

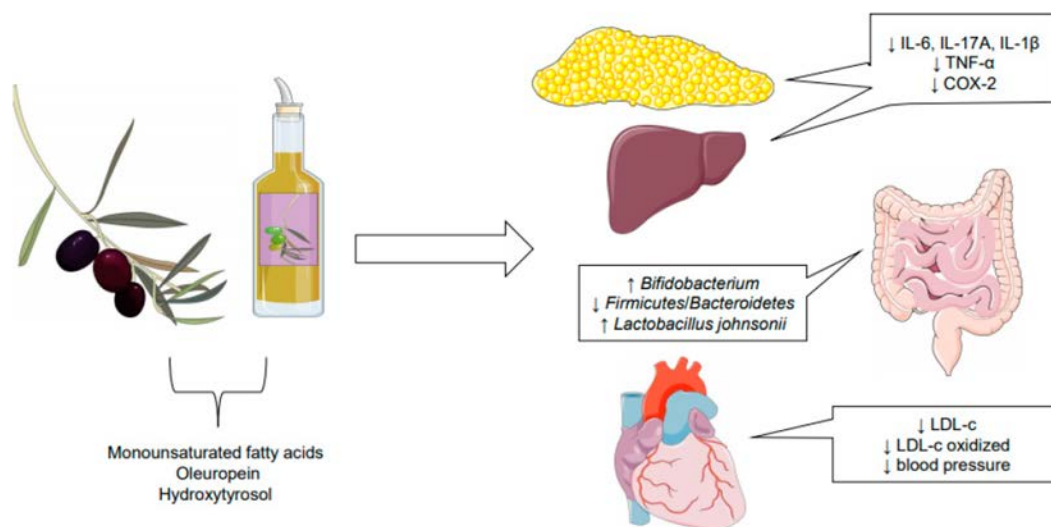
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΕΛΑΙΟΛΑΔΩΝ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗΣ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΦΑΙΝΟΛΕΣ ΣΤΟ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΚΑΙ
ΤΗΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ**

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΜΕΣΣΗΝΙΑΣ,
ΚΑΛΑΜΑΤΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ελαιόλαδο (*Olea europaea*) θεωρείται εξαιρετική πηγή λιπιδίων και σχετίζεται με την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, την αυξημένη οξειδωτική σταθερότητα, τη βελτίωση των δεικτών φλεγμονής και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (Σχήμα 1). [1,2] Το Σχήμα 1 δείχνει τις επιδράσεις των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, της υδροξυτυροσόλης και της ελευρωπαΐνης στις καρδιαγγειακές παθήσεις, τη φλεγμονή και τη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου. Το ελαιόλαδο ανήκει στη μεσογειακή διατροφή (MedDiet) η οποία είναι ένα πρότυπο ποιοτικής δίαιτας που παρέχει προστατευτικές επιδράσεις έναντι καρδιαγγειακών παθήσεων, φλεγμονής και καρκίνου. [3]



Σχήμα 1. Ευεργετικές επιδράσεις ελαιολάδου στα διάφορα συστήματα του οργανισμού

Η υδροξυτυροσόλη (HT) αντιπροσωπεύει ένα από τα κύρια συστατικά πολυφαινόλης του εξαιρετικά παρθένου ελαιολάδου (Extra Virgin Olive Oil, EVOO) και έχει αντιφλεγμονώδη και αντιτετατογόνο δράση, βελτιώνοντας το λιπιδαιμικό

προφίλ, μειώνοντας το οξειδωτικό στρες και ενεργοποιώντας τα κύτταρα φλεγμονής.

[4] Επιπλέον, η ελευρωπαΐνη, ένα άλλο αντιοξειδωτικό που βρίσκεται στην πάστα και σε φύλλα ελιάς, σχετίζεται επίσης με βελτίωση φλεγμονωδών παραγόντων σε διάφορα μοντέλα φλεγμονής και προσφέρει αντιπολλαπλασιαστικές και αντικαρκινικές ιδιότητες που επάγουν τη διαδικασία της απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων, κυρίως στο παχύ έντερο. [1,5,6] Σύμφωνα με τον κανονισμό της Επιτροπής (ΕΕ) αριθ. 432/2012, για να θεωρούνται οι πολυφαινόλες προστατευτικές έναντι οξειδωτικών επεισοδίων, το ελαιόλαδο πρέπει να περιέχει τουλάχιστον 5 mg HT ανά 20 g ελαιολάδου. [7] Το ΕVOO λαμβάνεται με τη διαδικασία της μηχανικής συμπίεσης της ελιάς χωρίς να υποβληθεί σε οποιοδήποτε άλλο είδος παρέμβασης, εκτός από τα στάδια πλύσης, φυγοκέντρωσης και διήθησης. Αυτές οι διαδικασίες επιτρέπουν τη διατήρηση συστατικών, τα οποία αποτρέπουν οξείδωση του λαδιού. [6]

