υγιεινές διατροφικές συνήθειες μπορούν να συμβάλουν στην ευημερία των ατόμων με ΣΚΠ. Η προσκόλληση στο MD συσχετίζεται με μειωμένη εμφάνιση MS (58). Συγκεκριμένα, η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και ελαιόλαδου αντισταθμίζεται αντιστρόφως με τον κίνδυνο για τη σκλήρυνση κατά πλάκας, όπως παρατηρήθηκε σε μια νοσοκομειακή μελέτη περίπτωσης ελέγχου (28,34).

Ομοίως, μια ιταλική πιλοτική μελέτη έδειξε ότι μια διαίτα περιορισμένη σε θερμίδες, ημι-χορτοφαγική, βασισμένη στις αρχές MD, έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της χρόνιας φλεγμονώδους κατάστασης που χαρακτηρίζει τους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Συγκεκριμένα, αυτή η διαιτητική αγωγή καθορίζει τόσο την αύξηση του λόγου ωμέγα-3 / ωμέγα-6 λιπαρών οξέων όσο και τη μείωση των δραστικών επιπέδων της MMP-9 στον ορό των ασθενών με ΣΚΠ. Οι διατροφικές πολυφαινόλες ασκούν νευροπροστατευτικές λειτουργίες δια διαμορφώσεως της ανοσολογικής ανταποκρίσεως και διαφόρων οδών φλεγμονώδους και μεταβολικής σηματοδότησεως που περιλαμβάνουν υποδοχείς ενεργοποιούμενους από πολλαπλασιασμό υπεροξειδίου, Nrf2, STATs και MAPK (28,34,57,58). Επιπλέον, μπορούν να επηρεάσουν την έκφραση πολυάριθμων γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες προ-επιβίωσης, συμπεριλαμβανομένων αντιοξειδωτικών ενζύμων, νευροτροφικών και αντι-αποπτωτικών παραγόντων (28,34,57,58,50). Τέλος, οι πολυφαινόλες είναι ικανές να αυξήσουν την επιβίωση των νευρώνων, δρώντας στις οδούς ERK και PI3K / Akt. Οι πολυφαινόλες EVOO, εκτός από τις πολύ γνωστές αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές δραστηριότητες, μπορούν να δράσουν ως διαμορφωτές νευροτροφίνης ρυθμίζοντας τα επίπεδα και τις δραστηριότητες των σηματοδοτικών νευροτροφινών [π.χ., παράγοντας ανάπτυξης νεύρων που είναι εξασθενημένοι σε νευροεκφυλιστικές νόσους [28,34]. Από την άποψη αυτή, παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση HT (10 και 50 mg / kg / ημέρα για 2 εβδομάδες) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης βελτιώνει τη γνωστική λειτουργία και την νευρογένεση, σε αρουραίους εκτεθειμένους σε στρες συγκράτησης. Συγκεκριμένα, στον ιπόκαμπο των απογόνων, η HT αυξάνει την έκφραση της ορμόνης 1 (HO-1) του γονιδίου στόχου Nrf2, καθώς και του μιτοχονδριακού περιεχομένου και των νευρωνικών δεικτών ως BDNF. HT, τυροσόλη και ελαιουρωπεΐνη μπορεί να συμβάλλουν σε νευροπροστατευτικά αποτελέσματα MD μέσω της ενεργοποίησης της οδού αντιοξειδωτικής Nrf2, που προάγει την έκφραση των ενζύμων φάσης II που διατηρούν τα επίπεδα GSH και με την επαναφορά της δυσλειτουργίας οδών σηματοδότησης όπως ERK-MAPK / RSK2, PI3K / Akt1, NF-B και JAK2 / STAT3, όπως έχει παρατηρηθεί σε αρκετές μελέτες in vitro (46).

Τα αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα οφείλονται συνήθως στη μείωση των προφλεγμονωδών και φλεγμονωδών κυτοκινών, των ρυθμιστικών αντιφλεγμονωδών παραγόντων και στην καταστολή της διεύθυνσης στο ΚΝΣ. Ο NF-κΒ είναι ένας από τους κύριους ρυθμιστικούς παράγοντες μεταγραφής που ελέγχουν τη δραστηριότητα των

φλεγμονωδών κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων, των Τ κυττάρων και των μικρογλοβίων. Η χρήση φυσικών προϊόντων ως υποσχόμενων πιθανών θεραπευτικών παραγόντων για τη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκα είναι μεγάλης αξία [46].

Σύμφωνα με πρόσφατα ευρήματα σε ποντίκια που είχαν πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (EAE), που είναι το χρησιμοποιούμενο ζωικό μοντέλο για την MS στους ανθρώπους, αναδεικνύουν πως και η μεταβολή των εντερικών μικροβίων επίσης, διαδραματίζει ρόλο στη δημιουργία φλεγμονής και η οποία ακολούθως, θα μπορούσε να οδηγήσει σε MS [58]. Η Escribano et al. διαπίστωσαν αύξηση στο βακτηριακό λιποπολυσακχαρίτη LPS και την πρωτεΐνη δεσμεύσεως της LPS (LBP), που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες, στο αίμα ασθενών με MS και στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό και το αίμα σε αρουραίους με EAE [58].

Σύμφωνα ακόμη με μια έρευνα από την Conde et al., ζώα από το Κέντρο Πειραματισμού Ζώων στο Πανεπιστήμιο της Cordoba, κρατήθηκαν υπό συνθήκες αποικίας : 12:12 φως/σκοτάδι και ελεγχόμενη θερμοκρασία δωματίου στους 22° +- 2°C και με πρόσβαση σε τροφή και νερό. Τα πρωτόκολλα ήταν σύμφωνα με την Επιτροπή Βιοηθικής και του Συμβουλίου Ευρωπαϊκών κοινοτήτων. Η παρούσα μελέτη αξιολόγησε την επίδραση της EVOO στο πειραματικό μοντέλο της EAE. Χρησιμοποιήθηκαν 25 αρουραίοι αρσενικού φύλου Dark Agouti ηλικίας 2 μηνών, με βάρος 190-220 gr, καθώς αυτό το μοντέλο έχει την πλησιέστερη ομοιότητα με την MS από κλινικής και παθολογικής άποψης [658].

Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη περιλαμβανόταν 5 ζώα ανά ομάδα (n= 5 πειραματόζωα ανά ομάδα) στις εξής ομάδες μελέτης : 1.Ομάδα ελέγχου, 2.Ομάδα EAE, 3.Ομάδα EAE+EVOO, 4.Ομάδα EAE + HT, 5.Ομάδα EAE + OA. Η πρώτη ομάδα ονομάστηκε Control και δεν χειρίστηκε[58].

Η επαγωγή EAE πραγματοποιήθηκε με υποδόρια έγχυση στη βάση της ουράς κοντά στη ράχη, 100 ml διαλύματος που περιείχε 150μg γλυκοπρωτεΐνη μυελινικών ολιγοδενδροκυττάρων (MOG), σε γαλάκτωμα νατρίου ρυθμισμένο με φωσφορικό 1:1 επί 14 ημέρες, σε πλήρης ανοσοενισχυτικό Freund. Για να συμπληρωθεί το ανοσοενισχυτικό προστέθηκαν 400μg μυκοβακτήριο της φυματίωσης αδρανοποιημένο με θερμότητα [58]. Για τη μελέτη αυτή ο επιλεγμένος παράγοντας για την EAE ήταν ο MOG . Παρουσιάζονται αρκετές ομοιότητες όσον αφορά την MS και την επαγωγή με MOG , αναφορικά με την υποτροπιάζουσα πορεία της ασθένειας, τις εκφυλιστικές βλάβες των αξόνων και την απομυελίνωση[59]. Η ομάδα ελέγχου (group control) και η EAE τράφηκαν με δίαιτα της οποίας η σύσταση ανά kg βάρους ήταν η εξής : καζεΐνη 200, άμυλο αραβοσίτου 367.5, σακχαρόζη 100, κυτταρίνη 50, λίπος 70, L-κυστεΐνη 3, διτρυγική χολίνη 2.5, AIN 93Γμείγμα μετάλλων 35 και AIN 93Γμείγμα βιταμινών 10. Επίσης υπολογίστηκε η πρόσληψη θερμίδων σε σχέση με το βάρος, που ήταν 3,80 ανά γραμμάριο [58]. Το χρησιμοποιούμενο στη μελέτη ελαιόλαδο, ήταν το Los Montes de Luque EVOO .

