



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



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**‘ Ο ρόλος του ελαιολάδου στον άξονα εντέρου – εγκεφάλου και  
στο Αλτσχάιμερ’**

Πραγαφίλης Σωτήριος  
Διαιτολόγος - Διατροφολόγος

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Δαρδιάτης Ευθύμιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Μπόγδανος Δημήτριος, Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Τμήμα  
Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Σγάντζος Μάρκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ανατομίας – Ιστορία της Ιατρικής, Τμήμα  
Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

**Λάρισα, 2023**



**UNIVERSITY OF THESSALY**  
**SCHOOL OF HEALTH SCIENCES**  
**FACULTY OF MEDICINE**  
**POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM**  
**NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**

---



**DIPLOMA THESIS**

**'The role of olive oil in the gut-brain axis and in Alzheimer's'**

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ</b>	<b>3</b>
<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b>	<b>5</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>7</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	<b>8</b>
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>1. ΕΛΑΙΟΛΑΔΟ</b>	<b>9</b>
1.1 Ιστορική ανασκόπηση	9
1.2 Περιεχόμενα και Ευεργετικά αποτελέσματα της Μεσογειακής Διατροφής	9
1.3 Διατροφική Αξία	13
<b>2. ΑΞΟΝΑΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ - ΦΑΙΝΟΛΕΣ</b>	
2.1 Φαινόλες Γενικά	13
2.2 Μέθοδοι αξιολόγησης περιεκτικότητας πολυφαινολών στο ελαιόλαδο	14
2.3 Η αντιοξειδωτική ικανότητα των φαινολών και οι ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία	16
2.4 Δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS)	18
2.5 Άξονας εντέρου-εγκεφάλου γενικά	21
2.6 Επίδραση του ελαιολάδου στη μικροχλωρίδα του εντέρου και στην ανάπτυξη νευροεκφυλιστικών	22

---

ασθενειών όπως το Αλτσχάιμερ	
2.7 Επίδραση στη διατροφογεννητική	31
2.8 Η επίδραση των συμπληρωμάτων ωμέγα-3 λιπαρών οξέων (FA) στη σύνθεση μικροβίων και στη συνέχεια στο AD	33
<b>3. ΑΛΤΣΧΑΙΜΕΡ</b>	
3.1 Γενικά	38
3.2 Μελέτες που αποδεικνύουν τον ευεργετικό ρόλο του ελαιολάδου κατά της νόσου Αλτσχάιμερ	39
3.3 Η ευεργητική επίδραση των φαινολικών συστατικών του ελαιολάδου στην πρόληψη της νόσου Αλτσχάιμερ	41
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>46</b>

---

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα διπλωματική εργασία με θέμα « Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΛΑΙΟΛΑΔΟΥ ΣΤΟΝ ΑΞΟΝΑ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΚΑΙ ΣΤΟ ΑΛΤΣΧΑΙΜΕΡ » του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας εκπονήθηκε με την συμβολή ορισμένων ανθρώπων τους οποίους αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω.

Πρώτα απ' όλα, στον επιβλέπων καθηγητή μου κο. Δαρδιώτη Ευθύμιο, για τη συνεχή καθοδήγηση και την αμέριστη υποστήριξη που μου παρείχε σε όλο αυτό το διάστημα.

Επιπλέον, θέλω να ευχαριστήσω θερμά τους φίλους μου και συμφοιτητές μου που με την συμπαράστασή τους συνέβαλαν στην εκπλήρωση του στόχου μου.

Τέλος, οφείλω να αφιερώσω τη διπλωματική μου εργασία στους γονείς μου που μου συμπαραστάθηκαν όλα τα χρόνια της φοίτησης μου στο Π.Θ .

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εργασία έχει θέμα το ρόλο του ελαιόλαδου στον άξονα εντέρου-εγκεφάλου και στο Αλτσχάιμερ. Το ελαιόλαδο αποτελεί βασική επιλογή της μεσογειακής διατροφής και είναι γνωστό για τα πολλαπλά του οφέλη. Ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου αποτελεί την αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου και τον εγκέφαλο, η οποία πραγματοποιείται μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου και το νευρικό σύστημα. Επιπρόσθετα, το ελαιόλαδο περιέχει πολυφαινόλες, οι οποίες είναι φυτικές χημικές ουσίες που χωνεύονται από τα βακτήρια του εντέρου. Οι πολυφαινόλες αυξάνουν τα υγιή βακτήρια του εντέρου και μπορούν να βελτιώσουν τη γνωστική λειτουργία. Τέλος, περιγράφεται η σχέση του ελαιόλαδου και της νόσου Αλτσχάιμερ, μιας νόσου που εξελίσσεται προοδευτικά, καταστρέφοντας τη μνήμη και άλλες σημαντικές νοητικές λειτουργίες του εγκεφάλου.

**Λέξεις κλειδιά:** Ελαιόλαδο, Αλτσχάιμερ, Άξονας εντέρου-εγκεφάλου, πολυφαινόλες, Ω-3 λιπαρά οξέα, Μεσογειακή Διατροφή

## ABSTRACT

The paper focuses on the role of olive oil in the gut-brain axis and in Alzheimer's. Olive oil is a key choice of the Mediterranean diet and is known for its multiple benefits. The gut-brain axis is the two-way communication between the microbial flora, the gut and the brain, which takes place through the vagus nerve and the nervous system. Additionally, olive oil contains polyphenols, which are plant chemicals digested by gut bacteria. Polyphenols increase healthy gut bacteria and can improve cognitive function. Finally, the relationship between olive oil and Alzheimer's disease is described, a disease that progresses progressively, destroying memory and other important mental functions of the brain.

**Keywords:** Olive oil, Alzheimer's. Gut-brain axis, polyphenols, omega-3 fatty acids, Mediterranean Diet

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ελιά ανήκει στη βοτανική οικογένεια Oleaceae της οποίας το γένος *Olea* έχει σαράντα είδη. Το σημερινό σύγχρονο ελαιόλαδο παράγεται από τον καρπό της *Olea europaea subsp. europaea var. europaea* (που πρέπει να διακρίνεται από τον άγριο ξάδερφό του *var. sylvestris*). Σύμφωνα με το Διεθνές Συμβούλιο Ελαιολάδου τα πρώτα αρχαία ελαιόδεντρα καλλιεργήθηκαν πριν από περίπου 6000 χρόνια στη Μέση Ανατολή. Οι πρώτες γραπτές αναφορές σε ελιές έχουν βρεθεί σε πήλινες πινακίδες ηλικίας 4400 ετών που ανακαλύφθηκαν κοντά στην Ebla, μια αρχαία συριακή πόλη. Οι Φοίνικες φαίνεται ότι εξάπλωσαν την ελαιοκαλλιέργεια σε όλη τη Μεσόγειο. Ο πλούτος της Μινωικής Αυτοκρατορίας λέγεται ότι βασιζόταν στην ελαιοκαλλιέργεια και διεξάγονταν πόλεμοι για ελαιώνες και εμπορικούς δρόμους. Στεφάνια ελιάς από την αγριελιά, Καλλιστέφανος ελιάς, τοποθετούνταν στα κεφάλια των νικητών των αρχαίων Ολυμπιακών αγώνων. Στην Ιλιάδα, ο Όμηρος αναφέρεται στο ελαιόλαδο ως "υγρό χρυσάφι". Ο μεγάλος ιστορικός Πλίνιος έγραψε: "Εκτός από το αμπέλι δεν υπάρχει φυτό που να φέρει καρπό τόσο μεγάλης σημασίας όσο η ελιά". Το ελαιόλαδο έχει χρησιμοποιηθεί ως πηγή διατροφής, καύσιμης ύλης σε λυχνάρια, λιπαντικά για αθλητές και πολεμιστές και σε θρησκευτικές τελετές (Ψαλμός 23:5 "Όυ χρίσεις το κεφάλι μου με λάδι"). Το ελαιόλαδο και η ελιά θεωρούνται ιερά από τις τρεις μεγάλες μονοθεϊστικές θρησκείες: τον Ιουδαϊσμό, τον Χριστιανισμό και το Ισλάμ. Για χιλιάδες χρόνια, η θετική επίδραση του ελαιολάδου στην υγεία έχει καταγραφεί σε όλη την ιστορία. Πιο πρόσφατα έχουμε επιστημονικά στοιχεία που επικυρώνουν τη σοφία των αρχαίων. Αυτά τα παραδείγματα φυσικής προστασίας από πρόωρο θάνατο, στεφανιαία νόσο και έμφραγμα του εγκεφάλου έχουν αγνοηθεί σε μεγάλο βαθμό στην ευρεία επιστημονική αναζήτηση για μια φαρμακολογική μαγική σφαίρα, ένα χάπι που θα εξασφαλίσει μακροζωία και θα αποτρέψει τις ασθένειες της γήρανσης, ιδίως την καθυστερημένη έναρξη της νόσου Αλτσχάιμερ. Λαμβάνοντας υπόψη τη σχεδόν πλήρη αποτυχία των φαρμάκων για το Αλτσχάιμερ [1] που επηρεάζουν το βήτα αμυλοειδές (Ab) και την πρωτεΐνη tau (tP) και τη σημασία των αγγειακών παραγόντων στην παθογένεση των νευροεκφυλιστικών ασθενειών, μια έγκαιρη ανασκόπηση των φυσιολογικά προστατευτικών αγγειακών παραγόντων στο Αλτσχάιμερ είναι σημαντική.



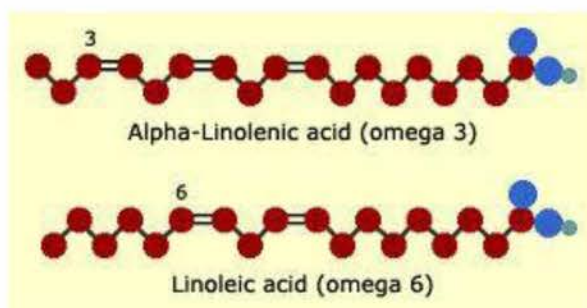
## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 Το ελαιόλαδο είναι πιθανώς υπεύθυνο για ένα σημαντικό μέρος των υγιεινών επιπτώσεων της μεσογειακής διατροφής. [2] Το ελαιόλαδο παράχθηκε πρώτα στην Ελλάδα γύρω στα 1500 χρόνια π.Χ. στην εποχή του χαλκού στη Μινωική Κρήτη [3]. Όχι απροσδόκητα, οι Έλληνες έχουν την υψηλότερη κατανάλωση ελαιολάδου στον κόσμο σε 20 kg κατά κεφαλήν ετησίως. [4] Η Ελλάδα, η Ιταλία και η Ισπανία καταναλώνουν το 69% του παγκόσμιου ελαιολάδου. Η παραγωγή του παγκόσμιου ελαιολάδου μειώθηκε κατά 20 % για τις συγκομιδές 2016/17 και 2017/18. Η κατανάλωση στις ΗΠΑ αυξήθηκε από το 1995, αλλά η αξιοποίηση του ελαιολάδου είναι περίπου 6% της συνολικής παραγωγής στην Καλιφόρνια και στο Τέξας. Το ελαιόλαδο έχει εγγενή θρεπτική αξία και προσφέρει πρόσθετα οφέλη στα τρόφιμα που συνήθως παρασκευάζονται με ελαιόλαδο (λαχανικά, ψάρια). Το ελαιόλαδο είναι ένας φυσικός χυμός, σε αντίθεση με τα σπορέλαια από ηλιάνθο, σόγια και κράμβη (canola) που πρέπει να εξευγενιστούν αλλάζοντας ως εκ τούτου την αρχική τους σύνθεση. Από προεπιλογή του Διεθνούς Συμβουλίου Ελαιολάδου, λαμβάνεται παρθένο ελαιόλαδο από τον καρπό της ελιάς με μηχανικά ή άλλα μέσα υπό θερμικές συνθήκες (συνήθως ψυχρής πίεσης) που δεν οδηγούν σε αλλαγές. Οι ελιές δεν υποβάλλονται σε άλλη επεξεργασία από πλύση, μετάγγιση, φυγοκέντρηση και διήθηση. Υπάρχουν διάφορες κατηγορίες παρθένου ελαιολάδου συμπεριλαμβανομένων εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο (EVOO) που έχει τέλεια γεύση και άρωμα, (αισθητική βαθμολογία > 6.5) με μέγιστη οξύτητα 1% από ελαϊκόοξύ (1 g/100 g). Το παρθένο ελαιόλαδο εκλεκτής ποιότητας και ημιλεπτό ή συνηθισμένο παρθένο ελαιόλαδο έχει φθίνοντα οργανοληπτικά αποτελέσματα και αυξημένη οξύτητα από την περιεκτικότητα σε ελαϊκό οξύ (2% και 3,3% αντίστοιχα).[4] Εκτός από τις υψηλές οργανοληπτικές του ιδιότητες, το έξτρα παρθένο ελαιόλαδο έχει αξιοσημείωτη αντιοξειδωτική ικανότητα (συνολικό αντιοξειδωτικό δυναμικό παγίδευσης των ριζών: 668 nM/mL) [5] λόγω της μέγιστης περιεκτικότητας αντιοξειδωτικών ενώσεων. Το ελαιόλαδο έχει εκατοντάδες μικροθρεπτικά συστατικά.

1.2 Το έξτρα παρθένο ελαιόλαδο είναι μια πλούσια πηγή μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFA) συμπεριλαμβανομένου του ελαϊκού οξέος (C18:1) και του παλμιτελαϊκού οξέος (C16:1).[4] Το ελαιόλαδο πρέπει να έχει ελεύθερη οξύτητα, εκφραζόμενη σε ελαϊκό οξύ, 0,8 γραμμάρια ανά 100 γραμμάρια κατ' ανώτατο όριο, σύμφωνα με τα πρότυπα του Διεθνούς Συμβουλίου Ελαιολάδου. Τα κύρια πολυακόρεστα λιπαρά οξέα στο ελαιόλαδο περιλαμβάνουν το λινολεϊκό οξύ και χαμηλά επίπεδα α-λινολενικού οξέος (εικόνα 1) που κυμαίνεται από 0,51% έως 0,78%.[6] Το λινολεϊκό οξύ θεωρείται το πιο ισχυρό διατροφικό λιπαρό οξύ που μειώνει τη χοληστερόλη και την LDL

χοληστερόλη. Επιπρόσθετα αναφέρεται [7] συγκεντρωτική ανάλυση με 30 προοπτικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 68.659 συμμετέχοντες με επακόλουθες ενέργειες που κυμαίνονται από 2,5 έως 31,9 χρόνια τεκμηριώνοντας 15.198 καρδιαγγειακά συμβάματα. Υψηλότερα επίπεδα λινελαϊκού οξέος συσχετίζονται σημαντικά με μικρότερο κίνδυνο ολικού επεισοδίου καρδιαγγειακή νόσος (HR = 0,93,95% CI: 0,88-0, 99), χαμηλότερη καρδιαγγειακή θνησιμότητα (HR = 0,78,95% CI: 0,70-0, 85) και ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (HR = 0,88,95% CI: 0,79-0, 98), καθώς και χαμηλότερο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου (HR = 0,94,95% CI: 0,88-1, 00). Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα που περιέχονται στο EVOO είναι παλμιτικό οξύ (C16:0) (9,2% - 12,47%) και σε μικρότερες ποσότητες στεατικό (C18:0) (1,39% - 3,5%) και μυριστικά οξέα (C14: 0) (0,05%). Μακρύτερη αλυσίδα με κορεσμένα λιπαρά οξέα (C20) μπορεί να εμφανιστεί σε ποσότητα ιχνών.



Εικόνα 1: α - λινολενικό οξύ και λινολεϊκό οξύ [6]

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα MUFAs όπως το ελαιϊκό οξύ και τα PUFA στο ελαιόλαδο έχουν διάταξη διπλού δεσμού. δηλαδή, τα άτομα υδρογόνου είναι στην ίδια πλευρά του διπλού δεσμού.(εικόνα 1) Η θέρμανση φυτικών ελαίων προκαλεί ισομερισμό των τρανς όπου τα άτομα υδρογόνου στρέφονται σε αντίθετες πλευρές του δεσμού που σχηματίζει τη διαμόρφωση trans που ισιώνει την αλυσίδα λιπαρών οξέων, αλλάζοντας τη συνοχή του από υγρό σε στερεό (όπως στην μερικώς υδρογονωμένη φυτική σύντηξη). Το ελαιόλαδο είναι εξαιρετικά ανθεκτικό στο σχηματισμό των trans λιπαρών οξέων με θέρμανση. Το παρατεταμένο τηγάνισμα αραβοσιτέλαιου ή ηλιελαίου στους 200 βαθμούς Κελσίου αυξάνει το περιεχόμενο trans λιπαρών οξέων σε ποσοστό άνω του 12%· σε αντίθεση, κατά το τηγάνισμα με ελαιόλαδο η περιεκτικότητα σε trans λιπαρά παραμένει κάτω από 5,5%, ακόμη και μετά από επτά ώρες θέρμανσης.[8] Η αντοχή του ελαιόλαδου στη trans ισομερίωση των λιπαρών οξέων με τη θέρμανση αυξάνει τα πλεονεκτήματά της για την ανθρώπινη υγεία, σύγκριση με άλλα φυτικά έλαια. Η ανθρώπινη κατανάλωση trans λιπαρών οξέων έχει σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία που οδήγησαν σε κανονισμούς δημόσιας υγείας που απαγορεύουν τα trans λιπαρά οξέα από βιομηχανικά και εμπορικά τρόφιμα. Υπάρχει ουσιαστική αύξηση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου με κατανάλωση trans-λιπαρών σε χαμηλές ποσότητες (1% - 3% της συνολικής

ενεργειακής πρόσληψης). Πραγματοποιήθηκε μια μετα-ανάλυση [9] με προοπτικές μελέτες που περιελάμβαναν περίπου 140.000 άτομα και κατέδειξαν αύξηση 2% στην ενεργειακή πρόσληψη από τα trans λιπαρά οξέα αυξημένη συχνότητα ισχαιμικής στεφανιαίας νόσου 23% (RR = 1,23,95% CI: 1,11-1, 37, P < 0,001). Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν σε συγκεντρωτικές αναδρομικές και προοπτικές μελέτες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των τρανς λιπαρών οξέων περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο άνοιας στους ηλικιωμένους [10] που επιτυγχάνεται με μείωση της HDL χοληστερόλης, μαζί με τις αυξήσεις της LDL χοληστερόλης, λόγου T-C/HDL-C, τριγλυκεριδίων και λιποπρωτεΐνης (a) - Lp(a). Επιπλέον, τα trans λιπαρά προάγουν την αθηροσκλήρωση με φλεγμονή που αυξάνει, τον παράγοντα νέκρωσης όγκων-άλφα (TNFα), τους υποδοχείς TNF, Ιντερλευκίνη- 6 (IL- 6), C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και τη μονοκυτταρική πρωτεΐνη χημειοπροσέλκυσης. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία επιταχύνεται με την αύξηση του διαλυτού μορίου ενδοκυτταρικής προσκόλλησης 1 (sICAM-1), του διαλυτού μορίου προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων 1 (sVCAM-1) και της E-σελεκτίνης.[11]

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες μεγάλη έμφαση έχει δοθεί στην μείωση της κατανάλωσης κορεσμένων λιπαρών με σκοπό τη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης. Το EVOO είναι μια υγιής πηγή MUFA και PUFA συμπεριλαμβανομένου του λινελαϊκού οξέος. Υψηλή περιεκτικότητα σε MUFA στη διατροφή ισοδυναμεί με αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης και μείωση των τριγλυκεριδίων σε σύγκριση με δίαιτα χαμηλών λιπαρών-υψηλών υδατανθράκων. Επιπλέον, το EVOO βελτιώνει τη μεταγευματική λιπιδαιμία προκαλώντας μείωση της δόσης στα μεταγευματικά επίπεδα τριακυλογλυκερόλης, σε σύγκριση με την ανταπόκριση στην πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών. Αυτές οι επιδράσεις εμφανίζονται να είναι ιδιαίτερα επωφελείς σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.[12]

Το ελαιόλαδο περιέχει επίσης υδρογονάνθρακες όπως είναι το σκουαλένιο το οποίο είναι ενδιάμεσο στοιχείο στη σύνθεση χοληστερόλης, ευρισκόμενο στο ελαιόλαδο σε μεγάλες ποσότητες.[13] Επίσης, το ελαιόλαδο περιέχει στερόλες. Οι κύριες εξ' αυτών είναι οι β-σιτοστερόλες και οι καμπεστερόλες, δομικά σχετιζόμενες με τη χοληστερόλη, που περιέχει μικρότερες ποσότητες D-7 στιγμαστερόλης, μπρασικαστεροόλης και χοληστερόλης. Άλλο ένα στοιχείο που περιέχεται είναι τα φωσφολιπίδια. Περιέχει φωσφατιδυλοχολίνη (λεκιθίνη), φωσφατιδυλαιθανολαμίνη και φωσφατιδυλοϊνσιτόλη, σημαντικά συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών. Οι Razquin et al. [14] έδειξαν στη μελέτη PREDIMED (*Prevención con Dieta Mediterránea*) ότι οι πολυακόρεστες φωσφατιδυλοχολίνες και οι πολυακόρεστοι εστέρες χοληστερόλης φαίνεται να παρέχουν προστασία έναντι εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ οι φωσφατιδυλαιθανολαμίνες πιθανώς σχετίζονται με υψηλότερο

κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. Το λιπίδιο πλάσματος κοόρτης δεν επηρεάστηκε ουσιαστικά από τη μεσογειακή διατροφή. Η μεσογειακή διατροφή, πλούσια σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης και ενσωματωμένη μέτρια πρόσληψη ψαριών και κρασιού και χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και επεξεργασμένων τροφίμων, έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιων ασθενειών και αυξημένο προσδόκιμο ζωής, όπως αποδεικνύεται από μια σειρά τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Αναπόσπαστο συστατικό της μεσογειακής διατροφής, το έξτρα παρθένο ελαιόλαδο (EVOO), το οποίο λαμβάνεται μέσω της μηχανικής εκχύλισης του καρπού της ελιάς, χωρίς τη χρήση θερμότητας ή διαλυτών και απαιτείται να μην έχει μεγαλύτερη από 0,8% ελεύθερη οξύτητα, είναι ευρέως γνωστό για τις οργανοληπτικές και θρεπτικές του ιδιότητες καθώς και για τις ευεργετικές του επιδράσεις σε μια σειρά από δείκτες καρδιομεταβολικής υγείας και κινδύνου χρόνιων ασθενειών. Οι ιδιότητες που προάγουν την υγεία του EVOO έχουν αποδοθεί σε μεγάλο βαθμό στην υψηλή συγκέντρωση μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, καθώς και στην παρουσία μιας ποικιλίας φαινολικών ενώσεων. Οι μηχανισμοί με τους οποίους το EVOO ασκεί θετικά αποτελέσματα στην καρδιαγγειακή και μεταβολική υγεία είναι πολυάριθμοι και περιλαμβάνουν επιδράσεις στη μείωση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα, καθώς και αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτικά αποτελέσματα που επηρεάζονται από την πολυφαινόλη μέσω της αναστολής της κυκλοοξυγενάσης-2, καταστολή της έκφρασης συνθάσης νιτρικού οξειδίου και ενεργοποίηση παράγοντα που σχετίζεται με τον πυρηνικό παράγοντα ερυθροειδή-2. Το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο και οι φαινολικές ενώσεις του είναι πολλά υποσχόμενα για την πρόληψη και τη θεραπεία ορισμένων νευροεκφυλιστικών ασθενειών, όπως η νόσος Alzheimer (AD). Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι μια μεσογειακή διατροφή πλούσια σε EVOO μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο AD. Μελέτες τρωκτικών υποστηρίζουν επίσης αυτά τα ευρήματα, αποκαλύπτοντας ότι η από του στόματος χορήγηση EVOO και ειδικών φαινολικών ενώσεων EVOO, ειδικότερα, μπορεί να μειώσει τη συσσώρευση εναποθέσεων β-αμυλοειδούς (Αβ) και νευροπαθολογίες του σε μοντέλα ποντικών με AD, με αποτέλεσμα βελτιωμένη μνήμη και γνώση. Τα συσσωρευμένα στοιχεία υποστηρίζουν την ιδέα ότι η κατανάλωση μιας μεσογειακής διατροφής πλούσιας σε EVOO μπορεί επίσης να προωθήσει ευνοϊκά αποτελέσματα στη μικροχλωρίδα του εντέρου και στους σχετικούς μικροβιακούς μεταβολίτες, υποστηρίζοντας την υγεία του εντερικού περιβάλλοντος. Παράλληλα, έχουν παρατηρηθεί θετικές επιδράσεις στη μικροχλωρίδα του εντέρου και στην εντερική ανοσία με την κατανάλωση EVOO σε ζώα και ανθρώπους. Το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο επηρεάζει τη μικροχλωρίδα του εντέρου μειώνοντας την αφθονία παθογόνων βακτηρίων, διεγείροντας την ανάπτυξη ωφέλιμων βακτηρίων και αυξάνοντας την παραγωγή μικροβιακά παραγόμενων λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFAs), τα οποία ασκούν ένα ευρύ φάσμα αντιφλεγμονωδών επιδράσεων και μπορεί να ρυθμίσει την έκφραση μιας ποικιλίας γονιδίων μέσω επιγενετικών μηχανισμών. Η χορήγηση του EVOO επηρεάζει την υγεία του εντερικού βλεννογόνου και υποστηρίζει την ομοιοστάση της μικροχλωρίδας του εντέρου ενθαρρύνοντας την παραγωγή

εντερικής ανοσοσφαιρίνης Α (IgA), όπως ποσοτικοποιείται με ενζυμικές ανοσοπροσροφητικές δοκιμές χρησιμοποιώντας ομογενοποιημένα κοπράνων. απόσβεση της φλεγμονώδους παραγωγής κυτοκίνης υποστήριξη της παραγωγής και της έκφρασης κυτοκινών και παραγόντων μεταγραφής που εμπλέκονται στη μείωση της φλεγμονής και στην προώθηση της ανοσιακής ανοχής στο έντερο . και προστασία από οξειδωτικούς τραυματισμούς του εντέρου μέσω της ισχυρής αντιοξειδωτικής δράσης των φαινολικών εκχυλισμάτων ΕVΟΟ[15]

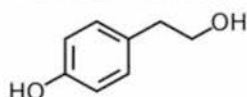
1.3 Η διατροφική αξία του ελαιόλαδου στα 100 γραμμάρια ελαιόλαδο έχει 884 θερμίδες, 100 γρ. λίπη, μέταλλα και ιχνοστοιχεία. Περιέχει κορεσμένα λιπαρά 14γρ , μονοακόρεστα λίπη 73γρ τα περισσότερα εκ των οποίων ολείκά οξέα 18 ανθράκων, Ω-6 9,7γρ, Ω-3 0,7γρ, βιταμίνη Ε και βιταμίνη Κ. Επιπρόσθετα περιέχει αντιοξειδωτικά τα οποία είναι βιοενεργές φυτοχημικές ενώσεις και πολλές απ' αυτές λειτουργούν προστατευτικά για ασθένειες και βλάβες της υγείας. Ένα απ' τα βασικά αντιοξειδωτικά στοιχεία του ελαιόλαδου με αντιφλεγμονώδη δράση είναι η ολεοκανθάλη και η ελαιουρωπεΐνη που αποτρέπουν την οξείδωση της LDL χοληστερίνης.[16]

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

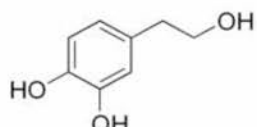
2.1 Η νευροπροστατευτική δράση των φαινολών του ελαιόλαδου έχει μελετηθεί εκτενώς [17]. Οι φαινόλες που συντέθηκαν από την ελιά (*Olea europaea* L.) βρίσκονται κυρίως στο φύλλα και στις δρύπες ως άμυνα κατά της εισβολής των μικροβίων ή των μυκήτων και εντόμων[18]. Οι φαινολικές ενώσεις είναι τα κύρια αντιοξειδωτικά που βρίσκονται στο ΕVΟΟ και περιλαμβάνουν σεκοϊριδοειδή, όπως την ελευροπεΐνη (3,4-διυδροξυ-φαινυλ-ελενολικό οξύ) και την ελαοκανθάλη· απλές φαινόλες [19] όπως υδροξυτυροσόλη (3,4-διυδροξυφαινόλη-αιθανόλη) και τυροσόλη (4-υδροξυ-φαινυλ-αιθανόλη)· και λιγνάνες [20] . Τα σεκοϊριδοειδή υδρολύονται εύκολα κατά την παραγωγή λαδιού και την ωρίμανση, αυξάνοντας την υδροξυτυροσόλη και την τυροσόλη που δίνουν πικρή γεύση σε ελαιόλαδο.[21]

2.2 Τα ευεργετικά αποτελέσματα της μεσογειακής διατροφής μπορεί να αποδοθούν όχι μόνο στην υψηλή σχέση μεταξύ κορεσμένων και ακόρεστων λιπαρών οξέων του ελαιολάδου αλλά και στην αντιοξειδωτική ιδιότητα των φαινολικών του ενώσεων. Αυτές οι ενώσεις οι οποίες είναι υδρόφιλες περιέχονται στις ελιές και στο λάδι. Η τάξη των φαινολών περιλαμβάνει κι άλλες ουσίες όπως το βανιλικό οξύ, το γαλλικό οξύ, το κουμαρικό οξύ, καφεϊκά οξέα, τυροσόλη, υδροξυτυροσόλη αλλά και πιο πολύπλοκες ενώσεις όπως τα σεκοιριδοειδή και τις λιγνάνες. (Εικόνα 2) Ιστορικά αυτές οι ενώσεις όπως το καφεϊκό οξύ, το βανιλικό οξύ, το π-κουμαρικό και το ο-κουμαρικό οξύ, καθώς επίσης και 4-υδροξυβενζοϊκά οξέα αντιπροσωπεύουν την πρώτη ομάδα απλών φαινολών που παρατηρήθηκε στο παρθένο ελαιόλαδο. Έχει αναφερθεί επίσης η παρουσία απλών φαινολικών οξέων ως δευτερεύοντα συστατικά στο ελαιόλαδο. Είναι απαραίτητο να σημειωθεί ότι τα ραφιναρισμένα λάδια δεν έχουν σημαντική περιεκτικότητα σε πολυφαινόλες. Τα δεδομένα στις συγκεντρώσεις των φαινολικών ενώσεων, τα οποία είναι υπεύθυνα για τις αισθητήριες και αντιοξειδωτικές ιδιότητες των ελαιολάδων υψηλής ποιότητας, δε συμφωνούν πάντα. Η έλλειψη μιας κατάλληλης αναλυτικής μεθοδολογίας είναι η κύρια αιτία ανακρίβειας στην ποσοτική αξιολόγηση των φαινολικών ενώσεων του ελαιολάδου. Οι πιο κοινές μέθοδοι για την αξιολόγηση της περιεκτικότητας σε πολυφαινόλες του ελαιολάδου είναι η χρωματομετρική δοκιμή Folin-Ciocalteu και η υγρή χρωματογραφία.[22] Η προηγούμενη μέθοδος δίνει ανακριβή αποτελέσματα λόγω της χαμηλής εξειδίκευσης του αντιδραστηρίου των φαινολικών ενώσεων. Επιπρόσθετα, τέτοιες μέθοδοι δεν αποδίδουν ποσοτικές πληροφορίες για μεμονωμένες φαινολικές ενώσεις. Αντίθετα, η HPLC είναι πολύ ευαίσθητη και ειδική αλλά απαιτείται ώρα ώστε να εκτελεσθεί η ανάλυση. Αυτή η μέθοδος, έτσι δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με τα φαινορικά μόρια τα πρότυπα δεν είναι διαθέσιμα.[23] Ο Μόσκα και οι συνάδελφοί του περιέγραψαν ένα ενζυμικό τεστ για τον ποσοτικό προσδιορισμό των φαινολικών ενώσεων του ελαιολάδου. Αυτή η μέθοδος είναι γρήγορη, εύκολη και πιο ευαίσθητη και ειδική για τις φαινολικές ενώσεις απ' ό,τι η Folin-Ciocalteu αλλά παρέχει μόνο ποσοτικές πληροφορίες και δεν ανιχνεύει τα σημαντικά μικρά συστατικά. Τέλος, μια γρήγορη και ευαίσθητη μέθοδος για την εκτίμηση των φαινολικών ενώσεων του ελαιολάδου είναι ο συνδυασμός της MS με χημικό ιοντισμό ατμοσφαιρικής πίεσης. Αυτή η μεθοδολογία αναλύει ένα ακατέργαστο μεθανολικό εκχύλισμα ελαιολάδου, αποφεύγοντας μια σύνθετη αναλυτική επεξεργασία και επιτρέπει τον ποσοτικό προσδιορισμό της ελευρωπαΐνης (Πίνακας 1) [24].

### Phenolic alcohols

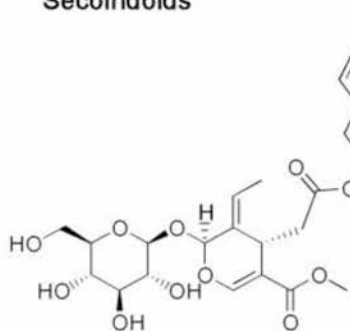


Tyrosol

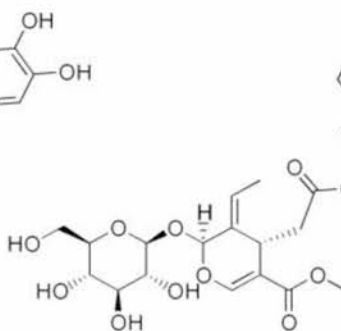


Hydroxytyrosol

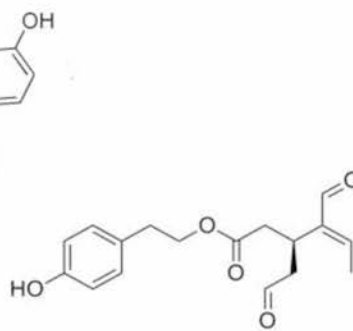
### Secoiridoids



Oleuropein

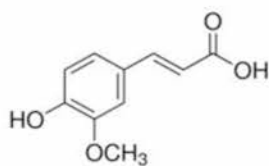


Ligstroside

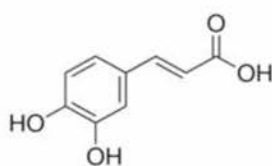


Oleocanthal

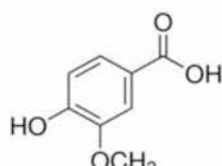
### Phenolic acids



Ferulic acid

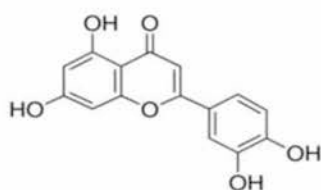


Caffeic acid

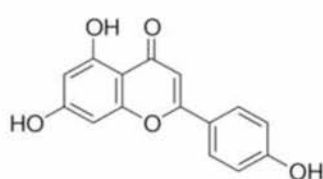


Vanillic acid

### Flavonoids

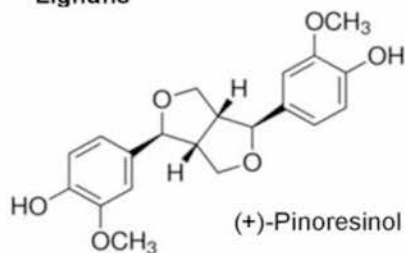


Luteolin



Apigenin

### Lignans



(+)-Pinoresinol

Εικόνα 2: Φαινολικές ενώσεις που περιέχονται στο ελαιόλαδο[22]



Πίνακας 1: Μέθοδοι αξιολόγησης της περιεκτικότητας του ελαιολάδου σε πολυφαινόλες [24]

Polyphenolic compound	Method employed	Phenol content	Reference
Total phenols	Enzymic assay	566·0–0·8 ppm (mg caffeic acid/kg oil)	Mosca et al. (2000)
Oleuropein and its isomers, ligstroside and oleuropein aglycones, deacetyligstroside and deacetyoleuropein aglycones, 10-hydroxy-oleuropein	APCI–MS		Caruso et al. (2000)
Hydroxytyrosol, tyrosol, vanillic, caffeic, syringic, p-coumaric, ferulic, cinnamic and elenolic acids	HPLC	Low concentration (total phenols 50–200 mg/kg); medium concentration (total phenols 200–500 mg/kg); high concentration (total phenols 500–1000 mg/kg)	Montedoro et al. (1992)

2.3 Γενικά, οι χώρες της Νότιας Ευρώπης παρουσιάζουν τις χαμηλότερες τιμές συσσωρευμένης επίπτωσης εμφράγματος του μυοκαρδίου. Οι υποψήφιοι προστατευτικοί παράγοντες που μπορούν να εξηγήσουν αυτό το μεσογειακό παράδοξο μπορεί να είναι παράγοντες του τρόπου ζωής όπως η τακτική σωματική δραστηριότητα, η υγιεινή διατροφή και η υπάρχουσα κοινωνική συνοχή στις χώρες της Νότιας Ευρώπης. Από τότε που ο Ancel Keys παρουσίασε τη μεσογειακή διατροφή (MD) ως προστατευτική για την υγεία, υπήρξαν πολλές μελέτες που δείχνουν μια σχέση μεταξύ της τήρησης της MD και του μειωμένου κινδύνου συνολικής θνησιμότητας, καρδιαγγειακής θνησιμότητας, συχνότητα εμφάνισης καρκίνου και θνησιμότητας, καθώς και συχνότητα εμφάνισης νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Η MD (Μεσογειακή Διατροφή) χαρακτηρίζεται από: (i) την υψηλή κατανάλωση λαχανικών, οσπρίων, φρούτων και δημητριακών· ii) τακτική, αλλά μέτρια, πρόσληψη οίνου· iii) μέτρια κατανάλωση ψαριών και λευκού κρέατος· iv) μέτρια πρόσληψη γαλακτοκομικών



προϊόντων· ν) χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος· και (vi) σχετικά υψηλή κατανάλωση λιπαρών (έως 40% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης), κυρίως από μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (έως 20% της ενέργειας) που παρέχονται κυρίως από το ελαιόλαδο, την κύρια πηγή μαγειρικού λίπους. Ωστόσο, η κατανάλωση ελαιολάδου στις μεσογειακές χώρες ποικίλλει μεταξύ των χωρών. Για παράδειγμα, οι τρεις μεγάλοι παραγωγοί ελαιολάδου (Ισπανία, Ελλάδα και Ιταλία) κατανάλωναν διαφορετικές ποσότητες ελαιολάδου κατά κεφαλήν το 2011: 13,4 L, 10,7 L και 21,3 L, αντίστοιχα. Τα οφέλη από την κατανάλωση ελαιολάδου είναι γνωστά από την αρχαιότητα και αναφέρονται εκτενώς. Παραδοσιακά, οι επιπτώσεις του ελαιολάδου στην υγεία αποδίδονταν στην υψηλή περιεκτικότητά του σε ελαϊκό οξύ. Σήμερα, η επιστημονική γνώση έχει δείξει ότι αυτές οι επιδράσεις πρέπει επίσης να αποδοθούν στο φαινολικό κλάσμα του ελαιολάδου. Αυτό το κλάσμα έχει αποδειχθεί ότι υποστηρίζει αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιμικροβιακές δραστηριότητες. Οι μηχανισμοί με τους οποίους οι φαινολικές ενώσεις ελαιολάδου (OOPC) μπορούν να υποστηρίξουν αυτές τις δραστηριότητες ποικίλουν και, πιθανότατα, διασυνδέονται. Από τη μία πλευρά, λόγω της αντιοξειδωτικής τους ικανότητας, όπως τα ενζυμικά συστήματα ρύθμισης της κυτταρικής οξειδοαναγωγικής κατάστασης, τα OOPCs δρουν ως πρώτη γραμμή άμυνας κατά των ελεύθερων ριζών στα κυτταρικά διαμερίσματα, αλλά και εξωκυτταρικά. Τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν ότι η οξειδωτική βλάβη είναι ένας υποστηρικτής των παθοφυσιολογικών αλλαγών που συμβαίνουν σε ασθένειες που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες, όπως η στεφανιαία νόσος (CHD), ο καρκίνος και οι νευροεκφυλιστικές παθολογίες, μαζί με τη γήρανση. Επιπλέον, τα OOPC είναι σε θέση να ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων, επηρεάζοντας την έκφραση γονιδίων και πρωτεϊνών και, στη συνέχεια, την παραγωγή μεταβολιτών. Η φαινολική σύνθεση των ελαιολάδων ποικίλλει σε ποσότητα (50-800 mg/L) και ποιότητα ανάλογα με την ποικιλία της ελιάς, την ηλικία του δέντρου, τις γεωργικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται στην καλλιέργεια, το βαθμό ωρίμανσης, τη σύσταση του εδάφους, το κλίμα, την τεχνική επεξεργασίας και αποθήκευσης. Η χημική σύνθεση του φαινολικού κλάσματος του ελαιολάδου έχει μελετηθεί εκτενώς. Οι φαινολικές ενώσεις του ελαιολάδου ονομάζονται συμβατικά πολυφαινόλες, αν και δεν είναι όλες πολυυδροξύλια παράγωγα. Γενικά, τέσσερις μεγάλες κατηγορίες OOPCs μπορούν να βρεθούν σε αυτά τα έλαια: φλαβονοειδή, λιγνάνες, απλές φαινόλες και σεκοϊριδοειδή. Τα επίπεδα των δύο τελευταίων ομάδων είναι υψηλότερα και πολλά από αυτά τα OOPC μπορούν να βρεθούν αποκλειστικά σε ελαιόλαδα. Η απορρόφηση και ο μεταβολισμός των διαφόρων OOPCs ποικίλουν. Θεωρούνται ως εξαιρετικά βιοδιαθέσιμα λόγω της καλής υδατοδιαλυτότητάς τους, με απόδοση απορρόφησης περίπου 55-66 mol%. Πειράματα *in vitro* δείχνουν ότι τα OOPCs απορροφώνται αποτελεσματικά από το έντερο μέσω μιας οδού που δεν εξαρτάται από το σχηματισμό χυλομικρών. Ενώ υπάρχουν διαθέσιμες ανασκοπήσεις σχετικά με τις βιολογικές ιδιότητες των OOPCs, εστίασαμε κυρίως στις πρόσφατες εξελίξεις μαζί με τη δυνατότητα χρήσης τεκμηριωμένων ισχυρισμών υγείας στην εμπορία ελαιολάδου. Εκτός από τα αναφερόμενα