Η κατανάλωση πολυφαινολικώνελαιολάδων στα πλαίσια της Μεσογειακής διατροφής, έχειδειχθεί ότι βοηθάει στην πρωτογενή πρόληψη μειώνοντας τις παραμέτρους κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως φλεγμονωδών κυταροκινών (ιντερλευκίνη-6), αυξάνει τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL-c) και μειώνει τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας LDL-c. [2] Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση μορίων προσκόλλησης που προκαλούν αγγειακές βλάβες. Τα μόρια προσκόλλησης συντίθενται σε ενδοθηλιακά κύτταρα και η παραγωγή τους διεγείρεται από φλεγμονώδεις κυταροκίνες, όπως η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (TNF-α). Σε υγιή άτομα, συμβαίνει καταστολή τέτοιων μορίων προσκόλλησης που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων [8].

Η κατανάλωση ΕΥΟΟ μπορεί επίσης να δράσει ευεργετικά στη δευτερογενή πρόληψη ασθενών, δεδομένου ότι περιορίζει την LDL-c και αυξάνει τη συγκέντρωση της HDL-c, γεγονός που διευκολύνει την αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης και μειώνει τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων [1,9,10].

Ωστόσο τα δεδομένα σχετικά με τη δράση των πολυφαινολικώνελαιολάδων παραμένουν ακόμα περιορισμένα. Θέλουμε να αποδείξουμε ότι η κατανάλωση πολυφαινολικού ελαιολάδου από το Νομό Μεσσηνίας έχει ευεργετική επίδραση στην υγεία ασθενών και υγιών. Πρωτεύων σκοπός της μελέτης μας είναι να εξετάσουμε την ευεργετική επίδραση του πολυφαινολικού ελαιολάδου ELETTRA από την οικογένεια ΜΠΟΥΖΑΛΑ στην Κλεισούρα Μεσσηνίας στην επίδραση του λιπιδαιμικού προφίλ και σε επίπεδο φλεγμονής και λειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς και σε υγιή άτομα. Δευτερεύων σκοπός είναι να διερευνήσουμε την ύπαρξη διαφορών ανάμεσα σε ελαιολάδα διαφορετικής περιεκτικότητας σε φαινόλες.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η μελέτη αποτελεί μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ελέγχου που συμπεριλαμβάνει ομάδα υγιών και ασθενών ενώ αναμένεται να πάρει έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του ΓΝ Μεσσηνίας. Η μελέτη είναι απόλυτα σύμφωνη με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Όλοι οι συμμετέχοντες θα ενημερώνονται εκ των προτέρων για τους όρους της συμμετοχής τους στη μελέτη, τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους και θα υπογράφουν έντυπο συγκατάθεσης. Η διάγνωση της δυσλιπιδαιμίας θα βασιστεί στη λήψη ιατρικού ιστορικού, στην κλινική αξιολόγηση και στις εργαστηριακές εξετάσεις του κάθε συμμετέχοντα.

Πληθυσμός μελέτης

Το βασικό κριτήριο εισαγωγής των ασθενών μας είναι να έχουν δυσλιπιδαιμία και συγκεκριμένα υψηλή LDL (> 160 mg/dl για χαμηλού κινδύνου, > 100 mg/dl για υψηλού κινδύνου ή > 70 mg/dl για πολύ υψηλού κινδύνου με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας) και να βρίσκονται υπό αγωγή με στατίνες. Κριτήρια αποκλεισμού αποτελούν η οικογενής υπερχοληστερολαιμία ή υπερτριγλυκεριδαιμία, η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου με NYHA > 3 και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια με GFR < 15 ml/kg/h υπό συνεδρίες αιμοκάθαρσης. Η ομάδα υγιών αποτελείται από άτομα χωρίς καρδιαγγειακά συμβάματα, στεφανιαία νόσο ή διαταραχές του λιπιδαιμικού τους προφίλ.