Τα συστατικά του ήταν :

- Ενέργεια 900Kcal/3389 KJ 45%
- Πρωτεΐνη 0 g 0%
- Υδατάνθρακες 0 g 0%
- Λίπη 100g 22%

- Μονοακόρεστα λίπη 78g
- Πολυακόρεστα 9 g
- Κορεσμένα 13g 10%
- Trans 0 g
- Χοληστερόλη 0 mg 0%
- Διαιτητικές ίνες 0 g 0%
- Νάτριο 0 g 0%
- Βιταμίνη E 22mg 183.7%
- Οξύτητα 0,17%

ΗΤ αγοράστηκε από τη Seprox Biotech S.L. (Madrid, Spain) και ΟΑ από τη Merck (Darmstadt, Germany). Έγινε χορήγηση των EVOO, ΟΑ και ΗΤ με Levin για 51 ημέρες. Στην ομάδα που έλαβε EVOO, ο τελευταίος αντιπροσώπευε το 10% σε θερμίδες της συνολικής πρόσληψης θερμίδων, καθώς υπήρχε αναλογικός περιορισμός της τροφής από την άποψη της ενέργειας που παρέχεται σε καθημερινή διατροφική βάση, καθώς και η ΟΑ αντιστοιχούσε με 4% της ημερήσιας ενέργειας (58). Το EVOO και η ΟΑ υποκαθιστούσαν τη διατροφή. Στην ομάδα ΗΤ δόθηκε δόση 2,5mg/kg βάρους υδροξυτυροσόλη. Σύμφωνα με τους Tasset et al. διαπιστώθηκε πως το EVOO και η ΗΤ μείωσε τις τιμές του προϊόντος υπεροξειδωσίας των λιπιδίων και εμπόδισε την περαιτέρω μείωση της ελαττωμένης γλουταθειόνης (GSH), σε πειράματα που έγιναν σε αρουραίους Wistar. Οι Fki et al. χορήγησαν υδροξυτυροσόλη 2,5 mg/kg βάρους και παρουσίασε μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της LDL, καθώς επίσης παρατηρήθηκε αύξηση της HDL και περιορισμός της υπεροξειδωσίας λιπιδίων με ταυτόχρονη ενίσχυση αντιοξειδωτικού ενζύμου (58).

Σε 65 ημέρες τα πειραματόζωα θυσιάστηκαν έπειτα από αναισθητοποίηση με ketamine. Συλλέχθηκε αίμα από τα αγγειακά δίκτυα του αυχένα σε σωλήνες φυγοκέντρησης, οι οποίοι φυγοκεντρήθηκαν σε 3000 στροφές/λεπτό στους 4° C για 15 min. Έγινε συλλογή του πλάσματος και αποθήκευση του στους -85° C. Έπειτα έγινε η εξαγωγή και ζύγιση του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού και η παραγωγή ομογενοποιήσεων με ρυθμιστικό διάλυμα Trisph 7,4 (58).

Σε αυτή τη μελέτη έγινε ανάλυση των εξής παραμέτρων :

A. Αξιολόγηση κλινικής βαθμολογίας. Τα ζώα παρακολούθηθηκαν στις 14 ημέρες (τα ποντίκια που ανέπτυξαν EAE) και στις 65 ημέρες (έπειτα από 51 ημέρες τους χορηγήθηκε EVOO, ΗΤ και ΟΑ και βαθμολογήθηκαν με βάση την κλίμακα σοβαρότητας σε : 0= καθόλου σημάδια, 1= παράλυση ουράς, 2= αδυναμία στα πίσω άκρα, 3= παράλυση στα πίσω πόδια, 4= παράλυση στα πίσω πόδια και αδυναμία στα μπροστινά, 5= τετραπληγία. Αφαιρέθηκε το σκορ στις 14 ημέρες μείον τη βαθμολογία στις 65 ημέρες / ποντίκια, χρησιμοποιήθηκαν στο EAE, EAE+EVOO, EAE+ΗΤ, and EAE+ΟΑ για την εκτίμηση της βαθμολογίας (58).

B. Οξειδωτικοί δείκτες βλαβών στον εγκέφαλο, νωτιαίο μυελό και στο αίμα : προϊόντα υπεροξειδωσης λιπών, ολική γλουταθειόνη, μείωση γλουταθειόνης και οξείδωση της γλουταθειόνης, υπεροξειδάση γλουταθειόνης και η σχέση ανάμεσα σε GSH/GSSG αναλύθηκαν με σπεκτροφωτομετρία . Η μέθοδος Flohé and Gunzler 24 χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της GPx (58).

Οι καρβονυλιωμένες πρωτεΐνες επίσης μετρήθηκαν ως δείκτες που καταδεικνύουν την πρωτεϊνική οξείδωση από το στρες.

Δείκτες φλεγμονής : Νιτρικό οξύ : Το ολικό νιτρικό μετρήθηκε ως δείκτης παραγωγής NO και έγινε ανάλυση σύμφωνα με τη μέθοδο Griess. Τα νιτρικά άλατα μειώθηκαν σε νιτρικό και στη συνέχεια προσδιορίστηκε το συνολικό νιτρώδες φασματοφωτομετρικά σε μήκος κύματος 540 nm με φασματοφωτόμετρο Shimadzu (uv-1603, Kyoto, Ιαπωνία).Οι μετρήσεις παρουσιάστηκαν σε $\mu\text{mol}/\text{mg}$. Ο παράγοντας πυρήνα-κάππα B p065 (NF-kBp65) και ο (TNF- α) του αρουραίου- α προσδιορίστηκαν με ELISA. Μετρήθηκαν οι τιμές και στις δύο παραμέτρους σε pg / mg αιμοσφαιρίνης στο αίμα - pg / mg πρωτεΐνης στον εγκέφαλο και στον νωτιαίο μυελό (58).

Το LPS.: Το LP S αξιολογήθηκε και βρέθηκε πως καταλύει την ενεργοποίηση ενός προ ενζύμου στην τροποποιημένη LAL, η οποία στη συνέχεια καταλύει τη διάσπαση της ρ -Νιτροανιλίνης (ρ NA) (58).

Το LBP : αξιολογήθηκε με τη μέθοδο Elisa.