οφέλη, έχει παρατηρηθεί μια αλλαγή στο πρότυπο MD προς ένα πιο δυτικό. Πιθανοί λόγοι είναι η παγκοσμιοποίηση, οι αλλαγές στον τρόπο ζωής και η αύξηση της τιμής ορισμένων από τα κύρια συστατικά της ΜΔ, όπως το ελαιόλαδο και τα λαχανικά. Αυτές οι αλλαγές, με τη σειρά τους, θα μπορούσαν να επηρεάσουν αρνητικά την «υγιά κατάσταση» των μεσογειακών χωρών. [25] Μία από τις κύριες ιδιότητες των OOPCs που συμβάλλουν άμεσα ή έμμεσα στις ευεργετικές επιδράσεις τους στην υγεία είναι η αντιοξειδωτική τους ικανότητα. Μια σειρά κριτικών που καλύπτουν αυτό το θέμα είναι διαθέσιμες. Μεταξύ άλλων, οι στόχοι για τις δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) είναι τα λιπίδια, το DNA και οι πρωτεΐνες. Οι περισσότερες ROS παράγονται φυσικά από τον οργανισμό μας, όπως αυτές που προέρχονται από το οξυγόνο στον αερόβιο μεταβολισμό. Άλλοι εισέρχονται στο σώμα μας μέσω της τροφής ή του περιβάλλοντος. Η οξείδωση και η φλεγμονή είναι αλληλένδετες διαδικασίες. Εκτός από την προώθηση της οξειδωτικής βλάβης, οι ελεύθερες ρίζες ενεργοποιούν τις προ-και αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Τα συστατικά του εξαιρετικού παρθένου ελαιολάδου (VOO) έχουν αναφερθεί ότι έχουν ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση τόσο in vitro όσο και in vivo που περιγράφεται από ορισμένους συγγραφείς ως συγκρίσιμη με εκείνη της ιβουπροφαίνης. Πρόσφατα, η in vivo αναστολή του NFB, ένας σημαντικός σύνδεσμος μεταξύ οξείδωσης και φλεγμονής σε μεταγευματική κατάσταση από έλαια πλούσια σε φαινόλες (0,45 mL/kg σωματικού βάρους ελαιολάδου που περιέχει 400 ppm OOPC) έχει αποδειχθεί σε παχύσαρκα άτομα. Τόσο η οξείδωση όσο και η φλεγμονή εμπλέκονται στην ανάπτυξη μιας ευρείας ποικιλίας χρόνιων εκφυλιστικών παθολογιών, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, καρκίνος ή ασθένειες που σχετίζονται με τη γήρανση, μεταξύ άλλων.[25]

2.4 Οι «δραστικές μορφές οξυγόνου» (ROS), που σχηματίζονται συνεχώς ως αποτέλεσμα των φυσιολογικών μεταβολικών διεργασιών, μπορούν να οξειδώσουν και να βλάψουν τα κυτταρικά μακρομόρια, πιθανώς οδηγώντας στην ανάπτυξη εκφυλιστικών νόσων (για παράδειγμα, αθηροσκλήρωση, καρκίνος, διαβήτης, ρευματοειδής αρθρίτιδα και φλεγμονώδεις νόσοι). Τα εξωγενή αντιοξειδωτικά είναι σημαντικά επειδή έχουν διττή λειτουργία, αποτρέποντας την οξείδωση των τροφίμων και ιδιαίτερα την οξείδωση των λιπιδίων και ταυτόχρονα αυξάνοντας την ποσότητα των αντιοξειδωτικών παραγόντων που υπάρχουν στον οργανισμό, προστατεύοντας από εκφυλιστικές ασθένειες. Τα πιο σημαντικά διαιτητικά αντιοξειδωτικά είναι ορισμένες βιταμίνες (ασκορβικό οξύ, τοκοφερόλες, καροτένια) και φαινολικές ενώσεις, που υπάρχουν σε διάφορα τρόφιμα φυτικής προέλευσης που είναι χαρακτηριστικά της μεσογειακής διατροφής, όπως το ελαιόλαδο. Οι φαινολικές ενώσεις μπορούν να δράσουν ως αντιοξειδωτικά με διάφορους τρόπους. Σε οξειδωτικά συστήματα που χρησιμοποιούν μεταβατικά μέταλλα όπως Cu και Fe, μπορούν να χηλώσουν μεταλλικά ιόντα, τα οποία μπορούν να αποτρέψουν τη συμμετοχή τους σε αντιδράσεις Fenton που μπορούν να δημιουργήσουν υψηλές συγκεντρώσεις ριζών υδροξυλίου. Ωστόσο, η πιο σημαντική αντιοξειδωτική δράση σχετίζεται με την ικανότητα καθαρισμού των ελευθέρων ριζών, σπάζοντας την αλυσίδα των

αντιδράσεων που προκαλούνται από τις ελεύθερες ρίζες. Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες των ο-διφαινόλων συνδέονται με την ικανότητά τους να σχηματίσουν ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου μεταξύ της υδροξυλιωμένης ομάδας και των φαινοξυλικών ριζών. Όπως έχουν ήδη καταδείξει παρόμοιες μελέτες για τα φλαβονοειδή, ο βαθμός αντιοξειδωτικής δράσης συσχετίζεται με τον αριθμό των υδροξυλικών ομάδων. Ο αριθμός των -OH ομάδων και οι θέσεις τους στο δακτύλιο είναι σημαντικές τόσο για τα φλαβονοειδή όσο και για τις φαινόλες. Από τη μελέτη των δομών συντονισμού που σχηματίζονται κατά τη διάρκεια των διεργασιών οξειδωσης, μπορεί να παρατηρηθεί ότι τα ορθο- και παρα-υποκατάστατα των ριζών είναι πιο σταθερά από το μετα-υποκατάστατο. Ειδικότερα, η ορθο-διφαινολική υποκατάσταση παρέχει υψηλή αντιοξειδωτική ικανότητα, ενώ μια μόνο υποκατάσταση υδροξυλίου, όπως στην τυροσόλη, δεν προσδίδει καμία δραστηριότητα, καθώς η τυροσόλη δεν προστατεύει την LDL από την χημικά επαγόμενη οξειδωση. Αν και το ελαιόλαδο περιέχει μια σχετικά χαμηλή συγκέντρωση α-τοκοφερόλης, είναι γνωστό ότι είναι ιδιαίτερα ανθεκτικό στην οξειδωτική αποικοδόμηση. Αυτό οφείλεται, εν μέρει, στη σχετικά χαμηλή περιεκτικότητα σε PUFA και επίσης στην υψηλή συγκέντρωση πολυφαινολικών αντιοξειδωτικών, ιδιαίτερα στο εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο. Η αντιοξειδωτική δράση των φαινολικών ενώσεων του ελαιολάδου, και ιδίως της ελαουροπενίνης και του παραπροϊόντος υδροξυτυροσόλης, έχει μελετηθεί σε πολλά πειραματικά μοντέλα: με τη χρήση των μετάλλων μετάπτωσης, την χημικώς επαγόμενη οξειδωση της LDL, τον σχηματισμό ROS, για παράδειγμα, το υπεροξείδιο των ριζών και το τριχλωρομεθυλοπεροξυλικό και το υποχλωριώδες οξύ. Με την εκτίμηση της αντιοξειδωτικής δράσης αυτών των πολυφαινολικών ενώσεων με βάση την ικανότητά τους να αναστέλλουν τον σχηματισμό υπεροξειδίων, έχει αποδειχθεί ότι η υδροξυτυροσόλη και τα καφεϊκά και πρωτοκατηχικά οξέα έχουν υψηλότερη προστατευτική δράση. Η αντιοξειδωτική δράση της ελευροπενίνης και της υδροξυτυροσόλης έχει επίσης αποδειχθεί σε κυτταρικά μοντέλα και ζώα. Ορισμένες πολυφαινόλες μπορούν να συνεισφέρουν στην αναγέννηση της βιταμίνης E, όπως έχει αποδειχθεί από τη θεραπεία ανθρώπινων λιποπρωτεϊνών *in vitro* με υπεροξείδια. Σε μια πρόσφατη μελέτη συγκρίθηκε η αντιοξειδωτική δράση της α-τοκοφερόλης και των φαινολικών εκχυλισμάτων από ελιές και ελαιόλαδο με την πάροδο του χρόνου. Αποδείχθηκε ότι στα πρώτα 15 λεπτά η ρακοκινητική δράση της α-τοκοφερόλης ήταν υψηλότερη, αλλά σύντομα τερματίστηκε. Το εκχύλισμα από λιθοστρωμένες ελιές και λάδι περιείχε ενώσεις που συνέχισαν να μειώνουν τη συγκέντρωση αυτών των ριζών πιο αργά, ενώ, από την άλλη πλευρά, ο χρόνος αντίδρασης καθυστέρησε στα 60 λεπτά, όλα τα εκχυλίσματα των ελιών ήταν πολύ πιο ενεργά από την α-τοκοφερόλη. Την 6η ημέρα τα εκχυλίσματα των ελιών και του ελαίου συνέχισαν να είναι πιο αποτελεσματικά από την α-τοκοφερόλη. Η βιολογική δράση των φαινολικών ενώσεων του ελαιολάδου δεν περιορίζεται στην αντιοξειδωτική τους ικανότητα, αλλά επεκτείνεται στην αλληλεπίδρασή τους με σημαντικά ενζυματικά συστήματα. Ειδικότερα, έχει διαπιστωθεί ότι οι φαινόλες ελαιολάδου: αναστέλλουν τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων, μειώνουν

τον προ-φλεγμονώδη σχηματισμό μορίων όπως η θρομβοξάνη B2 και η λευκοτριένη B4, αναστέλλουν τη χρήση οξυγόνου στα ανθρώπινα ουδετερόφιλα, αυξάνουν την παραγωγή NO από τα μακροφάγα αρουραίων που εκτίθενται στην ενδοτοξίνη - επομένως δρουν ρυθμίζοντας το ανοσοποιητικό σύστημα. Έχουν ανακαλυφθεί και άλλες βιολογικές δράσεις φαινολικών ενώσεων που μπορεί να είναι σημαντικές για τις επιπτώσεις τους στην ανθρώπινη υγεία. Για παράδειγμα, το καφεϊκό οξύ θα μπορούσε να έχει κυτταροπροστατευτική δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα, που σχετίζεται όχι μόνο με τη δράση του ως αντιοξειδωτικού παράγοντα αλλά και με την ικανότητά του να εμποδίζει την αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάρου  $Ca^{2+}$  σε απάντηση στην οξείδωση των λιποπρωτεϊνών. Η ικανότητα των πολυφαινολικών ενώσεων να αντιδρούν με μεταλλικά ιόντα θα μπορούσε να τα κάνει προ-οξειδωτικά. Στην πραγματικότητα έχει ευρέως παρατηρηθεί ότι το καφεϊκό οξύ, μια απλή πολυφαινόλη με μια ορθο-διφαινολική δομή, μπορεί να έχει προ-οξειδωτική δράση στην οξείδωση της LDL που προκαλείται από  $Cu^{2+}$ . Ωστόσο, αυτή η προ-οξειδωτική δράση έχει βρεθεί μόνο στη φάση πολλαπλασιασμού της οξείδωσης, και όχι στη φάση έναρξης, στην οποία το καφεϊκό οξύ αναστέλλει την οξείδωση των λιποπρωτεϊνών, όπως έχει βρεθεί σε προηγούμενες μελέτες. Οι επιδράσεις της αντιοξειδωτικής δράσης των πολυφαινολών ελαιολάδου στην ακεραιότητα και τη λειτουργία των κυττάρων έχουν μελετηθεί στα ερυθροκύτταρα και τα εντερικά κύτταρα (Caco-2). Η ικανότητα των πολυφαινολών να αποτρέψουν βλάβη σε αυτά τα κύτταρα επαληθεύτηκε όταν εκτέθηκαν σε οξειδωτικό στρες, όπως στην αγωγή με  $H_2O_2$ . Τα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα επιλέχθηκαν επειδή είναι τα κύτταρα που εκτίθενται περισσότερο στον οξειδωτικό κίνδυνο, δεδομένου ότι ο ειδικός ρόλος τους είναι να μεταφέρουν οξυγόνο. Ο κύριος στόχος του  $H_2O_2$  είναι η Hb, η οποία οξειδώνεται σε μεταμοσφαιρίνη. Η έκθεση των ερυθροκυττάρων στο  $H_2O_2$  προκαλεί επίσης υπεροξείδωση των λιπιδίων και μεταβολές στις πρωτεΐνες, για παράδειγμα τον σχηματισμό καρβονυλικών διμερών. Ως συνέπεια αυτής της οξειδωτικής βλάβης, αλλάζει το σχήμα των ερυθροκυττάρων, προκαλώντας αιμόλυση. Η αυθόρμητη οξείδωση της Hb παράγει ρίζες ανιόντων υπεροξειδίου που προκαλούν τη μετάλλαξη του  $H_2O_2$ . Με την παρουσία των μειωμένων μεταλλικών ιόντων, ειδικά του Fe, οι ενώσεις αυτές σχηματίζουν το πολύ δραστικό υδροξυλικό ριζικό που μπορεί να βλάψει την κυτταρική μεμβράνη, με επακόλουθη αιμόλυση. Μερικές μελέτες σε απομονωμένες μεμβράνες ερυθροκυττάρων έχουν δείξει ότι η μεταφορά ιόντων που εξαρτάται από το ATP (όπως η μεταφορά αμινοξέων) είναι σημαντικά μειωμένη από οξειδωτικές βλάβες. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, οι ROS απομακρύνονται γρήγορα τόσο από ενζυματικά όσο και από μη ενζυματικά συστήματα, ωστόσο, αν η παραγωγή ROS είναι υπερβολική, ή αν η αντιοξειδωτική άμυνα είναι εξασθενημένη, μπορεί να προκληθεί σοβαρή οξειδωτική βλάβη, τόσο στην μεμβράνη του πλάσματος όσο και στην κυτταροσόλη, η οποία τελικά οδηγεί σε αιμόλυση. Τα ερυθροκύτταρα που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε αγωγή με φαινόλες που έχουν εξαχθεί από το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο παρουσιάζουν σημαντικά μικρότερη οξείδωση των λιπιδίων και αιμόλυση μετά από αγωγή με  $H_2O_2$ .

Στα ερυθροκύτταρα στα οποία έχει προηγηθεί αγωγή με  $H_2O_2$  και τα οποία επώάζονται παρουσία  $[^3H]$  μεθειονίνης ή  $[^3H]$  λευκίνης, υπάρχει σημαντική μείωση στην απορρόφηση και των δύο αμινοξέων σε σύγκριση με τα ερυθροκύτταρα ελέγχου. 3,4-διυδροξυφαινυλ-αιθανόλη, ή υδροξυτυροσόλη, εμποδίζει τη μεταβολή της μεταφοράς αμινοξέων από  $H_2O_2$  σε ακέραια ερυθροκύτταρα. Παρομοίως, στα κύτταρα του όγκου του εντέρου (Caco-2) που έχουν υποβληθεί σε αγωγή με  $H_2O_2$ , η προεπεξεργασία με πολυφαινόλες ελαιολάδου ασκεί ισχυρή αντιοξειδωτική δράση. Το  $H_2O_2$  προκαλεί σαφή αύξηση στην ενδοκυτταρική συγκέντρωση της μηλονυλδιαλεϋδης και της παρακυτταρικής μεταφοράς της ινουλίνης, υποδεικνύοντας αντίστοιχα την εμφάνιση υπεροξειδωσής των λιπιδίων και τις μεταβολές στην κυτταρική διαπερατότητα. Η προεπάωση των κυττάρων Caco-2 με υδροξυτυροσόλη αποτρέπει πλήρως τις αλλοιώσεις που προκαλούνται από το  $H_2O_2$ . [26]

2.5 Η γαστρεντερική οδός (GIT) λαμβάνει διπλή εξωγενή νευρώση από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, δηλαδή από το παρασυμπαθητικό (χολινεργικό) τμήμα του, συμπεριλαμβανομένων των πνευμονογαστρικών και πυελικών νευρών και του συμπαθητικού (νοραδρενεργικού) τμήματος που περιλαμβάνει σπλαγγικά νεύρα. Η GIT λαμβάνει τόσο διεγερτική όσο και ανασταλτική εννεύρωση, η πρώτη παρέχεται κυρίως από τα παρασυμπαθητικά νεύρα και η τελευταία από τα συμπαθητικά νεύρα. Ο Langley ήταν ο πρώτος που υπέθεσε την ύπαρξη του τρίτου τμήματος του αυτόνομου νευρικού συστήματος, που αποτελείται από δίκτυο εγγενών νευρώνων GIT εντοπισμένο στο μυελοκεντρικό πλέγμα (Auerbach) μεταξύ εξωτερικού διαμήκους και μέσου κυκλικού μυϊκού στρώματος και του υποβλεννογόνου (Meissner) πλέγματος μεταξύ του μεσαίου κυκλικού στρώματος και του βλεννογόνου. Αυτό το εντερικό τμήμα του Langley έχει ονομαστεί από το εντερικό νευρικό σύστημα Wingate (ENS). Σε αντίθεση με σχετικά μικρό αριθμό εξωγενών παρασυμπαθητικών νευρών (περίπου 20000 πνευμονογαστρικές και πυελικές προσαγωγές), το ENS περιέχει περίπου 100 εκατομμύρια νευρώνες που χρησιμεύουν ως τοπικοί αισθητικοί νευρώνες, ενδονευρώνες και κινητικοί νευρώνες τελεστές. Το ENS μπορεί να θεωρηθεί ως μέρος του ΚΝΣ που έχει μετατοπιστεί κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης από τον εγκέφαλο στο έντερο, αλλά διατηρεί με τον εγκέφαλο αμφίδρομες οδούς επικοινωνίας (παρασυμπαθητικές και συμπαθητικές), καθεμία από τις οποίες περιλαμβάνει απαγωγικά και προσαγωγά νεύρα.

Τα απαγωγικά εξωγενή παρασυμπαθητικά (χολινεργικά) νεύρα είναι προγαγγλιακές ίνες που καταλήγουν σε χολινεργικούς νευρώνες ENS είτε του μυεντερικού πλέγματος για τον έλεγχο της κινητικής δραστηριότητας του εντέρου είτε στο υποβλεννογόνο πλέγμα για τη ρύθμιση της εκκριτικής δραστηριότητας των αδενικών κυττάρων ή της σπλαγγικής κυκλοφορίας. Τα απαγωγικά εξωγενή συμπαθητικά (κυρίως νοραδρενεργικά) νεύρα είναι μεταγαγγλιακά και μερικά από αυτά καταλήγουν σε μεταγαγγλιακούς χολινεργικούς νευρώνες του ENS για να αναστείλουν την

απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης μέσω της ενεργοποίησης των 2-προσυναπτικών υποδοχέων τους ή απευθείας στα εντερικά λεία μυϊκά κύτταρα για να επηρεάσουν την κινητικότητα του εντέρου ή της αγγειοδραστικότητας των σπλαχνικών αγγείων για να επηρεάσουν τη σπλαχνική κυκλοφορία

Το μοναδικό χαρακτηριστικό του ΕΝΣ που διαφέρει από τα εξωγενή αυτόνομα νεύρα είναι η πολυπλοκότητά του (διάφοροι τύποι νευρώνων) και η πλαστικότητα (ικανότητα κωδικοποίησης και μετάδοσης αισθητηριακών πληροφοριών) αλλά και η αυτονομία του σε σχέση με το ΚΝΣ. Η GIT μπορεί να λειτουργήσει χωρίς εξωγενή νευρώση, όπως μετά από κολοβική βαγοτομή ή σε πειραματικές μελέτες με έντερα λουσμένα *in vitro* (πείραμα Magnus) χρησιμοποιώντας οξυγόνο, θρεπτικά συστατικά και σωστή συγκέντρωση ηλεκτρολυτών που απαιτούνται για τη διατήρηση της βιωσιμότητας του δοκιμασμένου εντέρου. Ανταποκρίνεται στις αλλαγές στον αυλό του εντέρου με την έναρξη συντονισμένων προγραμματιών λειτουργιών που είναι κατάλληλα για τις μεταβαλλόμενες συνθήκες, π.χ. κινητικά και εκκριτικά συστατικά του μεταναστευτικού κινητικού (μυοηλεκτρικού) συμπλέγματος (MMC) που ξεκινούν με άδειο στομάχι, πιθανώς από μοτιλίνη και γκρελίνη που παράγονται στον γαστρικό βλεννογόνο και περνούν κατά μήκος ολόκληρου του εντέρου. Λόγω αυτής της αυτονομίας, το ΕΝΣ θεωρείται ως «εντερικός εγκέφαλος» που ασκεί τη δραστηριότητα ελέγχου του πάνω στη GIT ανάλογη με εκείνη του ΚΝΣ που ασκεί έλεγχο σε σωματικά μέρη του σώματος. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το αυτόνομο νευρικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένου του ΕΝΣ, προέρχεται από τη νευρική ακρολοφία από την οποία τα κύτταρα μεταναστεύουν στο έντερο κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Τα μεταναστευτικά κύτταρα αποικίζουν το τοίχωμα του εντέρου για να σχηματίσουν την εγγενή εννεύρωσή του (ΕΝΣ). Η μετανάστευση και η ωρίμανση των νευρικών κυττάρων ακρολοφίας απαιτούν την έκφραση του πρωτοογκογονιδίου *c-ret* που κωδικοποιεί έναν υποδοχέα κινάσης τυροσίνης. Ο συνδέτης για αυτόν τον υποδοχέα είναι νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από νευρογλοιακά κύτταρα (GDNF). Ένας άλλος παράγοντας που απαιτείται για την ωρίμανση και τη μετανάστευση της νευρικής ακρολοφίας είναι η ενδοθηλίνη-3 (ET-3) και ο υποδοχέας της που συνδέεται με την πρωτεΐνη G, η ενδοθηλίνη-B (EB) καθώς και η σηματοδότηση του παράγοντα μεταγραφής Mash-1 μέσω του υποδοχέα του ακτινωτού παράγοντα (CDNF). [27]