Μετά από ανάλυση ισχύος, υπολογίστηκε ότι απαιτείται ένας συνολικός αριθμός 100 ατόμων (75 ασθενείς και 25 υγείς), συμπεριλαμβανομένου ενός ποσοστού της τάξεως του 20% για πιθανή διακοπή της παρέμβασης, ώστε να μπορέσουμε να δούμε αποτελέσματα μετά από τη σύγκριση των ομάδων με ισχύ (power) $\geq 0,8$ και επίπεδο σημαντικότητας (significance value) 0,05.

Σχεδιασμός μελέτης

Το δείγμα μας χωρίζεται σε 4 μεγάλες ομάδες των 25 ατόμων η κάθε ομάδα, 3 ομάδες ασθενών και την ομάδα υγιών. Οι 3 από αυτές, οι 2 ομάδες δηλαδή των υπερλιπιδαιμικών ασθενών και η ομάδα των υγιών θα λαμβάνουν ελαιόλαδο με φαινόλες συμπληρωματικά ως προς την καθημερινή τους διατροφή ενώ η άλλη υποομάδα των υπερλιπιδαιμικών ασθενών θα χρησιμοποιηθεί ως ομάδα ελέγχου χωρίς να λαμβάνει το πολυφαινολικό ελαιόλαδο αλλά θα συνεχίζει κανονικά την καθημερινή της διατροφή και/ή την φαρμακευτική της αγωγή. Η πρώτη ομάδα ασθενών (Ομάδα 1) αρχικά θα λάβει ελαιόλαδο με πολλές φαινόλες για 30 ημέρες με δοσολογία 8 ml μία φορά την ημέρα, πρωινές ώρες. Αντίστοιχα, για το ίδιο χρονικό

διάστημα, η δεύτερη ομάδα ασθενών (Ομάδα 2) θα λάβει ελαιόλαδο με λιγότερες φαινόλες με δοσολογία 20ml μία φορά την ημέρα, πρωινές ώρες ενώ η ομάδα των υγιών θα λάβει το ίδιο πολυφαινολικό ελαιόλαδο με αυτό της Ομάδας 1. Μετά το πέρας των 30 ημερών, θα μεσολαβεί 1 μήνας χωρίς να λάβουν κάποιο ελαιόλαδο όλες οι ομάδες. Στη συνέχεια, την ημέρα 61 η ομάδα 1 θα λάβει το ελαιόλαδο που έλαβε η ομάδα 2 τις πρώτες 30 ημέρες με τις λίγες φαινόλες ενώ η ομάδα 2 θα λάβει το ελαιόλαδο που έλαβε η ομάδα 1 με τις πολλές φαινόλες. Αντίστοιχα, η ομάδα υγιών θα λάβει το ελαιόλαδο με τις λίγες φαινόλες, αφού το πρώτο διάστημα είχε λάβει αυτό με τις πολλές φαινόλες. Η διάρκεια λήψης του κάθε πολυφαινολικού ελαιολάδου θα είναι 30 ημέρες για κάθε ασθενή ή υγιή του δείγματος. (Σχήμα 2)

Καταληκτικά σημεία έρευνας

Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία της έρευνάς μας θα είναι το λιπιδαιμικό προφίλ κάθε συμμετέχοντα που θα περιλαμβάνει τη μέτρηση της ολικής χοληστερόλης (TotalCholesterol, TC), της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LowDensityLipoprotein, LDL), της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (High DensityLipoprotein, HDL), της απολιποπρωτεΐνης B (Apo-B) και των τριγλυκεριδίων (Triglycerides, TG).

Τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία της έρευνας θα είναι η τιμή της συστολικής (ΣΑΠ) και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ), δείκτες φλεγμονής του αγγειακού ενδοθηλίου όπως η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (C reactiveprotein, CRP), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TumorNecrosisFactor - α, TNF-α) και η ιντερλευκίνη 6 (Interleukin 6, IL-6).