Η στατιστική μελέτη πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή SPSS (58).Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως \pm τυπική απόκλιση (SD). Διαπιστώθηκε ότι οι διερευνητικές αναλύσεις παρουσίασαν πως η κατανομή των περισσότερων παρατηρήσεων είναι Gaussian. Ο αριθμός των ατόμων που δεν ανήκαν στην Καυκάσια φυλή, άλλαξε με τη χρήση ενός αλγορίθμου. Διεξήχθη ένα t-test σπουδαστών, για να γίνει σύγκριση με την ομάδα EAE και την ομάδα ελέγχου. Για τις ομάδες EAE και EAE + EVOO και με τις υπόλοιπες ομάδες (EVOO, HT και OA), διαπιστώθηκε μια υπόθεση αντίθεσης για καθένα από τους μεταβλητούς παράγοντες σε όλες τις ομάδες και πραγματοποιήθηκε εφαρμόζοντας μια μονόδρομη ανάλυση της διακύμανσης. Για να προσδιοριστούν οι διαφορές ανάμεσα στις ομάδες, εκτελέστηκε μία δοκιμή Bonferroni post hoc. Παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών LPO, PC και της κλινικής βαθμολογίας (βαθμολογία στις 14 ημέρες - βαθμολογία στις 65 ημέρες), με LPS και LBP στον εγκέφαλο, τον νωτιαίο μυελό και το αίμα. Το μικρότερο επίπεδο σημαντικότητας ήταν 95% ($P < 0,05$ (58)).

Τα κλινικά δεδομένα αποκαλύπτουν ότι σε περιστατικά EAE που δόθηκαν συμπληρώματα με EVOO, OA και HT παρατηρήθηκε βελτίωση στην βαθμολογία κλινικής αξιολόγησης και παρουσιάστηκε πτώση της βαθμολογίας στις 65 ημέρες σε σχέση με τη βαθμολογία στις 14 ημέρες, σύμφωνα με την κλίμακα σοβαρότητας του Perez-Nievas et al.2 . Αυτές οι αλλαγές απεικονίστηκαν ως η βαθμολογία στις 14 ημέρες μείον τη βαθμολογία σε 65 ημέρες. Η μείωση της βαθμολογίας στις 65 ημέρες σε σύγκριση με τις 14 ημέρες στα ποντίκια που έλαβαν θεραπεία με EVOO, HT και OA, απεικονίστηκε με τιμές θετικές, παρουσιάζοντας βελτίωση στην πορεία της νόσου, ενώ η αύξηση της βαθμολογίας στις 65 ημέρες στα ζώα με EAE σε σύγκριση με τις 14 ημέρες αναπαρίσταται με αρνητικές τιμές ως παράδειγμα της επιδείνωσης των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου (58).

Στον εγκέφαλο η EAE προκάλεσε σημαντική αύξηση των GSSG ($P < 0,01$), tG, LPO και PC ($P < 0,001$) και μείωση της σχέσης GSH / GSSG ($P < GPx$ ($P < 0,001$) όσον αφορά με την ομάδα ελέγχου. Η χρήση του EVOO προκάλεσε σημαντική μείωση σε GSSG, PC, LPO ($P < 0,001$) και tG ($P < 0,01$) και σημαντική άνοδο στην GPx ($p < 0,001$) σε

σύγκριση με την ομάδα EAE (58). Η HT επίσης παρήγαγε σημαντική πτώση σε GSSG (P <0.001) και tG (P <0.001) συγκριτικά με τις ομάδες EAE και EAE + EVOO, καθώς επίσης και σημαντική άνοδο στην GPx (P <0.001) σε σύγκριση με την ομάδα EAE, αλλά αγγίζοντας ένα χαμηλότερο επίπεδο από εκείνο με τη θεραπεία με EAE + EVOO (P <0.001 (58)). Τα PC και LPO (P <0.001) είχαν πτωτική πορεία και ο λόγος GSH / GSSG αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα χορήγησης HT σε σχέση με την ομάδα EAE.

Μία αξιοσημείωτη μείωση της GSH (P <0.01) και μια αύξηση της GSSG, tG και GPx (P <0,001) έναντι της EAE ομάδας σε σύγκριση με το γκρουπ OA (58). Οι τιμές GSH (P <0,01) ήταν πιο χαμηλές και αυτές των GSSG, tG και GPx (P <0,001) υψηλότερες από εκείνες που επιτεύχθηκαν στην ομάδα EAE + EVOO. Ο λόγος GSH / GSSG είχε σημαντική μείωση με την OA σε σχέση με την ομάδα EAE (P <0,001) και EAE + EVOO (P <0,05) (58). Τα PC και LPO είχαν μείωση (P <0.001) αναφορικά με την ομάδα EAE + OA σε σύγκριση με την ομάδα EAE. Τα LPS (P <0.001) και το LBP (P <0.01) αυξήθηκαν στην EAE σε σχέση με το group ελέγχου (58).

Η χρησιμοποίηση των EVOO, OA και HT σε αρουραίους με EAE οδήγησε σε σημαντική πτωτική πορεία των επιπέδων LPS και LBP σε σχέση με την ομάδα EAE που δεν της χορηγήθηκε αγωγή (58). Ο παράγοντας TNF-α και ο NF-κBp065 αυξήθηκαν σημαντικά στην EAE σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (P <0,001). Η χρήση των τριών αυτών θεραπειών (EVOO, OA, και HT) μείωσε σημαντικά τις τιμές και των δύο παραμέτρων σε σύγκριση με την ομάδα EAE (58). Ο αριθμός των EVOO και OA μείωσε σημαντικά τις αναφερόμενες τιμές των NO σε σχέση με εκείνες των αρουραίων που ανήκαν στην ομάδα EAE (P <0.001) (58). Η θεραπεία με HT δεν είχε καμία αλλαγή σε σχέση με την ομάδα EAE (58). Διαπιστώθηκε μια σημαντική θετική συσχέτιση, όσον αφορά τα LPS και LBP με PC (P <0.001), καθώς και τα LPO (P <0.001) και την κλινική βαθμολογία με τη βαθμολόγηση σε 14 και 65 ημέρες (P <0.01) (58). Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν θετικοί συσχετισμοί μεταξύ των δεικτών φλεγμονής (TNF-α, NF-κBp065 και NO) με LPO (P <0.001), PC (0.001), LPS (P <0.001), LBP και της βαθμολογίας σε 14 και στις 65 ημέρες (58). Η παρουσία των GSH, PC και LPO (P <0.001) και tG (P <0.05) στον νωτιαίο μυελό αυξήθηκε, ενώ η αναλογία GPx και GSH / GSSG (P <0.001) είχε σημαντική πτώση στην ομάδα EAE σε σχέση με τον έλεγχο 4A-O).

Οι τρεις θεραπείες (EVOO, HT, και OA) μείωσαν στα δείγματα την GSH / GSSG και την LPO και PC (P <0.001) σε σύγκριση με την ομάδα EAE (58). Η μείωση ήταν μεγαλύτερη στην περίπτωση του OA (P <0,01) για τους PCs και για τις ομάδες HT και OA όσον αφορά τη σχέση GSH / GSSG (P <0,001) όταν το συγκρίνουμε με την ομάδα EAE + EVOO (58). Μειώθηκε σημαντικά η παρουσία της GSH στο νωτιαίο μυελό με τις τρεις θεραπείες (EVOO, HT και OA) σε σχέση με την ομάδα EAE, το φαινόμενο αυτό ήταν πιο έντονο με HT και OA, καθώς αυτές οι ομάδες εμφάνισαν σημαντικές διαφορές σε αντίθεση με την ομάδα EAE + EVOO. Η tG (P <0.05) έδειξε σημαντική μείωση με την χορήγηση HT σε σχέση με την ομάδα EAE, ενώ η GSSG, η GPx (P <0.001) και η tG αυξήθηκαν στην ομάδα OA όταν έγινε σύγκριση με την ομάδα EAE και στην περίπτωση των GSSG και tG (P <0,001) παρατηρήθηκε αύξηση μόνο όσον αφορά στην ομάδα EAE + EVOO (58).