2.6 Ορισμένες ευνοϊκές επιδράσεις του ΕVOO στην καρδιομεταβολική και γνωστική υγεία, καθώς και στην ανοσία του βλεννογόνου, μπορούν να συνδεθούν με τη μικροχλωρίδα του εντέρου. Η παρουσία του γένους *Bacteroides*, το οποίο έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένο με την κατανάλωση ΕVOO, συσχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα σε ποντίκια και ανθρώπους. Επιπλέον, η παρουσία μελών των *Lachnospiraceae*, που είναι γνωστό ότι αυξάνεται με την

κατανάλωση EVOO, συσχετίστηκε θετικά με την HDL χοληστερόλη πλάσματος στους ανθρώπους. *Lactobacillus*, επίσης αυξημένος με την κατανάλωση EVOO όταν χορηγείται σε προβιοτική μορφή, προώθησε σημαντική μείωση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης στο πλάσμα σε ποντίκια καθώς και σε ανθρώπους ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία (LDL-C, 3,35–4,91mmol/L και ολική χοληστερόλη, 5,16–7,64mmol/L). Οι αποδεδειγμένες ικανότητες του *Lactobacillus* να μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης στο πλάσμα μπορεί να οφείλονται εν μέρει στην αυξημένη δραστηριότητα υδρολάσης χολικού άλατος που παρουσιάζει αυτό το γένος, καθώς και στην ικανότητα μετατροπής της χοληστερόλης σε κοπροστανόλη, οδηγώντας και οι δύο σε εξασθένιση της απορρόφησης χοληστερόλης στο έντερο. Λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας, που παράγονται από έναν αριθμό βακτηρίων των οποίων οι πληθυσμοί είναι συχνά αυξημένοι με την κατανάλωση EVOO, μπορεί να ασκήσει θεραπευτικές επιδράσεις στην ομοίωση της γλυκόζης στο αίμα. Συγκεκριμένα, το οξικό SCFA ενεργοποιεί το GPR43, προωθώντας την απελευθέρωση του GLP-1 από τα κύτταρα L του παχέος εντέρου. Επιπλέον, η ενεργοποίηση του GPR41 από προπιονικό ή βουτυρικό μπορεί να προκαλέσει τόσο έκκριση GLP-1 όσο και πεπτιδικού YY από κύτταρα L στο λεπτό έντερο [28]

Όσον αφορά τις επιδράσεις που προκαλούνται από τη μικροχλωρίδα του εντέρου στη γνωστική υγεία μέσω του EVOO, ορισμένα άτομα, συμπεριλαμβανομένων των γαλακτοβακίλλων και του *Bifidobacterium*, συχνά μειώνονται σημαντικά σε ασθενείς με AD. Και οι δύο αυτοί τύποι βακτηρίων, οι πληθυσμοί των οποίων είναι αυξημένοι με την κατανάλωση EVOO, μπορούν να παράγουν γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), τον κύριο ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή, επηρεάζοντας πιθανώς την πυροδότηση GABAergic στον εγκέφαλο μέσω του εντερικού και του πνευμονογαστρικού νευρικού συστήματος. Συγκεκριμένα, από του στόματος χορήγηση ενός στελέχους *Lactobacillus* σε ποντίκια διαμορφωμένα GABA<sub>A</sub>2, GABA<sub>A</sub>1 και GABA<sub>B</sub>1b έκφραση mRNA υποδοχέα στον εγκέφαλο ποντικών, μειώνοντας το άγχος και τα καταθλιπτικά συμπτώματα και συμπεριφορές, με τα ίδια αποτελέσματα που δεν παρατηρούνται σε βαγοτομημένα ποντίκια. Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί για το πώς το «GABA του εντέρου» μπορεί να ρυθμίσει το κεντρικό νευρικό σύστημα και να προκαλέσει συγκεκριμένες ρυθμιστικές επιδράσεις στον εγκέφαλο παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι. Επιπλέον, Το EVOO μπορεί να ασκήσει προστατευτικές επιδράσεις στη γνωστική υγεία μέσω της αντιβακτηριακής του δράσης προς ορισμένα παθογόνα είδη βακτηρίων που έχουν θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου για AD στην υπόθεση αλληλεπίδρασης παθογόνων. Αυτή η υπόθεση υποδηλώνει ότι το Αβ αρχικά λειτούργησε ως αντιμικροβιακό πεπτίδιο, ελέγχοντας τον πληθυσμό των παθογόνων μικροβίων. Ωστόσο, η χρόνια μόλυνση από μικροβιακά παθογόνα μπορεί να λειτουργήσει ως έναυσμα για την ανάπτυξη σποραδικής AD προκαλώντας αυξημένη και παρατεταμένη επίπεδα φλεγμονής, μικρογλοιακή γήρανση και σχηματισμός μικροβιακού βιοφίλμ, το οποίο μπορεί δυνητικά να συσσωματωθεί με Αβ, οδηγώντας σε σχηματισμό πλάκας.[28]

Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας μπορούν επίσης να βοηθήσουν στη μείωση της φλεγμονής στο έντερο ρυθμίζοντας προς τα πάνω την έκφραση πρωτεϊνών στενής σύνδεσης στο έντερο, ενισχύοντας την ακεραιότητα του φραγμού και αποτρέποντας τη διείσδυση βακτηριακών προϊόντων όπως ο λιποπολυσακχαρίτης και η επακόλουθη φλεγμονώδης σηματοδότηση. Σε μια μελέτη της επίδρασης του βουτυρικού στην ακεραιότητα του φραγμού χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο κυττάρων IPEC-J2 που έχει υποβληθεί σε θεραπεία με λιποπολυσακχαρίτη, από κύτταρα νήστιδας χοίρου, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι το βουτυρικό αποκατέστησε σημαντικά την εξασθένιση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού και αύξησε την έκφραση πρωτεϊνών στενής σύνδεσης όπως οι claudins-3 και 4 και ενεργοποίησε την οδό Akt/mTOR, προωθώντας τη σύνθεση πρωτεϊνών στενής σύνδεσης.

Η μικροχλωρίδα του εντέρου ορίζεται ως η μικροβιακή κοινότητα που βρίσκεται μέσα στο έντερο. Αυτό το μικροβιακό οικοσύστημα είναι ένα βασικό ενδοκρινικό «όργανο» που εμπλέκεται σε κρίσιμες λειτουργίες όπως ο επηρεασμός του μεταβολισμού και της απορρόφησης της τροφής, η παροχή τροφικών και προστατευτικών λειτουργιών, η καθοδήγηση της έμφυτης ανοσίας και η δράση ως δυναμικό φίλτρο περιβαλλοντικής έκθεσης στον ξενιστή. Σε υγιείς ανθρώπους, μια μελέτη γονιδίων 16S rRNA από ανθρώπινες μικροβιακές κοινότητες κοπράνων έδειξε ότι τα τρία εκατομμύρια βακτήρια της μικροχλωρίδας του εντέρου ανήκουν σε δύο μεγάλα φύλα, τα Bacteroidetes και τα Firmicutes, αλλά αυτό περιλαμβάνει αρκετές εκατοντάδες φυλότυπους σε επίπεδο είδους. Η διαδικασία αποικισμού του ανθρώπινου εντέρου ξεκινά in utero από διαφορετικές μικροβιακές κοινότητες που υπάρχουν στο αμνιακό υγρό και τον πλακούντα και διατηρείται σταθερά καθ' όλη τη διάρκεια ζωής ενός ατόμου: για παράδειγμα, η αναλογία φύλων Bacteroidetes/Firmicutes παραμένει αξιοσημείωτα σταθερή με την πάροδο του χρόνου. Η αλλαγή της σχετικής αφθονίας κάθε είδους στην εντερική μικροβιακή κοινότητα μπορεί να επηρεάσει την ανοσολογική απόδοση, τη φυσιολογική ομοιόσταση και την υγιή γήρανση. Στο παρελθόν, οι μικροοργανισμοί δεν θεωρούνταν ιδιαίτερα σχετικοί με την ανάπτυξη και τη λειτουργία του εγκεφάλου, ούτε με την παθοφυσιολογία χρόνιων παθήσεων του εγκεφάλου, όπως η νόσος Alzheimer (AD), η νόσος Parkinson (PD), η σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) ή οι διαταραχές της διάθεσης. Ο χαρακτηρισμός του υγιούς ανθρώπινου μικροβιώματος και, ειδικότερα, του μικροβιώματος του εντέρου αποκάλυψε ότι το έντερο εμπλέκεται στη ρύθμιση της λειτουργίας του εγκεφάλου και στη μετατόπιση της ισορροπίας μεταξύ προστατευτικών και παθογόνων ανοσολογικών αποκρίσεων. Παρά τα στοιχεία που αποδεικνύουν στενές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ανοσοποιητικού, εντερικού, ενδοκρινικού και νευρικού συστήματος που σχετίζεται με το έντερο, οι ψυχιατρικές και νευρολογικές κοινότητες έχουν αγνοήσει εδώ και καιρό τις αλληλεπιδράσεις εντέρου-εγκεφάλου ως πιθανό στόχο για τη θεραπεία ασθενειών του εγκεφάλου.



Η μικροχλωρίδα που προκαλείται από εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο μπορεί ενδεχομένως να ασκήσει ευεργετικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα του βλεννογόνου, εκτός από την επαγωγή Treg που προκαλείται από SCFA και την παραγωγή IgA, μέσω της ικανότητας των φαινολικών και άλλων ενώσεων που παράγονται από μικροβίωμα του εντέρου να δρουν ως συνδέτες υποδοχέων υδρογονανθράκων αρυλίου. Ο υποδοχέας υδρογονανθράκων αρυλίου εκφράζεται από έναν αριθμό ανοσοκυττάρων και περιλαμβάνει μεταγραφή αρκετών γονιδίων. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα υδρογονανθράκων αρυλίου επάγει τη διαφοροποίηση Foxp3<sup>+</sup> Treg, πιθανώς μέσω επιγενετικών μηχανισμών στον τόπο Foxp3. Η σηματοδότηση του υποδοχέα υδρογονανθράκων αρυλίου σε δενδριτικά κύτταρα μπορεί επίσης να προωθήσει την αύξηση των Foxp3<sup>+</sup> Tregs αυξάνοντας την έκφραση των ενζύμων που εμπλέκονται στην παραγωγή ρετινοϊκού οξέος, ένας ενισχυτής της επαγωγής Foxp3<sup>+</sup> Treg. Επιπλέον, η ενεργοποίηση των υποδοχέων υδρογονανθράκων αρυλίου σε έμφυτα λεμφοειδή κύτταρα που παράγουν IL-22 απαιτείται για την άμυνα έναντι παθογόνων και τη διαμόρφωση της σύνθεσης της μικροχλωρίδας του εντέρου με αντιμικροβιακή πεπτιδική έκφραση και παραγωγή. Επιπλέον, ο πληθυσμός ορισμένων βακτηριακών ειδών (π.χ. οι γαλακτοβάκิลλοι) αυξάνεται με την κατανάλωση EVOO και παράγει συνδέτες υποδοχέων υδρογονανθράκων αρυλίου από τρυπτοφάνη, επηρεάζοντας έτσι την κατάσταση ανοσίας του βλεννογόνου.[28]

Από όλα τα πειραματικά στοιχεία σχετικά με τις συστάσεις της βέλτιστης ποσότητας EVOO που πρέπει να καταναλώνεται για να αποκομίσει οφέλη για την υγεία των καρδιαγγειακών και του εγκεφάλου από μεγάλης κλίμακας επιδημιολογικές μελέτες όπως το PREDIMED και οι σχετικές υπομελέτες, οι ερευνητές έχουν παρατηρήσει ότι η κατανάλωση τουλάχιστον 4 κουταλιών σούπας (59 mL) την ημέρα σχετίζεται με 30% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων και βελτιωμένη γνωστική λειτουργία σε σύγκριση με μια δίαιτα χαμηλών λιπαρών. Εκτός από τη χρήση EVOO σε αντικατάσταση κορεσμένων λιπών, η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων προτείνει επίσης μια ελάχιστη ημερήσια πρόσληψη 20 g EVOO για να βοηθήσει στην επίτευξη βέλτιστων επιπέδων χοληστερόλης και στην προστασία της LDL από οξειδωτική βλάβη. Αν και τα στοιχεία σε σχέση με τη βέλτιστη ποσότητα EVOO που απαιτείται για τη ρύθμιση της μικροχλωρίδας του εντέρου είναι ακόμα στα σπάργανα, ευεργετικές επιδράσεις στη μικροχλωρίδα έχουν παρατηρηθεί σε 2 μελέτες παρέμβασης σε δόσεις των 40 και 50 g/ημέρα, (~3 και 4 κουταλιές της σούπας, αντίστοιχα)[28]

Η κατάποση φαινολικών ενώσεων από το ελαιόλαδο μπορεί επίσης να επηρεάσει τη μικροβιακή ισορροπία του εντέρου, καθώς οι περισσότερες από αυτές δεν απορροφώνται πλήρως στα ανώτερα τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα και φτάνουν στα κατώτερα τμήματα του

γαστρεντερικού σωλήνα όπου μεταβολίζονται από τη μικροχλωρίδα του εντέρου . Δεδομένου ότι είναι γνωστό ότι τα παθογόνα στο έντερο μπορούν να ρυθμίσουν τις φλεγμονώδεις οδούς σηματοδότησης, η αντιμικροβιακή δράση των φαινολικών ενώσεων στο έντερο θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως εργαλείο για την αντιμετώπιση της ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης. Οι φαινολικές ενώσεις μπορούν επίσης να διεγείρουν επιλεκτικά την ανάπτυξη ευεργετικών βακτηρίων, όπως ο *Lactobacillus*. Εκτός από τα οφέλη αυτών των τύπων βακτηρίων , πρόσφατες έρευνες προσφέρουν ισχυρές ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι αυτά τα βακτήρια επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων, μειώνοντας τα επίπεδα χοληστερόλης. Οι τρόποι με τους οποίους αυτά τα βακτήρια επηρεάζουν το μεταβολισμό της χοληστερόλης δεν είναι πλήρως κατανοητοί και περιλαμβάνουν περισσότερους από έναν μηχανισμούς. Μελέτες των Christianes et al. δείχνουν ότι οι εντερικοί γαλακτοβάκιλλοι διαθέτουν γονίδια που κωδικοποιούν υδρολάση χολικού άλατος. Αυτό το ένζυμο αποσυνθέτει τα χολικά οξέα, εμποδίζοντάς τα να απορροφηθούν, με αποτέλεσμα την απέκκριση μεγαλύτερων ποσοτήτων ελεύθερων χολικών οξέων στα κόπρανα. Αυτό θα ήταν ένα σημαντικό μονοπάτι για την εξάλειψη της χοληστερόλης. Καθώς η σύνθεση νέων χολικών οξέων αυξάνεται σε αντιστάθμιση, η πρόσληψη της LDL από τους ηπατικούς υποδοχείς apo B:E ρυθμίζεται προς τα πάνω και τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα μειώνονται. Έχει επίσης προταθεί ότι οι γαλακτοβάκιλλοι μπορούν να αφομοιώσουν τη χοληστερόλη από τα μέσα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης ή ακόμα και τους μη αναπτυσσόμενους και νεκρούς γαλακτοβάκιλλους δεσμεύοντας τη βακτηριακή κυτταρική επιφάνεια, οδηγώντας σε μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης ορού. Περαιτέρω, η αναφερόμενη ικανότητα ορισμένων βακτηρίων όπως το *L. acidophilus* να δεσμεύουν τα χολικά άλατα μπορεί επίσης να αναστείλει το σχηματισμό μικκυλίου εντερικής χοληστερόλης. Τα διαταραγμένα μικκύλια δεν μπορούν να μεταφέρουν λιπαρά οξέα στην επιφάνεια του εντερικού βλεννογόνου για απορρόφηση, οδηγώντας σε μειωμένο επίπεδο χοληστερόλης. Τελευταίος αλλά εξίσου σημαντικός, είναι πιθανό ότι οι αυξημένοι πληθυσμοί των *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* και *Enterococcus spp.*, μικροοργανισμών που παρουσιάζουν ανοσορυθμιστικές ιδιότητες, μπορεί να συνδέονται με την ανάπτυξη της αθηροσκληρωτικής βλάβης δεδομένου ότι η αθηροσκλήρωση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του ανοσοποιητικού. Για παράδειγμα, ο Kalsson παρατήρησε αύξηση της βακτηριακής ποικιλότητας μετά τη συμπερίληψη του *L. Plantarum* στη διατροφή, η οποία συσχετίστηκε με μείωση της μετατόπισης μοριακών προτύπων που σχετίζονται με παθογόνα και επηρεάζουν αρνητικά την αθηροσκλήρωση. Η χρήση πολυφαινολών από τα βακτήρια του εντέρου παράγει βιοενεργούς φαινολικούς μεταβολίτες. Η υδροξυτυροσώλη μεταβολίζεται εν μέρει σε ομοβανιλική αλκοόλη, η οποία είναι ικανή να έχει αντιοξειδωτική δράση. Ο μεταβολισμός των βακτηρίων του εντέρου παράγει επίσης λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFA), τα οποία μπορούν να επηρεάσουν το μεταβολισμό της χοληστερόλης. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι το οξικό αυξάνει τη συστηματική ολική χοληστερόλη ενώ το προπιονικό μειώνει την υπερχοληστερολαιμία που

προκαλείται από το οξικό οξύ. Το προπιονικό αποβάλλεται από το ήπαρ και έχει προταθεί ότι επηρεάζει το μεταβολισμό της χοληστερόλης. Το βουτυρικό είναι γνωστό ότι αναστέλλει τη σύνθεση χοληστερόλης του ήπατος και παρέχει μια πηγή ενέργειας για τα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου. Το προπιονικό εμπλέκεται στην αναστολή της σύνθεσης λιπαρών οξέων στο ήπαρ, μειώνοντας έτσι τους ρυθμούς έκκρισης τριακυλογλυκερόλης και τον ρυθμό σύνθεσης χοληστερόλης, γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει σε βελτίωση των κυκλοφορούντων επιπέδων χοληστερόλης. Έτσι, οι φαινολικές ενώσεις που φτάνουν στο έντερο θα μπορούσαν να διαμορφώσουν το μικροβιακό οικοσύστημα με ευεργετική έννοια για τον ξενιστή. Επιπλέον οι OOPCs έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους in vitro ως αναστολές ενός ευρέος φάσματος μικροβιακών γαστρεντερικών παθογόνων όπως το *Escherichia coli* ή το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, αναπνευστικά παθογόνα όπως το *Haemophilus influenzae* ή το *Mycoplasma pneumoniae*, οδοντικά παθογόνα όπως *Streptococcus mutans* και παθογόνα των γεννητικών οργάνων όπως το *Candida albicans* ή ακόμα και ιούς όπως η μονοπυρήνωση του έρπητα και ο ιός της παρα-γρίπης τύπου 3. Η ανασταλτική επίδραση των OOPCs στα βακτήρια που βρίσκονται στην αθηρωματική πλάκα, όπως ο *Chryseomonas*, η *Veillonella* και ο στρεπτόκοκκος, τα οποία πιστεύεται ότι συμβάλλουν στην αθηροσκληρωτική διαδικασία μένει να διευκρινιστεί. [25]