Η μέτρηση όλων των προαναφερθέντων παραγόντων θα γίνεται αρχικά πριν από κάθε παρέμβαση (baselinevalues, pre-intervention) και στη συνέχεια μετά την

ολοκλήρωση της πρώτης παρέμβασης στις 30 ημέρες (post-intervention 1) και μετά την ολοκλήρωση της δεύτερης παρέμβασης στις 90 ημέρες (post-intervention 2).

Ομάδα 1 (ασθενείς) Ελαιόλαδο με πολλές φαινόλες	Ομάδα 2 (ασθενείς) Ελαιόλαδο με λίγες φαινόλες	Ομάδα ελέγχου (ασθενείς) Καμία παρέμβαση	Ομάδα υγιών Ελαιόλαδο με πολλές φαινόλες
Διάρκεια παρέμβασης 30 ημέρες			
↓			
Ομάδα 1 (ασθενείς) Καμία παρέμβαση για 30 ημέρες	Ομάδα 2 (ασθενείς) Καμία παρέμβαση για 30 ημέρες	Ομάδα ελέγχου (ασθενείς) Καμία παρέμβαση για 30 ημέρες	Ομάδα υγιών Καμία παρέμβαση για 30 ημέρες
↓			
Ομάδα 1 (ασθενείς) Ελαιόλαδο με λίγες φαινόλες	Ομάδα 2 (ασθενείς) Ελαιόλαδο με πολλές φαινόλες	Ομάδα ελέγχου (ασθενείς) Καμία παρέμβαση	Ομάδα υγιών Ελαιόλαδο με λίγες φαινόλες
Διάρκεια παρέμβασης 30 ημέρες			
Δοσολογία:			
Υψηλό φαινολικό ελαιόλαδο: 8ml			
Χαμηλό φαινολικό ελαιόλαδο: 20ml			

Σχήμα 2. Σχεδιασμός μελέτης

Πολυφαινολικό ελαιόλαδο

Το πολυφαινολικό ελαιόλαδο (High Phenolic EVOO) της μελέτης μας με την επωνυμία «ELETTRA» είναι τοπικό προϊόν παραγωγής της οικογένειας ΜΠΟΥΖΑΛΑ από την Κλεισούρα Μεσσηνίας και προέρχεται από Κορωνέικη ποικιλία. Το προϊόν αυτό έχει λάβει πιστοποιητικό υγείας από την Ευρωπαϊκή Ένωση (EU Regulation 432-2012). Η παραγωγή του πολυφαινολικού ελαιολάδου γίνεται από ελιές που συλλέγονται αποκλειστικά από ελαιώνες που βρίσκονται στην Κλεισούρα Μεσσηνίας. Το ελαιόλαδο ELETTRA είναι πλούσιο σε πολυφαινόλες, αντιοξειδωτικά και υποδηλώνει εξαιρετικά οργανοληπτικά χαρακτηριστικά.

Η διαδικασία ψυχρής εκχύλισης λαμβάνει χώρα σε θερμοκρασία κάτω των 27°C. Το πατέ ελιάς αποστέλλεται μέσω φυγόκεντρου προκειμένου να διατηρηθούν οι οργανοληπτικές ιδιότητες του ελαιολάδου και να αποφευχθεί η περαιτέρω επεξεργασία.

Η ανάλυση του πολυφαινολικού ελαιολάδου EletttraGold έλαβε χώρα στη Φαρμακευτική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με αριθμό πιστοποίησης 2021-C01055. Η χημική ανάλυση έχει ως εξής:

- Ελαιοκανθάλη 254mg/kg
- Ελαιασίνη 163mg/kg
- Ελαιοκανθάλη και Ελαιασίνη (δείκτης D1) 417mg/Kg
- Άγλυκο Λιγκστροσίδη (μονοαλδεϋδική μορφή) 79mg/Kg
- Άγλυκο Ελευρωπαίνης (μονοαλδεϋδική μορφή) 131mg/Kg
- Άγλυκο Λιγκστροσίδη (διαλδεϋδική μορφή) 311mg/Kg

- Άγλυκο Ελευρωπαΐνης (διαλδεΐδική μορφή) 82mg/Kg
- Ολικά μετρημένα παράγωγα τυροσόλης 644mg/Kg
- Ολικά μετρημένα παράγωγα υδροξυτυροσόλης 377mg/Kg
- Σύνολο πολυφαινολών που αναλύθηκαν 1021mg/Kg