Τα επίπεδα των LPS (P <0.001) και του LBP είχαν σημαντική αύξηση σε αρουραίους με EAE, ενώ οι τρεις θεραπείες όταν χρησιμοποιήθηκαν (EVOO, OA και HT) μείωσαν σημαντικά τις παραπάνω μεταβλητές σε σχέση με την ομάδα EAE (58). Ο TNF-α, το NF-κBp065 και το NO είχαν επίσης σημαντική αύξηση σε αρουραίους της ομάδας EAE. Το EVOO, η HT και OA μείωσαν σημαντικά τους δείκτες φλεγμονής για TNF-α και NF-κBp065, όμως όσον αφορά το NO μόνο το EVOO είχε αυτή τη δράση. Παρατηρήθηκε μια σημαντική θετική σχέση μεταξύ PC (P <0.001), LPO (P

<0.001) και της κλινικής βαθμολογίας στις 14 αλλά και στις 65 ημέρες (P <0.01) και του LPS και LBP (58). Υπήρξε συσχέτιση του TNF- α , του NF-kBp065 και του NO θετικά με PC, LPO, LPS, LBP και στην κλινική βαθμολογία με βαθμολογία 14 ημερών και 65 ημερών (58). Στο αίμα αυξήθηκαν σημαντικά στην ομάδα EAE σε σχέση με τον έλεγχο τα GSH (P <0,01), GSSG (P <0,001), tG (P <0,01), PC (P <0,001) και LPO (P <0,001) μειώθηκε (P <0,001) (58). Το EVOO και το HT προκάλεσαν σημαντική επίδραση μείωση της GSH που ήταν πιο έντονη με HT, που έδειξε σημαντικές διαφορές με το EVOO (58). Οι GSSG και tG μειώθηκαν σημαντικά σε σχέση με την ομάδα EAE στις θεραπείες EVOO και OA, ενώ αυξήθηκαν με HT, με διαφορές που διαπιστώθηκαν επίσης με την ομάδα EAE + EVOO καθώς και με την ομάδα EAE (58). Οι PC και LPO ήταν σημαντικά μειωμένες στις τρεις ομάδες θεραπείας (EVOO, HT και OA) σε σύγκριση με την ομάδα EAE. Η GPx και στις τρεις ομάδες παρουσίασε αξιοσημείωτη άνοδο σε σύγκριση με την EAE και αυτό μάλιστα ήταν ακόμη πιο έντονο στις θεραπείες HT και OA, με αξιοσημείωτες διαφορές στην άτομα της ομάδας EOE + EVOO (P <0,01 (58)). Αναφορικά με τα επίπεδα LPS (P <0.001) και LBP υπήρξε αξιοσημείωτη άνοδος σε αρουραίους με EAE, ενώ η χρήση των θεραπειών με EVOO, OA και HT μείωσε σημαντικά και τα δυο αυτά στοιχεία, σε σχέση με την ομάδα EAE (58). Η χορήγηση HT στην αντίστοιχη ομάδα, μείωσε τις τιμές LPS και παρουσίασε άνοδο στα επίπεδα LBP όταν συγκρινόταν με την ομάδα EAE + EVOO.

Ο TFN- α , NF-kBp065 και το NO είχε σημαντική αύξηση σε αρουραίους με EAE (58). Εν τω μεταξύ η χρησιμοποίηση των EVOO, HT και OA μείωσε το NF-kBp065 και NO σε σύγκριση με την ομάδα EAE, η TFN- α είχε σημαντική μείωση σε σχέση με την ομάδα EAE με τη χρήση EVOO και OA. Όσον αφορά τα LPS και LBP με PC (P <0.001), LPO (P <0.001) διαπιστώθηκαν θετικά στοιχεία ανάμεσα σε αυτά και την κλινική βαθμολογία σε 14 και σε 65 ημέρες (P <0.01) (58). Ακόμη, διαπιστώθηκε θετική σχέση μεταξύ των παραγόντων φλεγμονής (TFN- α , NF-kBp065 και NO) και των LPO, PC, LPS, LBP και της συνολικής βαθμολογίας(58).

Εν κατακλείδι, όλα τα ευρήματα συγκλίνουν με αυτά τα αποτελέσματα και υπάρχει η διαπίστωση πως το παρθένο ελαιόλαδο με τα εξέχοντα χαρακτηριστικά του, EVOO, OA και HT, μειώνει το βαθμό οξειδωσης των λιπών και των πρωτεϊνών και αυξάνει την GPx, οπότε με αυτό τον τρόπο το ελαιόλαδο γίνεται ένας παράγοντας ενίσχυσης της προστασίας έναντι οξειδωτικών βλαβών και σε συνδυασμό με τη μείωση της νευροφλεγμονής λόγω αλλαγών του εντερικού φραγμού και των LPS - LBP σε αρουραίους με EAE(58).

Συνοπτικά, αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν με τα προηγούμενα ευρήματα σε άλλες νευροεκφυλιστικές διαταραχές, δείχνοντας τα αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτικά αποτελέσματα των EVOO, OA και HT. Η γαστρική χορήγηση των EVOO, OA και HT μειώνει τον βαθμό οξειδώσεως λιπιδίων και πρωτεϊνών και αυξάνει την GPx, καθιστώντας το φυσικό μηχανισμό για την ενίσχυση της προστασίας από οξειδωτικές βλάβες, ταυτόχρονα με τη μείωση της αρνητικής ισχύος των προϊόντων μικροβίων (LPS και LBP) στη νευροφλεγμονή σε αρουραίους EAE. Όλα τα παραπάνω ενισχύουν το ρόλο της μεσογειακής διατροφής στη διατήρηση της ανθρώπινης υγείας, εμποδίζοντας την εμφάνιση ασθενειών που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες, το οποίο αποτελεί παράδειγμα των αποτελεσμάτων που προκύπτουν με μία από τις βασικές ενώσεις του, το ελαιόλαδο και τα κύρια συστατικά του. Αυτό το έγγραφο

κατέδειξε ότι η EVOO είναι θεμελιώδης στη νευροπροστασία που ασκείται κατά της EAE λόγω της σημασίας της χρήσης της στην αναστροφή των οξειδωτικών και φλεγμονωδών επιδράσεων που προκαλούνται από την ασθένεια. Παρομοίως, ενισχύει την προτεινόμενη διατροφική παρέμβαση μελετών σε ασθενείς που μεσολαβούν για να διευθετήσουν το ρόλο του EVOO και των μελών του, της OA και της HT, τουλάχιστον ενόψει μιας ενδεχόμενης επιβράδυνσης της εξέλιξης της ασθένειας(58).

Αποτελέσματα

Από αυτά τα ευρήματα μέσω συνεχών ερευνών υποδεικνύεται ότι οι φαινολικές ενώσεις στο ελαιόλαδο είναι ένα από τα πιο ισχυρά φυτοχημικά συστατικά που βρίσκονται στη φύση και απορροφώνται από το έντερο και μπορούν να ασκήσουν σημαντική αντιοξειδωτική δράση in vivo καθώς συμβάλουν και στην αντιφλεγμονώδη δράση.

Όπως αναμένεται, ο τύπος του ελαιόλαδου που καταναλώνεται φαίνεται να είναι σημαντικός για την επίτευξη του ευνοϊκού αποτελέσματος, καθώς η φαινολική περιεκτικότητα είναι υψηλότερη σε (επιπλέον) VOO και αυτές οι ενώσεις έχουν αναγνωριστεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή και στην πρόληψη χρόνιων παθήσεων.