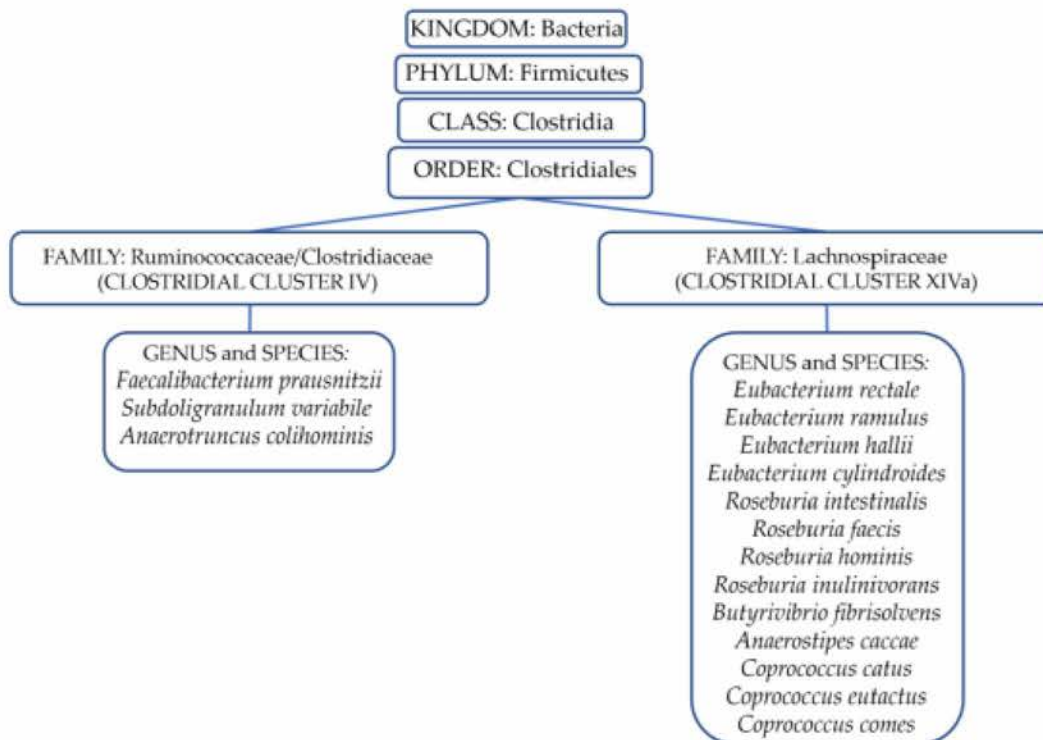
Στο πρώτο μέρος αυτής της ανασκόπησης, αναφέρονται αρκετές γραμμές αποδεικτικών στοιχείων που υπογραμμίζουν το ρόλο της μικροχλωρίδας του εντέρου στην ανάπτυξη νευροεκφυλιστικών ασθενειών και ιδιαίτερα AD, εστιάζοντας στην εντερική ευημερία ως πιθανή θεραπευτική προσέγγιση. Σχετικά με αυτό, δύο πρόσφατες ανασκοπήσεις περιγράφουν πώς η μικροχλωρίδα επηρεάζει τη λειτουργία του εγκεφάλου, τη γνωστική εξασθένηση και τη συμπεριφορά μέσω του άξονα μικροβιώματος-εγκεφάλου του εντέρου στην άνοια και την AD. Αν και εντοπίστηκαν διαφορετικά νευροφονολογικά χαρακτηριστικά της AD, συμπεριλαμβανομένων των αμυλοειδών πλάκων, των γενετικών και του περιβάλλοντος, αυτή η έρευνα πρότεινε ένα νέο πλαίσιο για τη διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη AD: φλεγμονή και αποικισμός παθογόνων του εντέρου. Στο δεύτερο μέρος, αναφέρεται κριτικά η επίδραση των συμπληρωμάτων ωμέγα-3 λιπαρών οξέων (FA) στη σύνθεση μικροβίων και στη συνέχεια στο AD. Πρόσφατες εργασίες υπογραμμίζουν ότι τόσο η διατροφή όσο και η συμπλήρωση πρεβιοτικών δρουν σε μια θετική μεταβαλλόμενη σύνθεση μικροβίων και αυξάνουν τις αντιφλεγμονώδεις ανοσολογικές αποκρίσεις. Αναφέρουμε διαφορετικά στοιχεία που αποδεικνύουν τις επιδράσεις της συμπλήρωσης εικοσιδυαεξανοϊκού οξέος (DHA) και εικοσαπεντανοϊκού οξέος (EPA) στην αύξηση της παραγωγής λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFA) μετατοπίζοντας την ισορροπία της μικροχλωρίδας του εντέρου προς την κατάσταση της ευβίωσης. Παρά αυτό το πολλά υποσχόμενο αποτέλεσμα ωμέγα-3, στην AD η μόνη απόδειξη υγιούς επίδρασης των συμπληρωμάτων ωμέγα-3 FA είναι μια

καθυστέρηση στη γνωστική εξασθένηση της ήπιας γνωστικής βλάβης (MCI) , που εξετάστηκε επίσης από τους Fiala και τους συναδέλφους του. Πράγματι, η MCI είναι μια πρόδρομη κλινική κατάσταση που θα μπορούσε να προηγηθεί της εξέλιξης στη νόσο του Αλτσχάιμερ και, ειδικότερα, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με MCI διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης άνοιας και AD. Συμπερασματικά, η τρέχουσα βιβλιογραφία προσφέρει αρκετές ιδέες για εικασίες σχετικά με μια σημαντική συμμετοχή των μικροοργανισμών του εντέρου στις νευροεκφυλιστικές ασθένειες και ειδικότερα στην AD. Αυτή η κρίσιμη επισκόπηση των κλινικών δοκιμών υποδηλώνει ότι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διπλές τυφλές κλινικές δοκιμές θα είναι απαραίτητες για να διευκρινιστεί η επίδραση των συμπληρωμάτων ωμέγα-3 FA σε καλά επιλεγμένους ασθενείς με AD.[29]

Το 2002, ο Hooper και οι συνάδελφοί του περιέγραψαν τη σημασία του άγνωστου κόσμου του βακτηριακού οικοσυστήματος: κατοικούν στο σώμα μας και η μεγάλη πλειοψηφία αυτών των μικροοργανισμών είναι κρυμμένοι στο γαστρεντερικό σωλήνα . Αρχικά, λίγα ήταν γνωστά για αυτόν τον ετερογενή βακτηριακό πληθυσμό. με περισσότερα από 1000 βακτηριακά είδη, έξι φύλα εκφράζονται ιδιαίτερα: τα Firmicutes και τα Bacteroidetes αποτελούν το 90%, ενώ τα Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria και Verrucomicrobia αντιπροσωπεύουν το υπόλοιπο 10%. Επιπλέον, ο Rampelli και οι συνάδελφοί του. περιέγραψαν το γενετικό προφίλ τέτοιων πολύπλοκων κοινοτήτων και τη σχέση τους με τους ιούς μέσω μεταγονιδιωμιατικής ανάλυσης. Η ανθρώπινη μικροχλωρίδα διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη δομική ακεραιότητα και τις μεταβολικές λειτουργίες του βλεννογόνου του παχέος εντέρου μέσω της παραγωγής λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFA). Το οξικό, το προπιονικό και το βουτυρικό άλας είναι τα πιο άφθονα SCFA που υπάρχουν στον αυλό του εντέρου, φθάνοντας σε χιλιοστομόρια επίπεδα συγκέντρωσης στο παχύ έντερο. Το βουτυρικό συντίθεται στο παχύ έντερο μέσω της ζύμωσης των κατά τα άλλα μη εύπεπτων ινών που εισάγονται με τη διατροφή. Απαιτείται μια διαδικασία συμπύκνωσης δύο μορίων ακετυλο-CoA για την παραγωγή βουτυρυλ-CoA και στη συνέχεια βουτυρικού. Αυτή η διαδικασία οδηγεί επίσης στο σχηματισμό ενδιάμεσων μορίων όπως γαλακτικό, ηλεκτρικό ή μυρμηκικό. Τέτοια ενδιάμεσα μόρια, καθώς και το βουτυρικό, απορροφώνται από τον αυλό του εντέρου και χρησιμοποιούνται από τα βακτήρια για να επιβιώσουν και να πολλαπλασιαστούν. Το βουτυρικό παίζει κεντρικό ρόλο στη διατήρηση της ανθρώπινης εντερικής υγείας με το να είναι η κύρια πηγή ενέργειας για τον βλεννογόνο του παχέος εντέρου και είναι θεμελιώδης για τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης, της διαφοροποίησης, της φλεγμονής, της απόπτωσης στα κύτταρα ξενιστή και των αλληλεπιδράσεων διασταύρωσης με τα Bifidobacteria. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση, ο Bourassa συζήτησε το ρόλο των παραγωγών βουτυρικών βακτηρίων υποδηλώνοντας ότι μια δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες μπορεί να βελτιώσει την υγεία του εγκεφάλου επειδή αυξάνει τα βακτήρια Firmicutes. Το βουτυρικό μπορεί να ασκήσει

νευροπροστατευτική δράση ως αναστολέας της αποακετυλάσης ιστόνης, αλλά και ως συνδέτης για υποδοχείς συζευγμένους με G-πρωτεΐνες και ως ερέθισμα για μιτοχονδριακή δραστηριότητα ο αποικισμός της εντερικής μικροχλωρίδας είναι απαραίτητος για την εξισορρόπηση των ανοσολογικών αποκρίσεων με ομοιοστατικό τρόπο: μελέτες που διεξήχθησαν σε ποντίκια χωρίς μικρόβια υποδηλώνουν ότι η απουσία εντερικής μικροχλωρίδας οδηγεί σε εξασθενημένη ανοσολογική λειτουργία και ότι η μικροχλωρίδα επηρεάζει τους συγκεκριμένους φαινότυπους και τις φυσιολογικές λειτουργίες των T και B κυττάρων στο στρώμα του βλεννογόνου του εντέρου. Αυτά τα κύτταρα παίζουν κεντρικό ρόλο στην ομοίωση του ανοσοποιητικού συστήματος, αμυνόμενα έναντι ξένων αντιγόνων και διατηρώντας την ακεραιότητα του φραγμού του βλεννογόνου του εντέρου. Ένα ισορροπημένο εντερικό μικροβίωμα διεγείρει τα μακροφάγα να απελευθερώσουν μεγάλες ποσότητες ιντερλευκίνης (IL)-10 και μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα (TGF)-βήτα, προωθώντας έτσι την επαγωγή ρυθμιστικών T κυττάρων (Tregs) και αποτρέποντας την αύξηση του αριθμού των προφλεγμονωδών T βοηθητικών 17 (Th17) κυττάρων στο έντερο. Στην πραγματικότητα, μια περιφερειακή ανοχή διατηρείται από τη σωστή ισορροπία μεταξύ του πληθυσμού των βακτηρίων του εντέρου και των αποκρίσεων από τον ξενιστή. Μια τροποποιημένη μικροχλωρίδα, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των βακτηρίων που προάγουν την υγεία όπως οι γαλακτοβάκιλλοι και τα Bifidobacteria, μπορεί να οδηγήσει σε μια δυσβιοτική κατάσταση που παράγεται από Gram-αρνητικά βακτήρια που παράγουν ανοσογόνες ενδοτοξίνες όπως ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) που αυξάνουν την εντερική διαπερατότητα. Αυτή η κατάσταση αλλάζει το προφίλ των ταξινομικών κατηγοριών μικροβίων και αλλάζει το Treg σε T-φλεγμονώδη κύτταρα (δηλ. Th17) προκαλώντας μια φλεγμονώδη απόκριση που προκαλείται από έναν υποδοχέα τύπου toll (TLRs). Πολύ πρόσφατα, η εντερική μικροχλωρίδα έχει αναδειχθεί ως πιθανός παράγοντας ενεργοποίησης στην ειδική για το κεντρικό νευρικό σύστημα νόσο αυτοανοσίας, όπως αποδείχθηκε σε ένα πειραματικό ζωικό μοντέλο για τη σκλήρυνση κατά πλάκας. Η εντερική μικροχλωρίδα από ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας επέτρεψε μια αυθόρμητη πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα σε διαγονιδιακά ποντίκια χωρίς μικρόβια, χωρίς μικρόβια, αποδεικνύοντας ότι η μικροχλωρίδα που προέρχεται από τη σκλήρυνση κατά πλάκας έχει παράγοντες που μπορεί να επισπεύσουν μια αυτοάνοση ασθένεια παρόμοια με τη σκλήρυνση κατά πλάκας σε ένα διαγονιδιακό μοντέλο ποντικού. Η αυτοανοσία του εγκεφάλου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την παρουσία μιας άθικτης χλωρίδας του εντέρου. Ορισμένα μέλη της εντερικής μικροχλωρίδας μπορεί να προκαλέσουν έμφυτες ανοσολογικές αποκρίσεις με την ενεργοποίηση αδρανών T κυττάρων ειδικά για τον εγκέφαλο μέσα στους λεμφικούς ιστούς που σχετίζονται με το έντερο. Κατά την ενεργοποίηση, τέτοια λεμφοκύτταρα ταξιδεύουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και προκαλούν μια σειρά γεγονότων που κορυφώνονται με το σχηματισμό αυτοαντισωμάτων ειδικά για τον εγκέφαλο. Τα ειδικά για τον εγκέφαλο αυτοαντισώματα μαζί με την ενεργοποίηση των T-κυττάρων παράγουν απομυελινωτικές αλλοιώσεις, παρόμοιες με τις πλάκες

ενεργού σκλήρυνσης κατά πλάκας (MS). Όπως αποδείχθηκε σε πρόσφατη πιλοτική μελέτη που διεξήχθη στο εργαστήριό μας, τα διαιτητικά συστατικά, και συγκεκριμένα τα φρούτα, τα λαχανικά και οι φυτικές ίνες, επιτρέπουν τη μακροχρόνια διατήρηση της ομοιόστασης εντέρου μικροχλωρίδας. Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που ακολούθησαν ελεγχόμενη διαίτα παρουσίασαν σημαντική μείωση των κυττάρων Th1 και Th17 σε σύγκριση με εκείνους που ακολούθησαν δυτική διατροφή. Αυτά τα στοιχεία συσχετίστηκαν με αύξηση του πληθυσμού μικροβίων του εντέρου της οικογένειας Lachnospiraceae (φύλο Firmicutes, Εικόνα 4), οι οποίοι είναι παραγωγοί βουτυρικού οξέος. Επομένως, αυτά τα αποτελέσματα συνδέουν τη μικροχλωρίδα του εντέρου με μια ποικιλία εγκεφαλικών διαταραχών. Οι μελέτες των μηχανισμών που αποσαφηνίζουν αυτή τη μετάβαση θα μπορούσαν να έχουν σημαντικές συνέπειες τόσο για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών για τη θεραπεία όσο και για τη διάγνωση ανθρώπινων νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Δεν είναι ακόμη σαφές εάν υπάρχει εκ των προτέρων ένα δυσβιοτικό μικροβιακό προφίλ ή εάν οι αλλαγές στη σύνθεση της μικροχλωρίδας συμβαίνουν μετά την έναρξη της νόσου. Αξιοσημείωτα κλινικά ευρήματα αποκαλύπτουν ότι η παθογένεση πολλών νευροεκφυλιστικών νοσημάτων μπορεί να εξαρτάται από τη μικροχλωρίδα του εντέρου και ότι η κοινή μικροχλωρίδα ρυθμίζει την αυτοανοσία του ΚΝΣ, πέρα από τη νευροφλεγμονή. Ένα κοινό χαρακτηριστικό μεταξύ των θεωριών που διερευνούν τα αίτια των νευροεκφυλιστικών ασθενειών είναι η παρουσία νευροφλεγμονής που έχει συσχετιστεί με την ενεργοποίηση μικρογλοίων και περιφερικών μονοκυττάρων που διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Αυτά τα κύτταρα παράγουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες και διάφορα νευροτοξικά μόρια, όπως ο TNF- $\alpha$  και η IL-1 $\beta$  σε μια προσπάθεια να εξουδετερώσουν το σχηματισμό ή/και να επεκτείνουν την εσφαλμένη αναδίπλωση των νευρωνικών πρωτεϊνών και το σχηματισμό αδιάλυτων ινωδών συσσωματωμάτων. Η AD σχετίζεται με μειωμένη γνωστική λειτουργία και εγκεφαλική συσσώρευση πεπτιδίων αμυλοειδούς  $\beta$  (A $\beta$ ). Πράγματι, πρόσφατες μελέτες που δημοσιεύθηκαν, αντίστοιχα, από Ιταλούς και Αμερικανούς ερευνητές περιέγραψαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ λανθασμένης αναδίπλωσης πρωτεΐνης εγκεφάλου και μικροβίων. Έχει περιγραφεί μια αφθονία λειτουργικών βακτηριακών αμυλοειδών. Το αμυλοειδές χρησιμοποιείται από βακτήρια όπως τα Proteobacteria, Bacteroidetes, Chloroflexi, Actinobacteria και Firmicutes ως δομικό και συγκολλητικό υλικό, τοξίνη και προστασία έναντι της έμφυτης ανοσολογικής άμυνας του ξενιστή. Το ανθρώπινο έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει βακτηριακές αμυλοειδείς πρωτεΐνες χρησιμοποιώντας διάφορες οδούς που περιλαμβάνουν TLR 1/2, πρωτεΐνη υποδοχέα τύπου Nod 3 (NLRP3), πυρηνικό παράγοντα kappa-B (NF-kb), CD14 και επαγωγίμη συνθάση μονοξειδίου του αζώτου. Άλλες λανθασμένα αναδιπλωμένες πρωτεΐνες που παράγονται από βακτήρια θα μπορούσαν να προδιαθέτουν σε βλάβη των ιστών και στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών που σχετίζονται με την ανάπτυξη άνοιας. [29]



Εικόνα 3: Ταξινομική κατάταξη που σχετίζεται με κυρίαρχους παραγωγούς βουτυρικού άλατος βακτηρίων που υπάρχουν στο ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα. Όλα τα βακτήρια ανήκουν στο φύλο Firmicutes [29]

2.7 Τα διαιτητικά συστατικά μπορούν να ρυθμίσουν την έκφραση των γονιδίων μεταγραφής, την επεξεργασία mRNA, τη σταθερότητα mRNA και τα μεταμεταφραστικά στάδια τροποποίησης. Υπό αυτήν την έννοια, εκτός από τις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις τους ιδιότητες, τα OOPC μπορούν να τροποποιήσουν την κωδικοποίηση γονιδιακής έκφρασης τον προστατευτικό τρόπο για τις πρωτεΐνες που συμμετέχουν στους κυτταρικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην οξειδωτική αντίσταση του στρες, τον μεταβολισμό λιπιδίων μεταξύ άλλων. Αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση μπορεί να υποστηρίζουν τις ευεργετικές επιδράσεις που παρατηρούνται στους φαινοτυπικούς βιοδείκτες για τις αθηροσκληρωτικές διεργασίες μετά τη MD και την κατανάλωση ελαιόλαδου. Στο πλαίσιο αυτό, μια τυχαιοποιημένη δοκιμή εκτελέστηκε με σκοπό την αξιολόγηση των αλλαγών γονιδιακής έκφρασης in vivo στα PBMCs (μονοπύρηννα κύτταρα περιφερικού αίματος) των 90 υγιών εθελοντών που προωθούνται από την προσκόλληση σε MD με ελαιόλαδο υψηλής ή χαμηλής OOPC. Ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν τυχαιοποιημένος, παράλληλη, ελεγχόμενη, διπλή-τυφλή δοκιμή με