Από τη χημική ανάλυση προέκυψε ότι τα επίπεδα της ελαιοκανθάλης είναι ανώτερα του μέσου όρου των δειγμάτων διεθνούς δειγματοληψίας ελαιολάδων (135 mg/Kg) που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο University of California, Davis. Επιπλέον, η ημερήσια κατανάλωση 20 γρ από το αναλυθέν δείγμα παρέχει 17.2mg παραγώνων τυροσόλης και υδροξυτυροσόλης (>5 mg) και συνεπώς το λάδι ανήκει στην κατηγορία λαδιών που προστατεύουν από την οξείδωση των λιπιδίων του αίματος σύμφωνα με τον κανονισμό 432/2012 της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Τέλος, σημειώνεται ότι οι ουσίες Ελαιοκανθάλη και Ελαιασίνη διαθέτουν σημαντική βιολογική δράση και σε αυτές έχουν αποδοθεί αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, καρδιοπροστατευτικές και νευροπροστατευτικές ιδιότητες.

Η ανάλυση του πολυφαινικού ελαιολάδου EletttraSilver έλαβε χώρα στη Φαρμακευτική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με αριθμό πιστοποίησης 2122-C00004. Η χημική ανάλυση έχει ως εξής:

- Ελαιοκανθάλη 119 mg/kg
- Ελαιασίνη 74mg/kg
- Ελαιοκανθάλη και Ελαιασίνη (δείκτης D1) 193 mg/Kg
- Άγλυκο Λιγκστροσίδη (μονοαλδεΐδική μορφή) 109mg/Kg
- Άγλυκο Ελευρωπαΐνης (μονοαλδεΐδική μορφή) 70mg/Kg
- Άγλυκο Λιγκστροσίδη (διαλδεΐδική μορφή) 28mg/Kg

- Άγλυκο Ελευρωπαϊνης (διαλδεΐδική μορφή) 5mg/Kg
- Ελεύθερη Τυροσόλη 38 mg/Kg
- Ολικά μετρημένα παράγωγα τυροσόλης 293mg/Kg
- Ολικά μετρημένα παράγωγα υδροξυτυροσόλης 144mg/Kg
- Σύνολο πολυφαινολών που αναλύθηκαν 437mg/Kg

Από τη χημική ανάλυση προέκυψε ότι τα επίπεδα της ελαιοκανθάλης είναι ανώτερα του μέσου όρου των δειγμάτων διεθνούς δειγματοληψίας ελαιολάδων (135 mg/Kg) που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο University of California, Davis. Επιπλέον, η ημερήσια κατανάλωση 20 γρ από το αναλυθέν δείγμα παρέχει 8.7mg παραγώγων τυροσόλης και υδροξυτυροσόλης (>5 mg) και συνεπώς το λάδι ανήκει στην κατηγορία λαδιών που προστατεύουν από την οξείδωση των λιπιδίων του αίματος σύμφωνα με τον κανονισμό 432/2012 της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Τέλος, σημειώνεται ότι οι ουσίες Ελαιοκανθάλη και Ελαιασίνη διαθέτουν σημαντική βιολογική δράση και σε αυτές έχουν αποδοθεί αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, καρδιοπροστατευτικές και νευροπροστατευτικές ιδιότητες.

Στατιστική ανάλυση

Τα περιγραφικά δεδομένα του δείγματος θα εκφραστούν ως συχνότητες και ποσοστά. Οι συνεχείς μεταβλητές που τηρούν την κανονική κατανομή θα εκφραστούν ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση ενώ εκείνες που δεν τηρούν κανονική κατανομή θα εκφραστούν ως διάμεσος (25^ο - 75^ο εκατοστημόριο). Η σύγκριση των δεδομένων με κανονική κατανομή μέσα σε κάθε ομάδα και υποομάδα πριν και μετά την παρέμβαση θα γίνει με τη μέθοδο paired Student's T-test για εξαρτημένες μεταβλητές ενώ η σύγκριση των μη παραμετρικών δεδομένων θα γίνει με τη μέθοδο Wilcoxon signed rank test για εξαρτημένες μεταβλητές. Για τη σύγκριση μεταξύ 2