Παρόλο που και οι μελέτες in vivo και in vitro έδειξαν ότι το EVOO, με δράση σε τοπικό και συστηματικό επίπεδο, βελτιώνει τα συμπτώματα της νόσου στα IMID, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την επίτευξη ειδικών οδηγιών διατροφής. Επειδή είναι ευρέως αποδεκτό ότι η EVOO και τα συστατικά της έχουν ιδιότητες προαγωγής της υγείας, απαιτούνται κατάλληλες κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες για την αξιολόγηση της πραγματικής συμβολής αυτών των θρεπτικών ουσιών στη διαχείριση του IMID. Για την επίτευξη αυτού του στόχου απαιτούνται ορισμένες δραστηριότητες: μέτρηση και ποσοτικοποίηση των βιοδεικτών της πρόσληψης EVOO που μπορεί να παρέχει εργαλεία για την επικύρωση της συσχέτισης μεταξύ της πρόσληψης EVOO και της έκβασης της ασθένειας, προσδιορισμός της συγκεκριμένης «δυσαισθητικής υπογραφής» για κάθε ασθένεια που θα δώσει καλύτερη γνώση της αλληλεπίδρασης μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος και της μικροβίωματος, ώστε να αναπτυχθούν στρατηγικές που στοχεύουν στην αποκατάσταση και περαιτέρω έρευνες σχετικά με τις επιδράσεις της EVOO στην ανισορροπία της γραμμής T-κυττάρων που είναι ένα χαρακτηριστικό των ανοσο-διαμεσολαβούμενων ασθενειών.

Η επώαση των μονοπύρηνων κυττάρων μέσω HT (Hydroxytyrosol) διεγείρει ισχυρή απόκριση από την κυτοκίνη IL-10 κατά τη διάρκεια μιας φυσικής ανοσοαπόκρισης. Το HT έχει βρεθεί ότι είναι το βασικό αντιφλεγμονώδες συστατικό του ελαιόλαδου και έχει αποδειχθεί προηγουμένως ότι αναστέλλει την έκφραση προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών HT προλαμβάνει και αντιμετωπίζει διάφορες επιπλοκές της υγείας, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολικού συνδρόμου, των καρδιαγγειακών παθήσεων, νευρομυϊκών ανωμαλιών, του καρκίνου και άλλων. Οι βιοδραστικές ιδιότητες του HT επιτυγχάνονται μέσω διαφόρων βιοχημικών μηχανισμών που περιλαμβάνουν τη ρύθμιση των ξενοβιοτικών οδών, των ιντερλευκίνων, των προσταγλανδινών, των παραγόντων μεταγραφής και των αντιοξειδωτικών. [22,26,35]

Συζήτηση

Η ελιά από την αρχαιότητα μέχρι σήμερα κατέχει μια ξεχωριστή θέση στη ζωή των ανθρώπων. Η χρήση της έχει αναμφίβολα συνδεθεί με καλύτερη ποιότητα υγείας. Έχει αποδειχθεί πως διάφοροι παράμετροι επηρεάζουν την ποιότητα και τη σύσταση του καρπού της ελιάς, όπως το έδαφος και ο τρόπος καλλιέργειας. Σύμφωνα με αρκετές μετρήσεις και μελέτες, βρέθηκε πως το ελαιόλαδο είναι πλούσια πηγή λιπαρών οξέων καθώς και διαθέτει πληθώρα άλλων ενώσεων, όπως φαινόλες, φυτοστερόλες, τοκοφερόλες με αποδεδειγμένο πλούσιο αντιοξειδωτικό χαρακτήρα. Αναμφίβολα από όλα τα έλαια, το ελαιόλαδο έχει αποδεδειγμένα ιδιότητες αντικαρκινικές, λειτουργεί κατά της οξειδωσης και σύμφωνα με αρκετές επιδημιολογικές μελέτες ασκεί θετική δράση σε όλα τα όργανα.

Υπάρχουν κάποιες επιδημιολογικές μελέτες που αποδίδουν αρκετές ευεργετικές και νευροπροστατευτικές ιδιότητες και δράσεις στη μεσογειακή διατροφή. Η πλειονότητα των ευρημάτων αναδεικνύουν βελτίωση των συμπτωμάτων της MS με τη χρήση της μεσογειακής διατροφής. Σύμφωνα με τα ευρήματα υπέρ της μεσογειακής δίαιτας διαπιστώνουμε ότι το ελαιόλαδο χάρη στα υψηλά επίπεδα μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFA) και τις πλούσιες φαινολικές ενώσεις, βοηθάει στην πρόληψη ή βελτίωση ασθενειών, όπως λιπώδες ήπαρ, φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, διαβήτη τύπου I, καρδιαγγειακές παθήσεις, διάφοροι τύποι καρκίνου καθώς επίσης και νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως Huntington ή το Alzheimer. Παρόλα αυτά, δυστυχώς, μέχρι και σήμερα, δεν έχει γίνει κάποια αξιολόγηση ανάμεσα στην EAE, που όπως προαναφέρθηκε είναι το πειραματικό μοντέλο της MS και στις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και δράσεις των ενώσεων και συστατικών του ελαιολάδου. Τα ROS έχει βρεθεί πως έχουν μια θετική δράση στην παθογένεση της MS. Διαταραχή στην ομοιόσταση γλουταθειόνης και σε άλλες δράσεις της, όπως τη GSH, GSSG και το GPX ενοχοποιούνται για την έναρξη και πρόοδο της MS. Εντούτοις, τα LPO και PC είναι τα παράγωγα που προκύπτουν από το οξειδωτικό στρες. Τα ευρήματα δείχνουν ότι τα επίπεδα LPO και PC μειώθηκαν με τις τρεις θεραπείες (EVOO, HT και OA) στους ιστούς που μελετήθηκαν (εγκέφαλος, νωτιαίος μυελός και αίμα), το οποίο καταδεικνύει την αντιοξειδωτική ισχύ του EVOO και των κύριων συστατικών μερών του. Αυτό επιβεβαιώθηκε και από τη άνοδο σε GPx στην EAE + EVOO. EAE + OA και EAE+HT σε σχέση με την ομάδα EAE, στην περιοχή του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού και βέβαια στο αίμα. Η αντιφλεγμονώδης δράση του EVOO αναδεικνύεται με την πτώση των τιμών στους αντιφλεγμονώδεις παράγοντες TFN- α , NF-kBp065, και NO σε σχέση με την ομάδα EAE. Ο ευεργετικός ρόλος του EVOO οφείλεται στην πλούσια αντιοξειδωτική δράση του, εξαιτίας της σύστασης του άφθονη σε φαινολικές ενώσεις, επίσης λόγω του γεγονότος πως διεγείρει τον παράγοντα Nrf2 στον πυρήνα με επακόλουθη διέγερση του συστήματος της φάσης 2κυτταροπροστατευτικές αντιοξειδωτικές πρωτεΐνες. και (3) επηρεάζοντας τη βιογένεση, προκαλώντας καλύτερη μιτοχονδριακή ορατότητα (αυξανόμενη έκφραση πρωτεϊνών μιτοχονδρίων παράγοντα μεταγραφής A, πρωτεΐνη αποσύνδεσης 2 και μιτοχονδριακά σύμπλοκα) και την επακόλουθη παραγωγή του ATP. Η HT θεωρείται μια από τις αντιπροσωπευτικές φαινολικές αλκοόλες στο ελαιόλαδο και μάλιστα έχει προταθεί η θεωρία πως η όλη αντιοξειδωτική δράση της, προέρχεται από το γεγονός πως επηρεάζει την ομοιόσταση σιδήρου ενδοκυτταρικά. Επίσης, φάνηκε πως η HT έχει την ικανότητα να επηρεάζει το ενδοκυττάριο επίπεδο σιδήρου και της προστασίας που προσφέρεται έναντι της βλάβης από H₂O₂ του DNA, αλλά και έναντι της απόπτωσης του. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί και η θεωρία πως η HT μπορεί να δράσει ως ένας παράγων που θα αναγνωρίζει τις ενεργές ελεύθερες ρίζες και μ' αυτό τον τρόπο θα προστατεύει κύτταρα, όταν υπάρχουν συνθήκες

οξειδωτικού στρες. Ακόμη έχει διατυπωθεί πως έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει την έκφραση αντιοξειδωτικών ενζύμων με την μετατόπιση Nrf2 και τη μείωση της έκφρασης των μορίων που προσκολλώνται κυτταρικά.