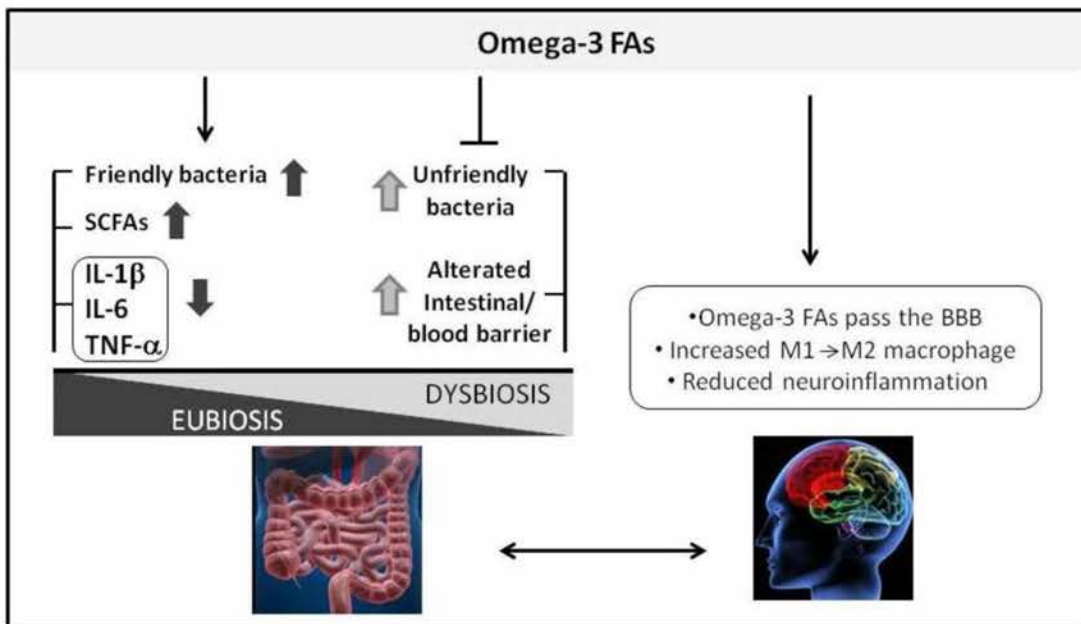
τρεις διαιτητικές παρεμβάσεις σε διάστημα 3 μηνών. Μία ομάδα ακολούθησε τη συνήθη πρακτική της διαίτας, και οι άλλες δύο ομάδες ακολούθησαν μία MD, η οποία στη μία ομάδα συμπληρώθηκε με VOO (παρθένο ελαιόλαδο) (328 mg/kg OPC) και στο άλλο με πλυμένο ελαιόλαδο (55 mg/kg OPC). Και στις δύο Ομάδες MD, 1 L ελαιολάδου την εβδομάδα διατέθηκε για όλες τις οικογένειες. Όταν αλλάζει η γονιδιακή έκφραση μεταξύ των MD το πρότυπο και η ομάδα ελέγχου αναλύθηκαν, αρκετά γονίδια σχετιζόμενη με φλεγμονή (πρωτεΐνη που ενεργοποιεί το Rho-GTPase 15, ιντερφερόνης  $\gamma$  και ιντερλευκίνη (7 υποδοχέας) ή σχετιζόμενες με οξειδωτικό στρες (αδρενεργός βήτα 2 υποδοχέας και πολυμεράση K ) εμφάνισε σημαντική αλλαγή έκφρασης. Μια σημαντική γραμμική πτωτική τάση που σχετίζεται με το φαινολικό περιεχόμενο του ελαιολάδου παρατηρήθηκε με την έκφραση  $\gamma$  ιντερφερόνης, την ενεργό πρωτεΐνη 15 της Rho-GTPase και τον αδρενεργό  $\beta 2$  υποδοχέα. Έτσι, όλες οι επιδράσεις, με εξαίρεση την έκφραση της πολυμεράσης K, παρατηρήθηκαν ιδιαίτερα όταν ο ιός VOO υπήρχε στο μοντέλο MD. Η μελέτη αυτή καταδεικνύει μια υποβάθμιση στην έκφραση των σχετιζόμενων με την αθηροσκλήρωση γονίδια εμφανίζονται στα ανθρώπινα PBMC μετά από 3 μήνες μιας MD και επισημαίνει τον σημαντικό ρόλο του OOPC στην υπορύθμιση των γονιδίων που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση εντός του πλαισίου ενός MD. Η θρεπτική γονιδιωματική επιστήμη εμποδίζεται από το γεγονός ότι οι αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων είναι μικρές μετά από μια παρέμβαση με ένα σχέδιο διατροφής ή ένα μόνο τρόφιμο (ιδίως με δόσεις). Μελέτες ανθρώπινης παρέμβασης καταδεικνύουν ότι η OOPC των προαθηρογόνων γονιδίων στην Ευρώπη αναλύσεις μικροσυστοιχιών Εκτός από την αντικαρκινική τους δράση λόγω του άμεσου αποτελέσματος τους στην οξειδωτική βλάβη του DNA , τα OOPC είναι επίσης σε θέση να δράσουν στο επίπεδο γονιδίου. Πρόσφατες μελέτες in vitro δείχνουν την ικανότητα του OOPC να αλληλεπιδρά με οδούς σηματοδότησης που ελέγχουν την ανάπτυξη και διαφοροποίηση σε μελέτες καρκίνου του μαστού, και στις δύο κυτταρικές σειρές (2000g/mL) [145] και μοντέλα ζώων (0,5 mg/kg βάρους σώματος) Επιπλέον, το OOPC έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Η Warnke παρατήρησε ότι η υδροξυτυροσώλη ήταν σε θέση να τροποποιήσει τα σχετικά γονίδια με ωρίμανση και διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. Επιπλέον, το OOPC έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Έχει παρατηρηθεί ότι η υδροξυτυροσώλη είναι σε θέση να τροποποιήσει τα σχετικά γονίδια με ωρίμανση και διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. Αναφέρεται επίσης ότι τόσο η υδροξυτυροσώλη όσο και η ολευροπεΐνη αναστέλλουν τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων με την αναστολή της μιτωτικής κλωνικής επέκτασης και με τον περιορισμό των γονιδίων που σχετίζονται με τη λιπογένεση. Σε ζωικά μοντέλα, ορισμένα ακόρεστα λιπαρά παράγωγα της υδροξυτυροσώλης, ιδίως υδροξυτυροσώλη λινελαυλαιθέρας (5 mg/kg), έδειξε υποφαγικό αποτέλεσμα συγκρίσιμο με αυτό της ολεολαιθανολαμίνης παρά τη μικρότερη συγγένεια με τον υποδοχέα της CB1 και υποδοχέας PPAR- $\alpha$ . [25]



2.8 Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα (Fas) είναι μια κατηγορία πολυακόρεστων λιπαρών οξέων που προέρχονται από τον διπλό δεσμό στην τρίτη θέση, ξεκινώντας την καταμέτρηση από τον τελικό άνθρακα της αλυσίδας. Περιγράφονται τα τρία πιο σημαντικά φυσιολογικά ωμέγα-3 FA: EPA, άλφα-λινολενικό οξύ (ALA) και DHA. Τα FAs είναι πρόδρομες ουσίες για τις μεμβράνες των νευρωνικών συστατικών, τη ρευστότητα των κυτταρικών μεμβρανών, τη σηματοδότηση, τη νευροδιαβίβαση και τη διαμόρφωση των ενζυματικών δραστηριοτήτων. Πρόσφατες μελέτες που ασχολούνται με τη συσχέτιση μεταξύ των ωμέγα-3 FAs και της ανθρώπινης εντερικής μικροχλωρίδας παρείχαν νέα εικόνα για τη σύνθεση της μικροχλωρίδας, αποδεικνύοντας πώς αυτή εξαρτάται από διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η διατροφή, η έκθεση σε μικροοργανισμούς και αντιβιοτικές ή φαρμακολογικές θεραπείες (Πίνακας 2). Ωστόσο, παρά το γεγονός αυτό, εξακολουθεί να είναι ένα θέμα που συζητείται έντονα. Παρακάτω αναφέρονται συστηματικές ανασκοπήσεις που μοιράζονται σήμερα η επιστημονική κοινότητα σχετικά με την επίδραση των ωμέγα-3 στη μικροχλωρίδα. Πολύ πρόσφατα, οι Watson και οι συνάδελφοί του., με τεχνολογία αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS), περιέγραψαν την επίδραση 4 g ημερησίως μικτού συμπληρώματος DHA / EPA για οκτώ εβδομάδες στη σύνθεση μικροβίων 20 υγιών ατόμων μέσης ηλικίας . Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην αναλογία Firmicutes/Bacteroidetes phyla, αλλά αναφέρθηκαν διαφορές σε επίπεδο οικογένειας και γένους. Αυτή η μελέτη υπογράμμισε την αυξημένη αφθονία βακτηριακών γενών που παράγουν βουτυρικό άλας (φύλο Firmicutes, Εικόνα 4) μετά από συμπλήρωση ωμέγα-3 FAs. [29]

Πίνακας 2: Μελέτες που διερευνούν την επίδραση των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στη μικροχλωρίδα του ανθρώπινου εντέρου [29]

Author	Studied Population	Study Design	Supplement	Supplementation Duration	Methods	Results
Watson et al., 2017, [73]	20 middle-aged healthy people	RCT	4 g of mixed DHA /EPA as capsules and drink	8 weeks	NGS of 16S rRNA gene, V4 region	At phylum level: no difference for Firmicutes/Bacteroidetes ratio. At family level: increase in Clostridiaceae, Sutterellaceae and Akkermansiaceae. At genus level: increased abundance of Bifidobacterium Oscillospira and reduction of Caprococcus and Faecalibacterium genera. In drink group increased abundance of Lachnospira and Roseburia genera.
Pu et al., 2016, [74]	25 people with risk of metabolic syndrome	RCT	60 g of different unsaturated oil blend	30 days	Pyrosequencing of 16S rRNA gene, V1-V3 regions	At phylum level: no difference. Reversible increase in Bifidobacterium, Lachnospira, Roseburia, and Lactobacillus
Noriega et al., 2016, [75]	Case report	one healthy 45-year-old man	600 mg PUFA by fish protein diet	2 weeks	NGS of 16S rRNA gene, V4 region	At phylum level: increase in Firmicutes and decrease in Bacteroidetes and Actinobacteria. At genus level: increase in Blautia, Roseburia, Coprococcus, Ruminococcus, and Subdoligranulum. Decrease in Faecalibacterium
Menni et al., 2017, [76]	876 middle-aged and elderly women		350 mg/day of DHA		NGS of 16S rRNA gene, V4 region	At phylum level: increase in Lachnospiraceae.
Ballego et al., 2016, [77]	32 patients with type 2 diabetes		100 g of sardines (about 3 g di DHA + EPA/day)	5 day a week for 6 months	qPCR	At phylum level: Firmicutes/Bacteroidetes ratio decrease. At genus level: Prevotella increase



Εικόνα 4: Πιθανές επιδράσεις μιας διατροφής πλούσιας σε ωμέγα-3 λιπαρά οξέα (FA) στη μικροχλωρίδα και τον εγκέφαλο [29]

Η Canola Oil Multicenter Intervention Trial ήταν μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη κλινική μελέτη που διεξήχθη σε 25 εθελοντές που εντάχθηκαν με βάση την παρουσία τουλάχιστον ενός από τους παράγοντες κινδύνου του μεταβολικού συνδρόμου. Πέντε διαφορετικά ακόρεστα μείγματα ελαίων χρησιμοποιήθηκαν για 30 ημέρες, μεταξύ αυτών των συμβατικών ελαίων canola και του εμπλουτισμένου με DHA ελαίου canola (που περιέχει περίπου 3,5 g DHA). Τα αποτελέσματα, σύμφωνα με προηγούμενες εργασίες, δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στο επίπεδο του φύλου. Ωστόσο, μετά τη χορήγηση DHA, παρατηρήθηκε αναστρέψιμη αύξηση της αφθονίας των λεγόμενων «ευεργετικών» βακτηριακών γενών, όπως τα *Bifidobacterium*, *Lachnospira*, *Roseburia* και *Lactobacillus*, κατά τη διάρκεια ενός ή και των δύο τύπων παρεμβάσεων ωμέγα-3 FAsA. Αυτό συμφωνεί με τα δεδομένα που ελήφθησαν σε ποντίκια. Σε μια αναφορά περίπτωσης, ο Noriega και οι συνάδελφοί του., χρησιμοποιώντας NGS, περιέγραψαν τα αποτελέσματα μιας θεραπείας διατροφής σε έναν 45χρονο υγιή άνδρα μετά από δύο εβδομάδες καθημερινής συμπλήρωσης με 600 mg ωμέγα-3 PUFA χρησιμοποιώντας πρωτεΐνη ψαριού: η αναλογία φύλων Firmicutes / Bacteroidetes αυξήθηκε και τα ακτινοβακτήρια μειώθηκαν. Σε επίπεδο γενών, παρατηρήθηκε μείωση του *Faecalibacterium* έναντι αύξησης των γενών *Blautia*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Subdoligranulum* και *Ruminococcus*. Αυτή η αλλαγή στη σύνθεση της μικροχλωρίδας οδήγησε σε μεγαλύτερη παραγωγή SCFA. Μετά από δύο εβδομάδες έκπλυσης, οι συγγραφείς παρατήρησαν μια αντίστροφη τάση, επιβεβαιώνοντας ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου ήταν ευαίσθητη στη διατροφική αλλαγή, ως ένα δυναμικό οικοσύστημα.

Αυτό το αποτέλεσμα υπογράμμισε μια χρονική μετατόπιση στη σύνθεση των μικροβιακών κοινοτήτων: ένα συμπλήρωμα διατροφής ωμέγα-3 FA καθόρισε μια αξιοσημείωτη αύξηση των γενών που σχετίζονται με ευεργετικά αποτελέσματα στον ξενιστή. Πρόσφατα, ο Menni και οι συνάδελφοί του, συσχέτισαν τα επίπεδα κυκλοφορίας DHA με τη διατροφική πρόσληψη DHA που προσδιορίστηκε από ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων χρησιμοποιώντας μια κοόρτη 876 μεσήλικων και ηλικιωμένων γυναικών. Η πρόσληψη DHA των 350 mg/ημέρα βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με βακτήρια που παράγουν SCFA, όπως αποδεικνύεται από τη χρήση αλληλούχισης DNA επόμενης γενιάς (δηλ. οικογένεια Lachnospiraceae). Η μελέτη Pilchardus ήταν μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε ασθενείς που διαγνώστηκαν με διαβήτη τύπου 2 και δεν είχαν λάβει κανενός είδους θεραπεία με αντιδιαβή. Μετά από μια διατροφή εμπλουτισμένη με σαρδέλα σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει φάρμακα, οι συγγραφείς περιέγραψαν μια αλλαγή στη μικροχλωρίδα του εντέρου σε επίπεδο φύλου, με μείωση της αναλογίας Firmicutes/Bacteroidetes και αύξηση του γένους Prevotella. Αυτά τα στοιχεία περιγράφηκαν επίσης από τους Costantini και την ομάδα του. Συμπερασματικά, η συμπλήρωση ωμέγα-3 FAs αυξάνει την παραγωγή SCFA μετατοπίζοντας την ισορροπία της μικροχλωρίδας του εντέρου προς μια υγιή κατάσταση (ευβίωση). Ο μηχανισμός που αποτελεί τη βάση της βακτηριακής επιλογής των ωμέγα-3 FAs δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί.[29]

Όπως περιγράφηκε προηγουμένως, οι έρευνες σχετικά με τις διατροφικές επιπτώσεις στη μικροχλωρίδα του εντέρου δείχνουν μια διαδραστική σχέση μεταξύ της αλλοιωμένης σύνθεσης της μικροχλωρίδας και της ανάπτυξης νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Δεδομένης της επίδρασης των ωμέγα-3 FA στη μικροχλωρίδα και δεδομένων των αντιφλεγμονωδών επιδράσεών της, η συμπλήρωση ωμέγα-3 FAs έχει αναδειχθεί ως υποψήφια για την πρόληψη και τη διαχείριση της AD. Επιπλέον, μελέτες μετα-αναλύσεων περιέγραψαν σημαντικά μειωμένα επίπεδα DHA στο αίμα καθώς και χαμηλότερες συγκεντρώσεις εγκεφάλου/εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF) σε ασθενείς με AD. Αρκετές ομάδες ανέφεραν επίσης ότι η μείωση των εγκεφαλικών ωμέγα-3 συνδέθηκε με τη γνωστική γήρανση και με την αύξηση της εξέλιξης της AD. Για να αναλυθεί η επίδραση των συμπληρωμάτων ωμέγα-3 FAs στη γνωστική εξασθένηση AD, συλλέχτηκαν συστηματικά άρθρα που βρέθηκαν σε διάφορα επιστημονικά περιοδικά και ιστοσελίδες. Η στρατηγική αναζήτησης συνδύασε τον όρο «ωμέγα-3» και «Αλτσχάιμερ» και εντόπισε 394 εργασίες. Μετά από έλεγχο, εξέταση πλήρους κειμένου, ανάλυση επιλεξιμότητας, επιλέχτηκαν τελικά έξι εργασίες, που αναφέρονται στον Πίνακα 3. Επιλέχτηκαν μόνο τυχαιοποιημένες δοκιμές ελέγχου (RCT) και συμπεριλάβαμε μόνο μελέτες όπου η συμπλήρωση ωμέγα-3 FA συνδύαζε DHA και EPA. Αποκλείστηκαν μελέτες που περιγράφουν τις επιδράσεις των EPA και DHA που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλες ουσίες (Πίνακας 3).



Πίνακας 3: Επιλεγμένες κλινικές δοκιμές που αξιολογούν την επίδραση των συμπληρωμάτων ωμέγα-3 FAs σε ασθενείς με AD.[29]

Author	Number of Patients (Dropout Excluded)	Age of Patients	Type of Patients	Study Design	Supplement	Supplementation Duration (months)	Methods	Conclusions
Freund-Levi et al., 2006, [18]	174	74 ± 9	Mild to moderate AD	RCT	1.7 g DHA + 0.6 g EPA	6–12	MMSE, ADAS-cog, CDR	Did not delay the cognitive decline except in a subgroup with very mild AD
Freund-Levi et al., 2008, [82]	174	74 ± 9	Mild to moderate AD	RCT	1.7 g DHA + 0.6 g EPA	6–12	NPI, MADRS, DAD, CGP	Does not ameliorate neuropsychiatric symptoms
Quinn et al., 2010, [83]	402	76 ± 8.7	Mild to moderate AD	RCT	2 g DHA	18	MMSE, ADAS-cog, CDR, ADCS-ADL, NPI, MRI	Does not slow the cognitive and functional decline in mild to moderate AD
Shinto et al., 2014, [84]	34	>55	probable AD	RCT	675 mg DHA + 975 mg EPA	12	MMSE, ADAS-cog, ADCS-ADL	Decrease the rate of decline in MMSE
Phillips et al., 2015, [85]	76	71 ± 4.8	57 with cognitive impairment and 19 with AD	RCT	600 mg DHA + 625 mg EPA	4	MMSE	Negligible benefits on mood and cognition in AD
Eriksdotter et al., 2015, [86]	174	74 ± 9	Mild to moderate AD	RCT	1.7 g DHA + 0.6 g EPA	6	MMSE, ADAS-cog	Stabilizes the cognitive performance of AD subjects.

Πίνακας 4: Μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη γνωστική αξιολόγηση σε ασθενείς με AD [29]

Methods	Description
<b>MMSE</b> Mini-Mental State Examination	Evaluates memory, orientation, language, calculation, attention and visual construction. It is used in clinical practice. Scores range between 0 and 30. Typically, an A cut-off score of 23 or 24 has been used to define significant cognitive impairment.
<b>ADAS-cog</b> Alzheimer's Disease Assessment Scale—Cognitive section	It is a reliable and sensitive psychometric method for the assessment of cognitive function in dementia. It is used to evaluate changes over time. It consists of 11 items and a score scale between 0 (no impairment) and 70 (very severe impairment).
<b>ADCS-ADL</b> Alzheimer Disease Cooperative Study—Activities of Daily Living	It measures the functional ability to assess basic living skills of daily life such as bathing, eating.
<b>ADCS-IADL</b> Alzheimer Disease Cooperative Study—Instrumental Activities of Daily Living	It measures the functional ability to assess complex skills of daily life such as preparing a meal, using the telephone, shopping.
<b>CDR</b> Clinical Dementia Rating Scale	It is based on caregiver interview. It assesses memory, judgment, orientation. Dementia is classified into questionable, mild, moderate, and severe.
<b>NPI</b> Neuropsychiatric Inventory	It assesses dementia-related behavioural symptoms.

Όλες οι μελέτες που επιλέχθηκαν ανέφεραν τις επιδράσεις σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια AD διάρκειας συμπληρώματος ωμέγα-3 FA μεταξύ 4 και 18 μηνών. Το μέγεθος του δείγματος κυμαινόταν από 17 έως 402 γυναίκες και άνδρες, ηλικίας 55-90 ετών με ήπια έως μέτρια AD, σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο Mini-Mental State Examination (MMSE) (Πίνακας 4). Ο χρόνος συμπλήρωσης κυμαινόταν από τέσσερις μήνες έως 18 μήνες. Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς υποβλήθηκαν στη φαρμακευτική αγωγή για AD πριν από την έναρξη της παρέμβασης. Σε όλες τις μελέτες, οι ομάδες

εικονικού φαρμάκου έλαβαν σογιέλαιο, ελαιόλαδο, αραβοσιτέλαιο ή ισοθερμιδικό προϊόν. Τα πιο συχνά ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτές τις μελέτες για την αξιολόγηση των γνωστικών επιδόσεων ήταν η Κλίμακα Αξιολόγησης της Νόσου Alzheimer (ADAS-cog) και το MMSE (Πίνακας 4). Ο Freund-Levi και η ομάδα του σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή αξιολόγησαν τη συμπλήρωση ωμέγα-3 FAs σε 174 ασθενείς (μέση ηλικία:  $74 \pm 9$  έτη) με ήπια έως μέτρια AD. Η ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία λάμβανε καθημερινά 1720 mg DHA και 600 mg EPA για έξι μήνες, ενώ η ομάδα του εικονικού φαρμάκου λάμβανε καθημερινά 4 g αραβοσιτέλαιου, που περιείχε 2,4 g λινολεϊκού οξέος. Τα ADAS-cog, MMSE και Clinical Dementia Rating Scale (CDR) δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Μια σημαντική διαφορά μετρήθηκε τους πρώτους έξι μήνες μόνο σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με πολύ ήπια AD. Σε μια δεύτερη εργασία που δημοσιεύθηκε από την ίδια ερευνητική ομάδα χρησιμοποιώντας το ίδιο δείγμα, η νευροψυχιατρική συμπεριφορά αξιολογήθηκε μέσω της νευροψυχιατρικής απογραφής (NPI), της κλίμακας αξιολόγησης αναπηρίας για άνοια (DAD) και της κλίμακας αξιολόγησης κατάθλιψης Montgomey Asberg (MADRS). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην κλίμακα κατάθλιψης μεταξύ της ομάδας ωμέγα-3FA έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου (βαθμολογία NPI ή MADRS) και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις αλλαγές βαθμολογίας DAD. Ο Quinn και η ομάδα του αξιολόγησαν 402 ασθενείς με ήπια έως μέτρια AD (μέση ηλικία:  $76 \pm 8,7$  έτη). Η ομάδα παρέμβασης λάμβανε κάθε μέρα 2 g DHA και η ομάδα εικονικού φαρμάκου λάμβανε σογιέλαιο ή αραβοσιτέλαιο για 18 μήνες. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στη γνωστική και λειτουργική εξασθένηση των ADAS-cog, CDR, Alzheimer Disease Cooperative Study—Activities of Daily Living (ADCS-ADL), NPI και MMSE στην 18μηνη παρακολούθηση. Μερικοί ασθενείς ( $n = 102$ ) έλαβαν ογκομετρική μαγνητική τομογραφία (MRI) και δεν υπήρξε αλλαγή στη μείωση της ατροφίας του εγκεφάλου μεταξύ των δύο ομάδων. Το ADCS-ADL αξιολογεί βασικές δεξιότητες διαβίωσης, όπως το φαγητό και το μπάνιο. Μια παραλλαγή αυτής της μεθόδου είναι η Συνεργατική Μελέτη για τη Νόσο Alzheimer – Οργανικές Δραστηριότητες Καθημερινής Ζωής (ADCS-IADL) που μετρούν πιο σύνθετες καθημερινές λειτουργίες όπως η χρήση του τηλεφώνου, τα ψώνια ή το μαγείρεμα (Πίνακας 4). Ο Quinn και η ομάδα του χρησιμοποίησαν την πλήρη κλίμακα και δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και της ομάδας παρέμβασης. Ο Shinto και οι συνεργάτες του μελέτησαν 34 άτομα ηλικίας άνω των 55 ετών με πιθανή AD σε μια πιλοτική μελέτη που οργανώθηκε σε μια παράλληλη ομάδα, διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή τριών σκελών. Μια ομάδα έλαβε μόνο ωμέγα-3 FAs (975 mg EPA και 675 mg DHA), μια δεύτερη ομάδα έλαβε το ίδιο συμπλήρωμα με την προσθήκη άλφα λιποϊκό οξύ (600 mg ALA), ενώ η ομάδα εικονικού φαρμάκου έλαβε μόνο σογιέλαιο. Η συμπλήρωση διήρκεσε 12 μήνες. Ως αποτέλεσμα, δεν υπήρχαν διαφορές στα ADAS-cog και ADCS-ADL μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και των δύο