υποομάδων κάθε φορά θα χρησιμοποιηθεί η στατιστική ανάλυση διακύμανσης ANOVA 2X2 για 2 χρονικές στιγμές, πριν την έναρξη και μετά την ολοκλήρωσή της παρέμβασης. Για τη σύγκριση συνολικά των 4 ομάδων μεταξύ τους θα πραγματοποιηθεί η στατιστική ανάλυση διακύμανσης ANOVA 2X2X2 (2 χρονικές στιγμές X 2 ομάδες X 2 υποομάδες). Τέλος, θα διερευνηθεί η ύπαρξη συσχετίσεων μεταξύ δεικτών είτε με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson (Pearson's r) για δεδομένα κανονικής κατανομής είτε με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Spearman (Spearman'sRho) για μη παραμετρικά δεδομένα.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ

Μέσα από αυτή τη μελέτη, αναμένεται να αναδειχθεί η αξία του πολυφαινολικού ελαιολάδου στην καθημερινή διατροφή ατόμων με δυσλιπιδαιμία αλλά και υγιή πληθυσμού και τα οφέλη που παρέχονται βαρχυπρόθεσμα αλλά και μακροπρόθεσμα στη βελτίωση του λιπιδαιμικού τους προφίλ και τη μείωση των δεικτών φλεγμονής του αγγειακού ενδοθηλίου. Παράλληλα, αναμένεται να προβληθεί ένα τοπικό προϊόν του νομού Μεσσηνίας και συγκεκριμένα της Κλεισούρας Μεσσηνίας και να γίνει ευρέως γνωστό στο εμπορικό κοινό, βοηθώντας με αυτόν τον τρόπο την τοπική ανάπτυξη της περιοχής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Hohmann, C.D.; Cramer, H.; Michalsen, A.; Kessler, C.; Steckhan, N.; Choi, K.; Dobos, G. Effects of high phenolic olive oil on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine* **2016**, *22*, 631–640.
- [2] Estruch, R.; Mastínez-González, M.A.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Ruiz-Gutiérrez, V.; Covas, M.I.; Fiol, M.; Gómez-Gracia, E.; López-Sabater, M.C.; Vinyoles, E.; et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors—A randomized trial. *Ann. Intern. Med.* **2006**, *145*, 1–11.
- [3] Covas, M.I.; de la Torre, R.; Fitó, M. Virgin olive oil: A key food for cardiovascular risk protection. *Br. J. Nutr.* **2015**, *113*, 519–528.
- [4] Foscolou, A.; Critselis, E.; Panagiotakos, D. Olive oil consumption and human health: A narrative review. *Maturitas* **2018**, *118*, 60–66.
- [5] Giner, E.; Recio, M.C.; Ríos, J.L.; Cerdá-Nicolás, J.M.; Giner, R.M. Chemopreventive effect of oleuropein in colitis-associated colorectal cancer in c57bl/6 mice. *Mol. Nutr. Food Res.* **2016**, *60*, 242–255
- [6] Scoditti, E.; Massaro, M.; Carluccio, M.A.; Pellegrino, M.; Wabitsch, M.; Calabriso, N.; Storelli, C.; De Caterina, R. Additive regulation of adiponectin expression by the mediterranean diet olive oil components oleic acid and hydroxytyrosol in human adipocytes. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0128218.
- [7] Commission Regulation (EU) No 432/2012 of 16 May 2012 establishing a list of permitted health claims made of foods, other than those referring to the reduction of

disease risk and to children's development and health. *Off. J. Eur. Union* **2012**, 136, 1.

[8] Gungor, Z.B. Vascular Inflammation and genetic predisposition as risk factors for cardiovascular diseases. In *Cholesterol—Good, Bad, and the Heart*, 1st ed.; Nagpanl, M.L., Ed.; IntechOpen: London, UK, 2018.

[9] Shen, J.; Wilmot, K.A.; Ghasemzadeh, N.; Molloy, D.L.; Burkman, G.; Mekonnen, G.; Gongora, M.C.; Quyyumi, A.A.; Sperling, L.S. Mediterranean dietary patterns and cardiovascular health. *Ann. Ver. Nutr.* **2015**, 35, 425–449.

[10] Avci, B.; Dolapoglu, A.; Akgun, D.E. Role of cholesterol as a risk factor in cardiovascular diseases. In *Cholesterol—Good, Bad, and the Heart*, 1st ed.; Nagpanl, M.L., Ed.; IntechOpen: London, UK, 2018.