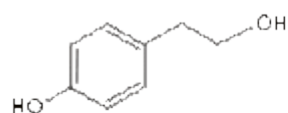
Επιπρόσθετα, τα MUFAs έχουν συσχετιστεί με μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης, καθώς επίσης προσφέρουν μεγαλύτερη προστασία έναντι στην έκπτωση της νοητικής λειτουργίας λόγω γήρατος. Αρκετές πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η συχνή εβδομαδιαία πρόσληψη MUFA και ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) μπορεί να ασκήσει προστατευτική δράση στη νόσο Αλτσχάιμερ, αλλά και σε Parkinson σύμφωνα με τη μελέτη Ρότερνταμ, ενώ αντιθέτως τα κορεσμένα ή τρανς λίπη έχουν αντίθετη δράση. Οι Quiles et al. συμπέραναν πως μια δίαιτα με παρθένο ελαιόλαδο, βοηθάει στο να ενισχύει τις μεμβράνες και να αυξάνει την αντοχή τους στις επιδράσεις που δέχονται από τις ελεύθερες ρίζες.

Σύμφωνα με έρευνες την Conde et al., διαπιστώθηκε ότι υπήρχε μια έντονη συσχέτιση ανάμεσα στα μικροβιακά προϊόντα (LPS και LBP) και οξειδωτικού στρες στην EAE. Αυτό το εύρημα έρχεται να ενισχύσει την υπόθεση που παρουσίασε η Escobedo et al., ότι μπορεί να γίνουν αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου, οι οποίες με τη σειρά τους επάγουν μια δευτερεύουσα φλεγμονή, εξαιτίας αυξημένης διαπερατότητας του εντέρου και εν τέλει μετανάστευσης των προϊόντων μικροβίων LPS και LBP προς το ΚΝΣ και αλλού. Όλο αυτό θα είχε ως αποτέλεσμα οξειδωτική βλάβη, διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, οίδηματικά φαινόμενα τα οποία θα είχαν ως επακόλουθο την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος περιφερειακά. Ένα οίδηματικό φαινόμενο θα μπορούσε να αντιστραφεί με την κατανάλωση των EVOO, OA και HT, καθώς αυτά τα προϊόντα μειώνουν τα επίπεδα LPS και LBP και κατ' επέκταση το οξειδωτικό στρες και τους φλεγμονώδεις παράγοντες (TFN- α , NF- κ Bp065 και NO), που σχετίζονται μεταξύ τους.

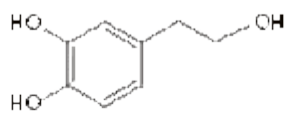
Αυτό που πρέπει όμως να επισημάνουμε, είναι πως η πλειονότητα των μελετών που αναφέρονται σε αυτοάνοσα νοσήματα και συγκεκριμένα στη MS, κάνουν λόγο για τη μεσογειακή διατροφή γενικά καθώς επίσης δε μπορεί εύκολα να αποδειχτεί προς το παρόν η δυσβίωση και κατά συνέπεια να αποδειχτεί η αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου και η σχέση που υπάρχει στην περίπτωση των αρουραίων με EAE.

Ειδικά για τη μεσογειακή διατροφή, η οποία περιλαμβάνει μεταξύ άλλων ως κύριο χαρακτηριστικό της το ελαιόλαδο, θα πρέπει να αναφέρουμε πως υπάρχουν και άλλα πολύτιμα συστατικά της μεσογειακής διαίτας με ευεργετική δράση, οπότε δε μπορούμε να γενικεύσουμε εύκολα τα αποτελέσματα που προκύπτουν για την ευεργετική δράση της και να τα χρησιμοποιήσουμε εύκολα ως αποδεικτικά στοιχεία της ευεργετικής δράσης του ελαιολάδου. Ομοίως, δεν έχει πραγματοποιηθεί μέχρι στιγμής κάποια κλινική μελέτη που να έρθει και να επιβεβαιώσει τα φαινόμενα αυτά σε άτομα με νευροφλεγμονώδεις διεργασίες, ειδικά σε περιπτώσεις MS, ούτως ώστε με αυτό τον τρόπο να γίνει η επανάληψη των γεγονότων που αναφέρθηκαν στη μελέτη με μοντέλο EAE. Και κατά συνέπεια στο απώτερο μέλλον καλό θα ήταν να γίνει μια κλινική μελέτη που θα αφορά ανθρώπους με MS, διότι μέχρι στιγμής βασιζόμαστε σε μελέτες που γίνονται και οι οποίες δεν αφορούν άμεσα την MS. Ευελπιστούμε, όπως έχουν μελετηθεί άλλα εξέχοντα συστατικά της μεσογειακής διαίτας, για παράδειγμα τα ω3/ω6, η βιταμίνες C και D και άλλα αντιοξειδωτικά να υπάρχει μια έρευνα που θα ασχοληθεί μόνο με το ελαιόλαδο.

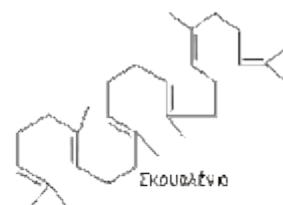
Και τέλος να αναφέρουμε πως σε όσες έρευνες βρήκαμε, υπάρχει και ένας άλλος περιορισμός και αυτός είναι πως δεν υπάρχει μια έρευνα που να στοχεύει μόνο στο εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο, που αποτελεί την καλύτερη κατηγορία ελαιολάδου, αλλά αναφέρονται γενικώς στο ελαιόλαδο ή στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.



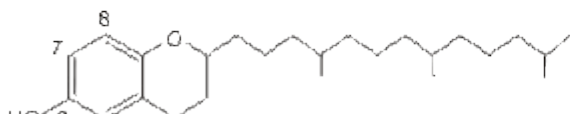
Τυροσάλη



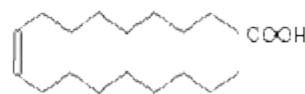
γ-βουτυροτυροσάλη



Σκουαλένιο



Τοκόλη



Ελαϊκό οξύ

α-Τοκοφερόλη, 5,7,8-τριμεθυλο-τοκόλη γ-Τοκοφερόλη, 7,8-διμεθυλο-τοκόλη
 β-Τοκοφερόλη, 5,8-διμεθυλο-τοκόλη δ-Τοκοφερόλη, 8-μεθυλο-τοκόλη