συμπληρωμένων ομάδων. Δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ της ομάδας εικονικού φαρμάκου και ωμέγα-3 FA στις βαθμολογίες MMSE, ενώ βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας εικονικού φαρμάκου και της ομάδας ωμέγα-3 FAs + ALA. Ο Shinto και η ομάδα του χρησιμοποίησαν μια τροποποιημένη έκδοση των βαθμολογιών ADCS-ADL που χώριζαν τις δύο δεξιότητες: βασικές δεξιότητες διαβίωσης, μέσω ADCS-ADL, και πιο σύνθετες καθημερινές λειτουργίες, μέσω ADCS-IADL. Ενώ στο ADCS-ADL δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων που εξετάστηκαν, και οι δύο ομάδες που έλαβαν ωμέγα-3 FAs έδειξαν καθυστέρηση στη λειτουργική παρακμή σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο με τις βαθμολογίες ADCS-IADL. Επομένως, αυτή η κλίμακα που μετρά πιο σύνθετες εργασίες αποδείχθηκε πιο ευαίσθητη στην εξέλιξη της ADCS από την ADCS-ADL. Ο Phillips και οι συνεργάτες του αξιολόγησαν τη συμπλήρωση ωμέγα-3 FAs σε 57 άτομα με γνωστική εξασθένηση και 19 με AD (μέση ηλικία  $71,1 \pm 4,8$  έτη). Για τέσσερις μήνες, η ομάδα θεραπείας λάμβανε καθημερινά 625 mg DHA και 600 mg EPA. Η ομάδα του εικονικού φαρμάκου έλαβε ελαιόλαδο. Δεν υπήρξε στατιστική διαφορά στο MMSE μεταξύ των δύο ομάδων. Ο Eriksdotter και η ομάδα του, ανέφεραν ένα ερευνητικό μέρος της μελέτης Omega AD, μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε 174 ασθενείς (μέση ηλικία:  $74 \pm 9$  έτη) με ήπια έως μέτρια AD σύμφωνα με τα κριτήρια έκδοσης του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών IV (DSM-IV). Οι συγγραφείς έδειξαν μια σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ των επιπέδων ωμέγα-3 FA στο πλάσμα και της διατήρησης των γνωστικών λειτουργιών μετά την εξάμηνη χορήγηση συμπληρώματος ωμέγα-3 FA πλούσιων σε DHA. Η διατήρηση της γνωστικής απόδοσης, που αξιολογήθηκε από την Κλίμακα Αξιολόγησης της Νόσου του Alzheimer – Γνωστική Λειτουργία (αλλά όχι μια Εξέταση Μίνι-Ψυχικής Κατάστασης) σε ήπιες μορφές AD ή ήπιας γνωστικής βλάβης (MCI) συσχετίστηκε σημαντικά με την αύξηση των επιπέδων ωμέγα-3 FA στο πλάσμα με την πάροδο του χρόνου: όσο υψηλότερο ήταν το επίπεδο ωμέγα-3 FA στο πλάσμα, τόσο χαμηλότερο ήταν το ποσοστό γνωστικής επιδείνωσης.[29]

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 Η νόσος Αλτσχάιμερ (AD), η πιο κοινή μορφή άνοιας και νευροεκφυλιστικής διαταραχής, υπολογίζεται ότι επηρεάζει μεταξύ 40 και 50 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως [30, 31]. Η νόσος Αλτσχάιμερ χαρακτηρίζεται από προοδευτική απώλεια μνήμης και γνωστική εξασθένηση και, παθολογικά, από την εναπόθεση πλακών Αβ και τη συσσώρευση υπερφωσφορυλιωμένων πρωτεϊνών

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες τροποποίησης της νόσου για την AD [32, 33]. Ωστόσο, τα στοιχεία δείχνουν ότι οι πρώιμες τροποποιήσεις του τρόπου ζωής, τέτοιες υγιεινές διατροφικές αλλαγές, μπορούν δυνητικά να αποτρέψουν και να μειώσουν τον αριθμό των ατόμων που ζουν με άνοια και AD.

3.2. Η πρόταση για τη χρήση του EVOO για την πρόληψη και τη θεραπεία της νόσου Αλτσχάιμερ προέρχεται από τα στοιχεία που συσσωρεύτηκαν τις τελευταίες τρεις δεκαετίες επιβεβαιώνοντας τον κρίσιμο ρόλο των αγγειακών παραγόντων στην παθογένεση και την κλινική έκφραση της όψιμης έναρξης της νόσου Αλτσχάιμερ. Τα στοιχεία αυτά οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι το ένα τρίτο όλων των νέων περιπτώσεων Αλτσχάιμερ θα μπορούσε να προληφθεί από νωρίς και να υπάρχει επαρκής έλεγχος των παραγόντων κινδύνου των αγγείων, όπως υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, κάπνισμα, διαβήτης, παχυσαρκία, και άπνοια ύπνου. Μελέτες κοόρτης όπως η μελέτη καρδιάς του Framingham έχουν τεκμηριώσει ότι ο καλύτερος έλεγχος των παραγόντων αγγειακού κινδύνου έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπτώσεων της άνοιας.[34]

A) Το 2006, ο Scarmeas και οι συνάδελφοί του., πραγματοποίησαν μία μελέτη σε πολυεθνική κοινότητα στο βόρειο Μανχάταν, Νέα Υόρκη, δείχνοντας ότι η μεγαλύτερη προσκόλληση στην μεσογειακή διατροφή συνδέθηκε με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου Αλτσχάιμερ. Άτομα με μεγάλη προσήλωση στη διαίτα είχαν 39%-40% μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου Αλτσχάιμερ. Οι συγγραφείς θεωρούν ότι οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες των σύνθετων φαινολών στη μεσογειακή διατροφή θα μπορούσαν να μειώσουν το οξειδωτικό άγχος και τη φλεγμονή που εκδηλώνονται σε ασθενείς με Αλτσχάιμερ, ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με ελαττωματική ινσουλίνη, σηματοδότηση και λιπαρότητα. Στην επιδημιολογική μελέτη ATTICA, οι συμμετέχοντες σε υψηλού επιπέδου συμμόρφωση είχαν χαμηλότερη CRP, ιντερλευκίνη- 6, ομοκυστεΐνη και επίπεδα ινωδογόνου στον ορό. Ωστόσο, στη μελέτη της Νέας Υόρκης, έδειξε ότι η μεσογειακή διατροφή δεν επηρέασε την CRP, την ινσουλίνη, και την αδιπονεκτίνη. Ωστόσο, κλινικές δοκιμές και μελέτες κοόρτης σε άλλες χώρες υποστηρίζουν τις ευεργετικές αγγειακές επιδράσεις της Μεσογειακής διατροφής. Ο Singh και οι συνάδελφοί του. πραγματοποίησαν συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων μεσογειακής διατροφής για τη νόσο MCI ( ήπια γνωστική βλάβη ) και το Αλτσχάιμερ. Η μελέτη έδειξε ότι η μεγαλύτερη τήρηση της διαίτας μείωσε τον κίνδυνο για MCI (HR = 0,73,95% CI: 0,56-0, 96, P = 0,02) και Αλτσχάιμερ (HR = 0,64,95% CI: 0,46-0, 89, P = 0,007) . [34]

B) Στην τυχαιοποιημένη δοκιμή PREDIMED-NAVARRA (n = 522 συμμετέχοντες) η πρόσληψη μεσογειακής διατροφής συμπληρωμένης είτε με EVOO (όπως ορίζεται στην προηγούμενη ενότητα) είτε με ξηρούς καρπούς (30 g/ημέρα) οδήγησε σε βελτιωμένη γνωστική λειτουργία σε σύγκριση με μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. (όπως ορίζεται στην προηγούμενη ενότητα) μετά από 6,5 χρόνια από την παρέμβαση. Συγκεκριμένα, οι συμμετέχοντες που καταναμήθηκαν σε μια μεσογειακή διατροφή συμπληρωμένη με EVOO ή ξηρούς καρπούς είχαν σημαντικά υψηλότερες μέσες βαθμολογίες στην εξέταση Mini-Mental State Examination (+0,62; 95%CI, +0,18 έως +1,05) και στο Clock Drawing Test (+0,51; 95%CI, +0,20 έως +0,82) βαθμολογίες σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που έτρωγαν τη δίαιτα ελέγχου χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Επίσης, σε μια άλλη υπομελέτη PREDIMED στην οποία χρησιμοποιήθηκαν διάφορα νευροψυχολογικά τεστ για την αξιολόγηση της γνωστικής υγείας, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι μετά από 4,1 χρόνια παρακολούθησης, οι συμμετέχοντες που κατανάλωναν μεσογειακή διατροφή συμπληρωμένη με EVOO ή ξηρούς καρπούς είχαν βελτιωμένη γνωστική λειτουργία σε σύγκριση με εκείνους που κατανάλωνε δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά. Επιπλέον, στη μελέτη Three-City, μια γαλλική πολυκεντρική μελέτη κοόρτης, οι ερευνητές παρακολούθησαν 6947 συμμετέχοντες και παρακολούθησαν την πρόσληψη ελαιολάδου και τη γνωστική τους υγεία χρησιμοποιώντας τις εξετάσεις Mini-Mental State Examination, Benton Visual Retention Test και Isaacs Set Tests. Διαπίστωσαν ότι οι συμμετέχοντες με μέτρια ή εντατική κατανάλωση ελαιολάδου είχαν μειωμένες πιθανότητες γνωστικού ελλείμματος για λεκτική ευχέρεια (αναλογία πιθανοτήτων = 0,88; 95% CI, 0,72-1,08) και οπτική μνήμη (αναλογία πιθανοτήτων = 0,82, 95% CI, 0,68-0,9 ) εναντίον εκείνων που δεν χρησιμοποίησαν ποτέ ελαιόλαδο. [34]

Γ) Σε αρκετές μελέτες τρωκτικών, το EVOO, ειδικά το σεκοϊριδοειδές ελαιοκανθάλη, βοήθησε στην πρόληψη και σταμάτησε την εξέλιξη της AD. Ερευνητές που αξιολογούν την επίδραση της χρόνιας συμπλήρωσης EVOO στον μεταβολισμό του ταυ και τη συναπτική λειτουργία σε διαγονιδιακά ποντίκια που υπερεκφράζουν ανθρώπινη ταυ διαπίστωσαν αύξηση στη συμπλεγματίνη 1, μια προσυναπτική νευρωνική πρωτεΐνη και μια αξιοσημείωτη μείωση των ολιγομερών ταυ σε ποντίκια που τρέφονταν με EVOO, με αποτέλεσμα ενισχυμένη βραχυπρόθεσμη πλαστικότητα και μνήμη. Σε μια προηγούμενη μελέτη από τους ίδιους συγγραφείς, μια δίαιτα EVOO διάρκειας 6 μηνών χορηγήθηκε σε τριπλά διαγονιδιακά ποντίκια, τα οποία διαθέτουν 3 μεταλλαγμένα γονίδια νόσου που σχετίζονται με την AD ( PS1M146V , P301L και APPS) και στην οποία αναπτύσσονται αμυλοειδείς πλάκες και νευροϊνιδικά μπερδέματα, οδήγησαν σε σημαντική μείωση των πεπτιδίων Αβ και μείωση της νευροπαθολογίας ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των μηχανισμών αυτοφαγίας. Σε μια μελέτη



της επίδρασης της ενδοπεριτοναϊκής ένεσης ελαιοκανθάλης 4 εβδομάδων σε ποντίκια TgSwDI (διαγονιδιακά ποντίκια που εκφράζουν το γονίδιο της ανθρώπινης πρόδρομης πρωτεΐνης αμυλοειδούς-β κάτω από τον προαγωγέα Thy-1 ποντικού, με Swedish (K670N/M671L), Dutch (E693Q), και μεταλλάξεις της Iowa (D694N) που ενισχύουν την εναπόθεση πεπτιδίου Αβ). Οι ερευνητές βρήκαν σημαντική μείωση του Αβ στο παρέγχυμα του ιππόκαμπου και στα μικροαγγεία, υψηλότερη έκφραση των πρωτεϊνών κάθαρσης Αβ σε ένα ανθρώπινο μοντέλο του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και μειωμένη ενεργοποίηση αστροκυττάρων (πιθανόν ως αποτέλεσμα μειωμένου φορτίου Αβ και παραγωγής φλεγμονωδών κυτοκίνης) και επίπεδα IL-1β στον εγκέφαλο. Οι ίδιοι συγγραφείς έδειξαν σε μια προηγούμενη μελέτη ότι η 6μηνη κατανάλωση EVOO από ποντίκια TgSwDI είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα Αβ, λόγω ευεργετικών αλλαγών στην επεξεργασία της πρόδρομης πρωτεΐνης Αβ. Επιπλέον, το πλούσιο σε ελαιοκανθάλη EVOO που δόθηκε σε ποντίκια TgSwDI σε προχωρημένο στάδιο AD είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μειωμένη ενεργοποίηση φλεγμονώδους NLRP3 και αυξημένη κάθαρση Αβ διεγείροντας την αυτοφαγία μέσω της οδού κινάσης 1 (ULK1) που μοιάζει με AMPK–Unc-51. [35]

3.3 Το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο πλούσιο σε φαινόλες (συνολική δόση φαινόλης/ημέρα, 6 mg/kg) χορηγούμενο χρόνια στο δεύτερο μισό της ζωής των ποντικών, βελτίωσε τη μνήμη με βάση τα συμφοραζόμενα στη δοκιμή step-down σε επίπεδα παρόμοια με αυτά των νεαρών ζώων και εμπόδισε την σχετιζόμενη με την ηλικία εξασθένιση του κινητικού συντονισμού στη δοκιμή rotarod. Αυτή η κινητική επίδραση συσχετίστηκε με μειωμένη υπεροξειδωσιση λιπιδίων στην παρεγκεφαλίδα. Μια άλλη μελέτη εξέτασε τις επιδράσεις του extra virgin το ελαιόλαδο στη μάθηση και τη μνήμη σε ποντίκια SAMP8, ένα μοντέλο μαθησιακής, μνήμης που σχετίζεται με την ηλικία και σχετίζεται με αυξημένη πρωτεΐνη Αβ και οξειδωτική βλάβη του εγκεφάλου. Τα ποντίκια που έλαβαν ελαιόλαδο είχαν βελτίωση στην απόκτηση στον λαβύρινθο T και πέρασαν περισσότερο χρόνο με το νέο αντικείμενο σε μια δοκιμαστική αναγνώριση νέων αντικειμένων έναντι ποντικών που έλαβαν λάδι καρύδας ή βούτυρο. Επιπλέον, το ελαιόλαδο αύξησε τα επίπεδα γλουταθειόνης στον εγκέφαλο υποδηλώνοντας μειωμένο οξειδωτικό στρες ως πιθανό προστατευτικό μηχανισμό. Αυτές οι επιδράσεις, καθώς και η αυξημένη αναγωγή γλουταθειόνης και η δραστηριότητα SOD και τα μειωμένα επίπεδα ιστού 4-υδροξυζονόνης (4-HNE) και 3-νιτροτυροσίνης ενισχύθηκαν από εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο εμπλουτισμένο με φαινόλες. Μια πρόσφατη έρευνα διερεύνησε την επίδραση μιας εξαιρετικής παρθένας ελιάς εμπλουτισμένης διατροφής εμπλουτισμένης με ελιές που χορηγήθηκε πριν ή μετά την παρουσία εναπόθεσης Αβ σε ποντίκια TgSwDI. Τα ζώα που τρέφονταν με ελαιόλαδο για 6 μήνες και πριν από την έναρξη της συσσώρευσης Αβ παρουσίασαν μειωμένα επίπεδα εγκεφάλου Αβ και ταυ και σημαντική βελτίωση στη γνωστική συμπεριφορά των ποντικών. Αυτές οι επιδράσεις συσχετίστηκαν με ενισχυμένες οδούς κάθαρσης Αβ και μειωμένη εγκεφαλική παραγωγή Αβ μέσω διαμόρφωσης της

επεξεργασίας πρόδρομης πρωτεΐνης Αβ. Από την άλλη, το ελαιόλαδο που χορηγήθηκε μετά την έναρξη της συσσώρευσης Αβ, έδειξε βελτιωμένη κάθαρση σε όλο το αιματοεγκεφαλικό φραγμό και σημαντική μείωση των επιπέδων Αβ, αλλά δεν επηρέασε τα επίπεδα tau ή βελτίωσε τις γνωστικές λειτουργίες των ποντικών TgSwDI, γεγονός που υποδηλώνει ότι η μακροχρόνια κατανάλωση ελαιολάδου ξεκινώντας από νεαρή ηλικία είναι πιο αποτελεσματική στην προστασία από την AD. Ορισμένες διαφορετικές μελέτες διερεύνησαν την επίδραση των μεμονωμένων φαινολών ελαιολάδου τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι η ελευρωπαΐνη παρεμβαίνει στη συσσώρευση αμυλοειδούς αμυλίνης και Αβ42 παρακάμπτοντας το σχηματισμό τοξικών ολιγομερών ειδών. Χρησιμοποιώντας διαγονιδιακά στελέχη *C. elegans* που εκφράζουν το Αβ42 ως ένα απλοποιημένο μοντέλο ασπόνδυλων της AD, ο Diomedes και οι συνάδελφοί του απέδειξαν ότι τα σκουλήκια που αναπτύχθηκαν σε μέσο συμπληρωμένο με ελευρωπαΐνη προστατεύονταν από τις εναποθέσεις πλάκας, την εμφάνιση ολιγομερούς Αβ. Επιπλέον, τα σκουλήκια δεν έδειξαν εξασθένηση της κινητικότητας και εμφάνισαν αυξημένη επιβίωση. Η διατροφική συμπλήρωση της ελευρωπαΐνης σε ποντίκια TgCRND8 είχε προστατευτική επίδραση μειώνοντας την *de novo* εναπόθεση του Αβ42 και προωθώντας την προσχηματισμένη αποσυναρμολόγηση πλάκας στον εγκέφαλο νεαρών / μεσήλικων ζώων.[36]

Τα τροποποιημένα με πυρογλουταμινικά πεπτίδια Αβ στη θέση αμινοξέων τρία (pE3-Aβ) λαμβάνουν μεγάλη προσοχή ως πιθανοί βασικοί παράγοντες στην παθογένεση της AD. Το pE3-Aβ είναι άφθονο στον εγκέφαλο AD και έχει υψηλή τάση συσσωμάτωσης, σταθερότητα και κυτταρική τοξικότητα. Σε ηλικιωμένα ποντίκια που εμφάνισαν αυξημένη pE3-Aβ στις εναποθέσεις του εγκεφάλου, η ελευρωπαΐνη εξουδετέρωσε την παραγωγή pE3-Aβ που καταλύεται από γλουταμινυλοκυκλάση μειώνοντας την ενζυμική έκφραση και παρεμβαίνει τόσο στη συσσώρευση Αβ42 όσο και στην pE3-Aβ. Είναι ενδιαφέρον ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα της ελευρωπαΐνης σχετίζονταν με τη δόση και ένα μείγμα φαινολών ελιάς είχε ως αποτέλεσμα ποσοτικά και ποιοτικά παρόμοια αποτελέσματα με αυτά που καταγράφηκαν με την καθαρή ελευρωπαΐνη, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα παρατηρούμενα αποτελέσματα δεν σχετίζονται στενά με την ελευρωπαΐνη από μόνη της. Οι ίδιοι συγγραφείς έδειξαν ότι όταν το Αβ42 συσσωρεύεται παρουσία ελευρωπαΐνης δεν είναι τοξικό για τους νευρώνες όταν εγχέεται στον πυρήνα του αρουραίου *basalis magnocellularis*, ο οποίος είναι ομόλογος με τον πυρήνα του Meynert στον άνθρωπο και η γλοιακή αντιδραστικότητα μειώνεται. Η ελευρωπαΐνη εξουδετέρωσε τη γνωστική δυσλειτουργία που προκαλείται από την κολχικίνη στην περιοχή CA1 του ιππόκαμπου σε αρουραίους, βελτιώνοντας την απόδοση συγκράτησης της χωρικής πλοήγησης στον λαβύρινθο νερού Morris και εξασθενημένο οξειδωτικό στρες που προκαλείται από κολχικίνη, μειώνοντας την υπεροξείδωση των λιπιδίων, το επίπεδο νιτροδών, τη δραστηριότητα της κασπάσης 3 και αυξάνοντας τις δραστηριότητες CAT και GPx.[36]