Πηγή : ΕΚΠΑ



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Κυριτσάκης, Α. (2007) *Ελαιόλαδο*. Κυριτσάκης, Αθήνα.
- 2) Γενική γραμματεία εμπορίου «Εθνική και Κοινοτική Νομοθεσία για το Ελαιόλαδο», 22/10/2018)
- 3) Σαρπάκη Α., & Χατζηδημητρίου Μ., (2016). Η Εμφάνιση της Ελιάς στον Ελλαδικό Χώρο, Ελαιοπαραγωγή, σελ: 18, Αθήνα.
- 4) Αλεξιάκης Σ.Α., (2017). Το Ελαιόλαδο και η Παραγωγή του, Εκδόσεις: Σιδέρης, Αθήνα.
- 5) El Riachy M., Priego-Capote F., León L., Rallo L., de Castro L., & Dolores M., (2011). Hydrophilic antioxidants of virgin olive oil Part 2: biosynthesis and biotransformation of phenolic compounds in virgin olive oil as affected by agronomic and processing factors, *Eur J Lipid Sci Tech*, 113(6):692 – 707.
- 6) Talhaoui N., Taamalli A., Gomez-Caravaca A.M., Gutierrez A.F. & Segura-Carretero A. Phenolic compounds in olive leaves: Analytical determination, biotic and abiotic influence, and health benefits. (2015). *Food Research International*, 77(2): 92-108.
- 7) Aponte M., Ungaro F., D'Angelo I., De Caro C., Russo R., Blaiotta G., Dal Piaz F., Calignano A. & Miro A. (2018). Improving in vivo conversion of oleuropein into hydroxytyrosol by oral granules containing probiotic *Lactobacillus plantarum* 299v and an *Olea europaea* standardized extract. *International Journal of Pharmaceutics*, 543:73-82.
- 8) Zugic T., Abdelkebir R., Alcantara C., Collado M.C., Garcia-Perez J.V., Melendez-Martinez A., Jambrak A.R., Lorenzo J.M. & Barba F.J. (2019). From extraction of valuable compounds to health promoting benefits of olive leaves through bio accessibility, bioavailability and impact on gut microbiota. *Trends in Food Science & Technology*, 83:63-77.
- 9) Gullon B., Gullon P., Eibes G., Cara C., De Tores A., Lopez-Linares J.C., Ruiz E. & Castro E. (2018). Valorisation of olive agro-industrial by-products as a source of bioactive compounds. *Science of The Total Environment*, 645(15):533-542.
- 10) Abenoza M., Benito M., Saldaña G., Álvarez I., Raso J., & Sánchez-Gimeno A.C., (2012). Effects of pulsed electric field on yield extraction and quality of olive oil, *Food Bioprocess Tech*, (6): 1367 – 1373.
- 11) Y. Sun, D. Zhou, F. Shahidi., (2018). Antioxidant properties of tyrosol and hydroxytyrosol saturated fatty acid esters. *Food Chemistry*, 245:1262-1268.
- 12) Plastina P., Benincasa C., Perri E., Fazio A., Augimeri G., Poland M., Witkamp R. & Meijerink J. (2019). Identification of hydroxytyrosol oleate, a derivative of hydroxytyrosol with anti-inflammatory properties, in olive oil by-products. *Food Chemistry*, 279(1):105-113.
- 13) Dos Santos Dilly R., Barretta C., Henschel Matos C., TortatoPiasecki B., Scolaro L.B., Malluta E.F., Bobato S., Specht C.M., Kurtz de Mello M. & Copi Kimura M., Miranda C.G. (2019). Nutritional status and consumption of inflammatory and anti-inflammatory foods by patients with inflammatory bowel diseases. *Journal of Coloproctology*, in press.
- 14) Foscolou A., Critselis E. & Panagiotakos D. (2018). Olive oil consumption and human health: a narrative review. *Maturitas*, 118: 60-66.

- 15) Menotti A. & Puddu P.E. (2015). How the seven countries study contributed to the definition and development of the Mediterranean diet concept: a 50-year journey. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis*, 25: 245-252.
- 16) Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., Covas M.L., Corella D. & Arós F., (2018). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *New England Journal of Medicine*, 378(25):34.
- 17) Visioli F., Franco M., Toledo E., Luchsinger J., Willett W.C., Hu F.B., & Martínez-González M.A. (2018). Olive oil and prevention of chronic diseases: summary of an International conference. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 28(7):649-656.
- 18) Martínez-González MA, Hershey M.S., Zazpe I. & Trichopoulou A. (2017). Transferability of the Mediterranean diet to non-Mediterranean countries: what is and what is not the Mediterranean diet. *Nutrients*, 9(11):1226.
- 19) Rodríguez-García C., Sánchez-Quesada S., Toledo E., Delgado-Rodríguez M. & Gaforio J.J. (2019). Naturally lignan-rich foods: a dietary tool for health promotion? *Molecules*, 24:917.
- 20) Schwingshackl L., Lampousi A. M., Portillo M.P., Romaguera D., Hoffmann G. & Boeing H. (2017). Olive oil in the prevention and management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and intervention trials, *Nutr. Diabetes* 7(4):262.
- 21) Roman G.C., Jackson R.E., Reis J., Roman A.N., Toledo J.B. & Toledo E. (2019). Extra-virgin olive oil for potential prevention of Alzheimer disease. *Revue Neurologique*, 175(10):705-723.
- 22) Rosignoli P., Fucelli R., Fabiani R., Servili M. & Morozzi G. (2013). Effect of olive oil phenols on the production of inflammatory mediators in freshly isolated human monocytes. *J Nutr Biochem*, 24:1513-1519.
- 23) Alkhatib A., Tsang C. & Tuomilehto J. (2018). Olive oil nutraceuticals in the prevention and management of diabetes: from molecules to lifestyle. *Internal Journal of Molecular Science*, 19:2024.
- 24) Saibandith B., Spencer J.P.E., Rowland J.R. & Commane D.M. (2017). Olive polyphenols and the metabolic syndrome. *Molecules*, 22:1082.
- 25) Aparicio-Soto M., Sánchez-Hidalgo M., Rosillo M.A., Castejón M.L. & Alarcón-De-La-Lastra C. (2016). Extra virgin olive oil: a key functional food for prevention of immune-inflammatory diseases. *Food & Function*, 7:4492-4505.
- 26) Wani T.A., Masoodi F.A., Gani A., Nabi Baba W., Rahmanian N., Akhter R., Wani I.A. & Ahmad M. (2018). Olive oil and its principal bioactive compound: Hydroxytyrosol – A review of the recent literature. *Trends in Food Science & Technology*, 77:77-90.
- 27) Fernandes J., Fialho M., Santos R., Peixoto-Placido C., Madeira T., Sousantos N., Virgolino A., Santos O. & Vaz Carneiro A. (2020). Is olive oil good for you? A systematic review and meta-analysis on anti-inflammatory benefits from regular dietary intake.
- 28) Peluso I., Sastry Yarla N., Ambra R., Pastore G. & Perry G. (2019). MAPK signalling pathway in cancers: Olive products as cancer preventive and therapeutic agents. *Seminars in Cancer Biology*, 56:185-195.
- 29) Barin L., Salmen A., Disanto G., Babacic H., Calabrese P., Chan A., Kamm C.P., Kesselring J., Kuhle J., Gobbi C., Por C., Puhon M.A. & Von Wyl V. (2018). The disease burden of Multiple Sclerosis from the individual and population perspective: Which symptoms matter most? *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 25: 112-121.