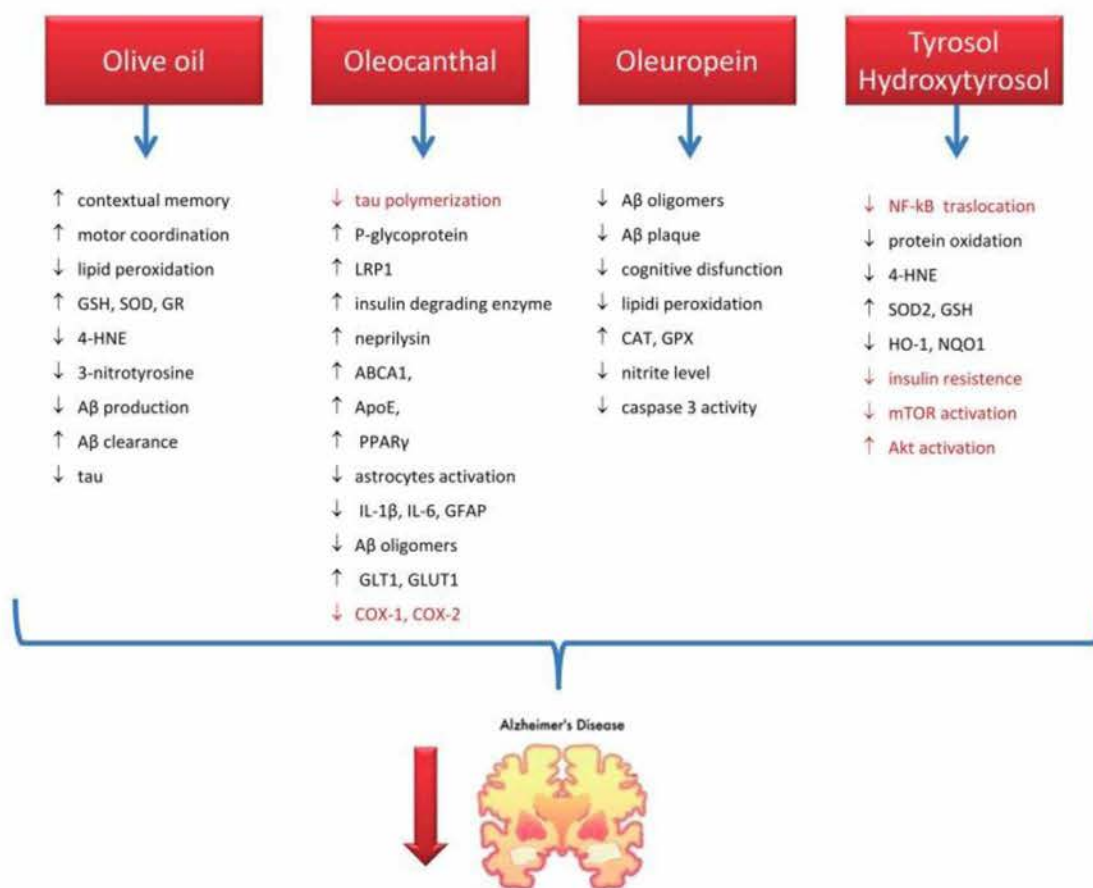
Η πιθανή προστατευτική επίδραση της τυροσόλης και της υδροξυτυροσόλης έναντι της τοξικότητας που προκαλείται από την Αβ έχει διερευνηθεί σε καλλιεργημένα κύτταρα νευροβλαστώματος N2a. Τόσο η τυροσόλη όσο και η υδροξυτυροσόλη μείωσαν τον κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από την Αβ, ακόμη και αν η θεραπεία και με τις δύο δεν ήταν σε θέση να αποτρέψει τη μείωση της GSH που προκαλείται από H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ή Αβ. Είναι ενδιαφέρον ότι η παρουσία τυροσόλης και υδροξυτυροσόλης εξασθένησε την πυρηνική μετατόπιση της υπομονάδας NF-κB που προκλήθηκε από την έκθεση στον Αβ, υποδηλώνοντας ότι αυτές οι ενώσεις δρουν με αντιφλεγμονώδη μηχανισμό και όχι με αντιοξειδωτικό. Η επίδραση της υδροξυτυροσόλης διερευνήθηκε επίσης *in vivo* σίτισης διαγονιδιακών ποντικών APP/PS1, ενός οικογενούς μοντέλου ποντικού AD, με 5 mg/kg/ημέρα υδροξυτυροσόλης για 6 μήνες. Η υδροξυτυροσόλη δεν εξασθένησε τη συσσώρευση Αβ στον εγκέφαλο σε ποντίκια AD ακόμη και αν βελτίωσε την αλλοίωση του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, μείωσε τη φλεγμονή και το μιτοχονδριακό οξειδωτικό στρες μειώνοντας την οξείδωση των πρωτεϊνών και το προϊόν υπεροξειδωσής λιπιδίων 4- HNE. Επιπλέον, η υδροξυτυροσόλη αύξησε την έκφραση του SOD2 και τα επίπεδα GSH, εν τω μεταξύ ρύθμισε προς τα κάτω την έκφραση HO-1 και NQO1 που υπερεκφράστηκαν σε ποντίκια AD. Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι ο διαβήτης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση και την ανάπτυξη της AD, καθώς η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ο κύριος σύνδεσμος μεταξύ διαβήτη και AD. Σε αυτό το πλαίσιο, ο Crespo και οι συνάδελφοί του έδειξαν ότι η υδροξυτυροσόλη ασκεί ευεργετικές επιδράσεις στην αντίσταση στην ινσουλίνη που σχετίζεται με AD σε ένα αστροκυτταρικό μοντέλο AD. Πριν και μετά την επεξεργασία με υδροξυτυροσόλη εξουδετέρωσε τον κυτταρικό θάνατο που προκλήθηκε από το Αβ(25–35) μέσω της ενεργοποίησης του Akt. Επιπλέον, η υδροξυτυροσόλη εμπόδισε την έντονη ενεργοποίηση του mTOR, αποκαθιστώντας έτσι τη σωστή σηματοδότηση ινσουλίνης.[36]

Αυτή η πτυχή διερευνήθηκε για πρώτη φορά από τον Li και τους συναδέλφους του, που έδειξαν ότι η ελαιοκανθάλη σχηματίζει μια προσαγωγή με το υπόλειμμα λυσίνης που αντιστοιχεί στο K311 στην πρωτεΐνη tau, η οποία είναι μια κρίσιμη θέση για την μαρμαρυγή tau, μέσω του αρχικού σχηματισμού βάσης Schiff και αναστέλλοντας έτσι την μαρμαρυγή tau. Αυτή η μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς, καθώς διεξήχθη χρησιμοποιώντας το ινωδογόνο βραχύ εξαπεπτίδιο PHF6, το οποίο δεν μπορεί να είναι αντιπροσωπευτικό ενός πολύπλοκου πρωτεϊνικού συστήματος και δεν είναι πλήρως επαρκές για να συναχθεί ο ακριβής μηχανισμός δράσης της ελαιοκανθάλης. Ο Monti και οι συνάδελφοί του έδειξαν ότι η ελαιοκανθάλη είναι ικανή να μεταβάλλει τη μαρμαρυγή της πρωτεΐνης tau αντιδρώντας με τις ε-αμινοομάδες λυσίνης του θραύσματος tau K18 με μη συγκεκριμένο τρόπο. Στη συνέχεια, οι ίδιοι συγγραφείς διερεύνησαν τη διαδικασία αναγνώρισης και το προφίλ αντίδρασης μεταξύ της ελαιοκανθάλης και της πρωτεΐνης tau άγριου τύπου, αποδεικνύοντας ότι η ελαιοκανθάλη αλληλεπιδρά με το tau-441, προκαλώντας σταθερές

τροποποιήσεις διαμόρφωσης της δευτερογενούς δομής της πρωτεΐνης και επίσης παρεμβαίνοντας στη συσσωμάτωση tau .[36]

Αυτά τα αποτελέσματα επεκτάθηκαν περαιτέρω από τον Abuznait και τους συναδέλφους του, που έδειξαν τόσο σε καλλιεργημένα ποντίκια ενδοθηλιακά κύτταρα εγκεφάλου όσο και σε ποντίκια άγριου τύπου C57BL/6 ότι η ελαιοκανθάλη ενισχύει την κάθαρση Αβ από τον εγκέφαλο μέσω της ρύθμισης προς τα πάνω της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-gr) και της πρωτεΐνης που σχετίζεται με τον υποδοχέα LDL-1 (LRP1), κύριων πρωτεϊνών μεταφοράς Αβ στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Επιπλέον, μελετήθηκαν επίσης οι πιθανές τροποποιήσεις στην αποικοδόμηση της Αβ που προκαλούνται από την ελαιοκανθάλη αναλύοντας τα επίπεδα δύο ενζύμων που εμπλέκονται στη διαδικασία: το ένζυμο αποικοδόμησης ινσουλίνης και τη νεπρίλυσίνη. Είναι ενδιαφέρον ότι η ελαιοκανθάλη ρύθμιζε και τα δύο. Καθώς αυτές οι προηγούμενες μελέτες δεν πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας μοντέλο AD, η ίδια ερευνητική ομάδα διερεύνησε την επίδραση της ελαιοκανθάλης στο φορτίο Αβ στο εγκεφαλικό παρέγχυμα σε ποντίκια TgSwDI, ένα γνωστό μοντέλο ποντικού AD, και στην εναπόθεση Αβ σε εγκεφαλικά μικροαγγεία. Μια θεραπεία 4 εβδομάδων με ελαιοκανθάλη μείωσε το αμυλοειδές φορτίο στο παρέγχυμα του ιππόκαμπου και στα μικροαγγεία. Αυτή η μείωση συσχετίστηκε με αυξημένη εγκεφαλική κάθαρση του Αβ κατά μήκος του αιματοεγκεφαλικού φραγμού αυξάνοντας την έκφραση των Ρ-gr και LRP1 και ενεργοποίηση της εξαρτώμενης από την απολιποπρωτεΐνη Ε (ApoE) οδού κάθαρσης αμυλοειδούς στους εγκεφάλους των ποντικών αυξάνοντας την έκφραση του μεταφορέα κασέτας δέσμευσης ATP 1 (ABCA1), ApoE και των πυρηνικών υποδοχέων PPARγ. Η ελαιοκανθάλη ήταν επίσης σε θέση να εξουδετερώσει τη φλεγμονή στον εγκέφαλο, μειώνοντας την ενεργοποίηση των αστροκυττάρων και τα επίπεδα της IL-1β. Πολύ πρόσφατα, η ίδια πειραματική ομάδα έδειξε ότι η ελαιοκανθάλη εξασθένησε τη φλεγμονή που προκαλείται από το ολιγομερές Αβ στην καλλιέργεια κυττάρων αστροκυττώματος ανθρώπινου εγκεφάλου CCF-STTG1 μειώνοντας την έκφραση της IL-6 και της νευρογλοιακής ινώδους όξινης πρωτεΐνης (GFAP) και αποκαθιστώντας τη νευροποστηρικτική λειτουργία των αστροκυττάρων εμποδίζοντας τις επιδράσεις μείωσης της ρύθμισης του ολιγομερούς Αβ στον μεταφορέα γλουταμίνης (GLT1) και στον μεταφορέα γλυκόζης (GLUT1). Επιπλέον, η ελαιοκανθάλη εξουδετέρωσε τη ρύθμιση προς τα κάτω των συναπτικών πρωτεϊνών GLT1 και PSD-95 που προκαλείται από το ολιγομερές Αβ στην κυτταρική σειρά SH-SY5Y που μεταγγίστηκε με APP695. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, οι συγγραφείς πρότειναν ότι η επίδραση της ελαιοκανθάλης στα νευρωνικά κύτταρα θα μπορούσε να είναι άμεση και να μην διαμεσολαβείται από την προστατευτική συνομιλία των αστροκυττάρων. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η ελαιοκανθάλη έχει δραστηριότητα παρόμοια με την ιβουπροφαίνη χάρη στην ικανότητά της να αναστέλλει τα COX-1 και COX-2 και αυτή η ισχυρή αντιφλεγμονώδης δράση καθιστά την ελαιοκανθάλη μια πολλά υποσχόμενη ένωση στην

εξουδετέρωση της νευροφλεγμονής που σχετίζεται με την AD. Συλλογικά αυτά τα αποτελέσματα (Εικόνα 5) αποδεικνύουν ότι το ελαιόλαδο και τα φαινολικά συστατικά του παίζουν ευεργετική επίδραση στην AD μέσω της στόχευσης πολλαπλών παθολογικών πτυχών αυτής της νόσου και επιβεβαιώνουν την υπόθεση ότι η κατανάλωση ελαιολάδου συνδέεται στενά με τη θετική επίδραση που έδειξε η MD στον κίνδυνο AD.[36]



Εικόνα 5: Η ευεργετική επίδραση των φαινολικών συστατικών του ελαιολάδου στην πρόληψη της νόσου Αλτσχάιμερ [36]

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Terry M. A long line of Alzheimer's failures: Roche drops two drug trials; 2019, <https://www.Biospace.com> [Published Jan 30, 2019]
- 2) Serra – Majem L, Ngo de la Cruz J, Ribas J, Salleras L., Mediterranean diet and health – is all the in olive oil? *Pathophysiol Haermost Thromb* 2003/2004; 33:461-5
- 3) Riley FR. Olive oil production on Bronze Age Crete: nutritional properties, processing methods, and storage life of Minoan olive oil. *Oxford J Archaeol* 2002;21:63-75
- 4) International Olive Oil Council. International trade standard applying to olive oil and olive pomace oil. [http:// www.oliveoiltimes.com/library/ioc-november-2017-newsletter.pdf](http://www.oliveoiltimes.com/library/ioc-november-2017-newsletter.pdf)
- 5) Gorinstein S, Martin-Belloso O, Katrich E, Lojek A, Ciz M, Gligelmo-Miguel N, et al. Comparison of the contents of the main biochemical compounds and the antioxidant activity of some Spanish olive oils as determined by four different radical scavenging tests. *J. Nutr Biochem* 2003; 14:154-9
- 6) Martinez – Gonzalez MA, Corella D, Salas – Salvado J, for the PREDIMED Study Investigators, et al Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study: *Int J Epidemiol* 2012;41(2):377-85
- 7) Marklund M, Wu JHY, Imamura F, Del Gobbo LC, Fretts A, de Goede J, et al. Biomarkers of dietary omega-6 fatty acids and incident cardiovascular disease and mortality: an individual-level pooled analysis of 30 cohort studies. *Circulation* 2019
- 8) Kiritsakis A, Aspris P, Markakis P, Trans isomerization of certain vegetable oils during frying. In: Charambous G, editor. *Flavors and off flavors, Proceedings of the 6<sup>th</sup> International Flavor Conference*. Amsterdam: Elsevier; 1989. P. 883-96
- 9) Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1601-13
- 10) Barnard ND, Bunner AE, Agarwal U. Saturated and trans fats and dementia: a systematic review. *Neurobiol Aging* 2014;35(Suppl. 2):S65–73
- 11) Ganguly R, Pierce GN. The toxicity of dietary trans fats. *Food Chem Toxicol* 2015;78:170–6
- 12) Thomsen C, Storm H, Holst JJ, Hermansen H. Differential effects of saturated and monounsaturated fats on postprandial lipemia and glucagon-like peptide 1 responses in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003;78(Suppl.):6175-255
- 13) Owen RW, Mier W, Giacosa A, Hule WE, Spiegelhalder B, Bartsch H. Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoroids, lignans and squalene. *Food Chem Toxicol* 2000;38:647-59



- 14) Razquin C, Liang L, Toledo E, Clish CB, Ruiz-Canela M, Zheng Y, et al. Plasma lipidome patterns associated with cardiovascular risk in the PREDIMED trial: a case-cohort study. *Int J Cardiol* 2018;253:126–32
- 15) Jasmine F Millman, Shiki Okamoto, Taiki Teruya, Tsugumi Uema, Shinya Ikematsu, Michio Shimabukuro, and Hiroaki Masuzaki (2021) Extra-virgin olive oil and the gut-brain axis: influence on gut microbiota, mucosal immunity, and cardiometabolic and cognitive health. *Nutr Rev.* 2021 Dec; 79(12): 1362–1374.
- 16) <https://healthia.gr/elaiolado-diatrofiki-axia-idiotites-kai-ofeli/>
- 17) Angeloni C, Malaguti M, Barbalace MC, Hrelia S. Bioactivity of olive oil phenols in neuroprotection. *Int J Mol Sci* 2017;18:2230.
- 18) Khalatbary AR. Olive oil phenols and neuroprotection. *Nutr Neurosci* 2013;16(6):243-9
- 19) Owen RW, Mier W, Giacosa A, Hule WE, Spiegelhalder B, Bartsch H. Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoroids, lignans and squalene. *Food Chem Toxicol* 2000;38:647-59
- 20) Rodríguez-García C, Sánchez-Quesada C, Toledo E, Delgado-Rodríguez M, Gaforio JJ. Naturally lignan-rich foods: a dietary tool for health promotion? *Molecules* 2019;24:917
- 21) Sun Y, Dayong Zhou D, Shahidia F. Antioxidant properties of tyrosol and Hydrotyrosol saturated fatty acids esters *Food Chem* 2018;245:1262-8
- 22) Montedoro G, Servili M, Baldioli M & Miniati E (1992) Simple and hydrolyzable phenolic compounds in virgin olive oil. 1. Their extraction, separation, and quantitative and semiquantitative evaluation by HPLC. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 40, 1571–1576.
- 23) Visioli F, Poli A & Galli C (2002) Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. *Medicinal Research Reviews* 22, 65–75.
- 24) Mosca L, De Marco C, Visioli F & Cannella C (2000) Enzymatic assay for the determination of olive oil polyphenol content: assay conditions and validation of the method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 48, 297–301.
- 25) Sandra Martín-Pelaez, Maria Isabel Covas, Montserrat Fito, Anita Kusar and Igor Pravš (2012) Health effects of olive oil polyphenols: Recent advances and possibilities for the use of health claims. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013, 57, 760–771
- 26) Elisa Tripoli, Marco Giammanco, Garden Tabacchi, Danila Di Majo, Santo Giammanco and Maurizio La Guardia (2005) The phenolic compounds of olive oil: structure, biological activity and beneficial effects on human health *Nutrition Research Reviews* (2005), 18, 98–112
- 27) S.J. Konturek, J.W. Konturek, T. Pawlik, T. Brozowski (2004) Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY* 2004, 55, 1, 137–154

- 28) Jasmine F Millman, Shiki Okamoto, Taiki Teruya, Tsugumi Uema, Shinya Ikematsu, Michio Shimabukuro, and Hiroaki Masuzaki (2021) Extra-virgin olive oil and the gut-brain axis: influence on gut microbiota, mucosal immunity, and cardiometabolic and cognitive health. *Nutr Rev.* 2021 Dec; 79(12): 1362–1374.
- 29) Francesca La Rosa , Mario Clerici , Daniela Ratto , Alessandra Occhinegro , Anna Licito , Marcello Romeo , Carmine Di Iorio and Paola Rossi (2018) The Gut-Brain Axis in Alzheimer's Disease and Omega-3. A Critical Overview of Clinical Trials. *Nutrients* 2018, 10, 1267
- 30) Dardiotis E, Siokas V, Moza S, Kosmidis MH, Vogiatzi C, Aloizou AM, et al. Pesticide exposure and cognitive function: Results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Aging and Diet (HELIAD). *Environ Res.* 2019; 177: 108632.
- 31) Siokas V, Aslanidou P, Aloizou AM, Peristeri E, Stamati P, Liampas I, et al. Does the CD33 rs3865444 Polymorphism Confer Susceptibility to Alzheimer's Disease? *J Mol Neurosci.* 2020; 70: 851-860.
- 32) Conlon EG, Fagegaltier D, Agius P, Davis-Porada J, Gregory J, Hubbard I, et al. Unexpected similarities between C9ORF72 and sporadic forms of ALS/FTD suggest a common disease mechanism. *Elife.* 2018; 7.
- 33) Bellenguez C, Küçükali F, Jansen IE, Kleindam L, Moreno-Grau S, Amin N, et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet.* 2022; 54: 412-436.
- 34) G.C. Roman , R.E. Jackson , J. Reis , A.N. Roman , J.B. Toledo , E. Toledo (2019) Extra-virgin olive oil for potential prevention of Alzheimer disease. *revueneurologique*175(2019)705–723
- 35) Qosa H, Mohamed LA, Batarseh YS, Alqahtani S, Ibrahim B, LeVine 3rd H, et al. Extra-virgin olive oil attenuates amyloid-b and tau pathologies in the brains of TgSwDI mice. *J Nutr Biochem* 2015;26(12):1479–90.
- 36) Cristina Angeloni, Marco Malaguti, Maria Cristina Barbalace, and Silvana Hrelia (2017) Bioactivity of Olive Oil Phenols in Neuroprotection. *Int J Mol Sci.* 2017 Nov; 18(11): 2230.