- 30) Barin L., Vaney C., Puhan M.A. & Von Wyl V. (2018). Recommended outcome measures for inpatient rehabilitation of multiple sclerosis are not appropriate for the patients with substantially impaired mobility. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 22:108-114.
- 31) Briggs F.B.S., Yu J.C., Davis M.F., Jiangyang J., Fu S., Parrotta E., Gunzler D.D. & Ontaneda D. (2019). Multiple sclerosis risk factors contribute to onset heterogeneity. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 28:11-16.
- 32) Calandri E., Graziano F., Borghi M. & Bonino S. (2019). Young adults' adjustment to a recent diagnosis of multiple sclerosis: The role of identity satisfaction and self-efficacy. *Disability and Health Journal*, 12(1):72-78.
- 33) Clare B.A., Bellinda J., K., Howard L.W. (2018). Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*, 97(4):742-768.
- 34) Lorefice L., Frau J., Coghe G., Pitzalis R., Gessa I., Contu F., Barracciu M.A., Marrosu M.G., Cocco E. & Fenu G. (2019). Assessing the burden of vascular risk factors on brain atrophy in multiple sclerosis: A case-control MRI study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 27:74-78.
- 35) Osman W.A., Labib D.A., Abdelhalm M.O. & Elrokh E.M. (2017). Synergistic analgesic, anti-pyretic and anti-inflammatory effects of extra virgin olive oil and ibuprofen in different experimental models in albino mice. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2017.
- 36) Calvao F., Valente X., Peluzio G., & Alfenas G., (2018). Consumption of extra virgin olive oil improves body composition and blood pressure in women with excess body fat: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial, *European Journal of Nutrition*, 3:131–147.
- 37) Reboredo-Rodríguez P., Varela-López A., Forbes- Hernández T.Y., Battino M., & Giampieri F., (2018). Phenolic compounds isolated from olive oil as nutraceutical tools for the prevention and management of cancer and cardiovascular diseases, *International Journal of Molecular Sciences*, 3:37–48.
- 38) Abe R., Beckett J., Abe R., Nixon A., Rochier A., Yamashita N., & Sumpio B., (2011). Olive oil polyphenol oleuropein inhibits smooth muscle cell proliferation, *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, 41: 814 - 820.
- 39) Bullota S., Celano M., Lepore S.M., Montalcini T., Pujia A., & Russo D., (2014). Beneficial effects of the olive oil phenolic components oleuropein and hydroxytyrosol: focus on protection against cardiovascular, *Journal of Translational Medicine*, 12:219.
- 40) Bozzetto, L., Alderisio, A., Giorgini, M., Barone, F., Giacco, A., Riccardi, G., Rivellese, A.A., Annuzzi, G. (2016). Extra-virgin olive oil reduces glycemic response to a high-glycemic index meal in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 39:518-524.
- 41) Itoh, K., Moriguchi, R., Yamada, Y., Fujita, M., Yamato, T., Oumi, M., Holst, J.J. & Seino, Y. (2014). High saturated fatty acid intake induces insulin secretion by elevating gastric inhibitory polypeptide levels in healthy individuals. *Nutrition Research*, (34) 8:653-660.
- 42) Bozzetto L., Alderisio A., Clemente G., Giorgini M., Barone F., Griffo E., Costabile G., Vetrani C., Cipriano P., Giacco A., Riccardi G., Albarosa Rivellese A. & Annuzzi G. (2019). Gastrointestinal effects of extra-virgin olive oil associated with lower postprandial glycemia in type 1 diabetes. *Clinical Nutrition*, 38(6):2645-2651.
- 43) Cayela J.A. & Garcia J.F. (2017). Sorting olive oil based on alpha-tocopherol and total tocopherol content using near-infra-red spectroscopy (NIRS) analysis. *Journal of Food Engineering*, 202:79-88.

- 44) Talhaoui N., Taamalli A., Gomez-Caravaca A.M., Fernandez-Gutierrez A. & Segura-Carretero. (2015). Phenolic compounds in olive leaves: Analytical determination, biotic and abiotic influence, and health benefits. *Food Research International*, 77(2):92-108.
- 45) Alvarez-Laderas I., Ramos T.L., Medrano M., Caracuel-Garcia R., Barbado M.V., Sanchez-Hidalgo M., Zamora R., De la Lastra C.A., Hidalgo F.J., Piruat J.I., Caballero-Velazquez T. & Perez-Simon J.A. (2019). Polyphenolic Extract (PE) from Olive Oil Exerts a Potent Immunomodulatory Effect and Prevents Graft-versus-Host Disease in a Mouse Model. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. In press.
- 46) Mohtashami L., Shakeri A. & Javadi B. (2019) Neuroprotective natural products against experimental autoimmune encephalomyelitis: A review. *Neurochemistry International*, 129:104-516.
- 47) <http://www.anesthesia.gr/uploads/2015/02>
- 48) <http://www.teiath.gr/userfiles/akanellou/phys2%20fylli%20kns.pdf>
- 49) <ftp.soc.uoc.gr/physco/kastellakis/neurobiology.doc>
- 50) *Nat Immunol.* 2017 Jun 20;18(7): 716–724.
- 51) primaryimmune.org/about-primary-immunodeficiencies/immune-system-and-primary-immunodeficiency
- 52) *J Clin Invest.* 2015 Jun 1; 125(6): 2228–2233. Mechanisms of human autoimmunity Michael D. Rosenblum, Kelly A. Remedios, and Abul K. Abbas
- 53) 2. Targownik LE, Bernstein CN. Infectious and malignant complications of TNF inhibitor therapy in IBD. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(12):1835–1842. doi: 10.1038/ajg.2013.294. [PubMed]
- 54) 3. Zenewicz LA, Abraham C, Flavell RA, Cho JH. Unraveling the genetics of autoimmunity. *Cell.* 2010;140(6):791–797. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.003.
- 55) 4. Hafler D, Housley W, Marson A. Genetics of autoimmunity. *J Clin Invest.* 2015;125(6):2234–2241. doi: 10.1172/JCI78086.
- 56) Root-Bernstein R, Fairweather D. Complexities in the relationship between infection and autoimmunity. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(1):407.
- 57) Jorge Correale, María I Gaitán, María C Ysraelit, Marcela P Fiol *Brain* 140 (3), 527-546 2017 Mar 1
- 58) Conde, C., Escribano, B. M., Luque, E., Aguilar-Luque, M., Feijóo, M., Ochoa, J. J. Ochoa, M. La Torre, A.I. Giraldo, R. Lillo, E. Agüera, A. Santamaría. Túnez, I. (2018). The protective effect of extra-virgin olive oil in the experimental model of multiple sclerosis in the rat. *Nutritional Neuroscience*, 1–12.
- 59) Health Effects of Phenolic Compounds Found in Extra-Virgin Olive Oil, By-Products, and Leaf of *Olea europaea* L. Annalisa Romani, Francesca Ieri, Silvia Urciuoli, Annalisa Noce, Giulia Marrone, Chiara Nediani and Roberta Bernini *Nutrients.* 2019 Aug; 11(8): 1776.
- 60) *Yonsei Med J.* 2007 Feb 28; 48(1): 11–23.
- 61) Aparicio-Soto, M., Sánchez-Hidalgo, M., Cárdeno, A., Lucena, J. M., González-Escribano, F., Castillo, M. J., & Alarcón-de-la-Lastra, C. (2017). The phenolic fraction of extra virgin olive oil modulates the activation and the inflammatory response of T cells from patients with systemic lupus erythematosus and healthy donors. *Molecular Nutrition & Food Research, Mol Nutr Food Res.* 2017 Aug;61(8).
- 62) Virgin Olive Oil and Its Phenol Fraction Modulate Monocyte/Macrophage Functionality: A Potential Therapeutic Strategy in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. Marina Aparicio-Soto, Sergio Montserrat-de la Paz, Marina Sanchez-Hidalgo, Ana Cardeno, Beatriz Bermudez, Francisco J G Muriana, Catalina Alarcon-de-la-Lastra. *Br J Nutr.* 2018 Sep;120(6):681-692.

