

ANNO I - NUMERO 2/2006

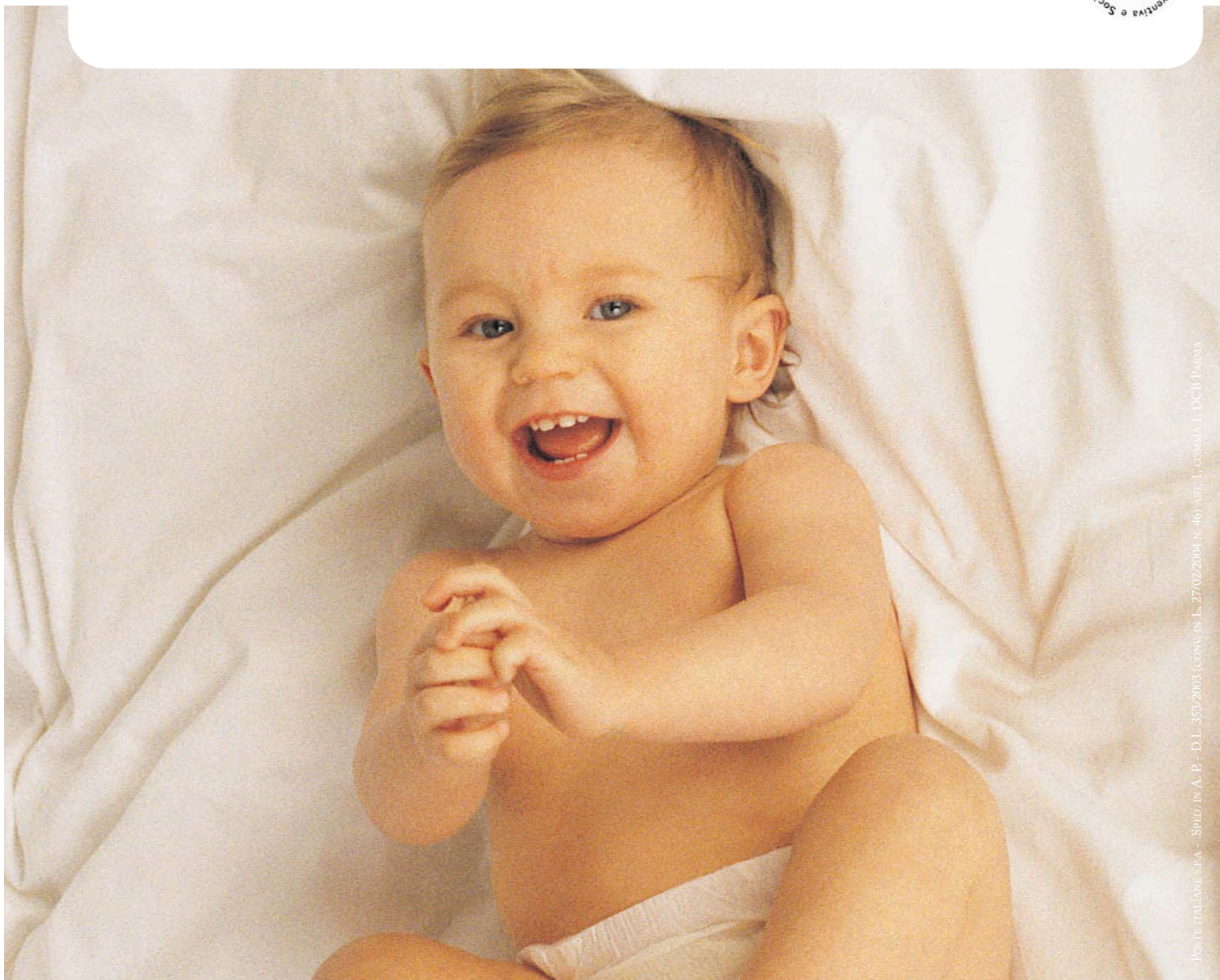
2/2006
SUPPLEMENTO



MATTIOLI 1885

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



POSTE ITALIANE S.p.A. - Sped. in A.P. - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) Art. 1, comma 1, DCB PARMA

ATTI DEL XVIII CONGRESSO SIPPS

LECCE, 28-31 OTTOBRE 2006

UN'INFANZIA DA DIFENDERE:
IL RUOLO DEL PEDIATRA

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ATTI DEL XVIII CONGRESSO SIPPS - LECCE, 28-31 OTTOBRE 2006

ANNO I - NUMERO 2/2006

L'olio extravergine d'oliva nell'infanzia: alimento preventivo fra mito e scienza

G. Caramia

Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia
Azienda Ospedaliera "G. Salesi" - Ancona

L'olio extravergine d'oliva fra mitologi a e storia

Le proprietà nutritive e curative dell'olio d'oliva si perdono nella notte dei tempi. Dalle antiche scritture emerge infatti che il medico stregone e/o sacerdote, e successivamente il medico ippocratico e filosofo, considerarono l'olio d'oliva una sostanza a metà tra l'alimento e il medicinale: per moltissimi secoli l'olio d'oliva è stato considerato un alimento importante in quanto ha rappresentato la principale fonte di lipidi (1).

Citazioni che sottolineano l'importanza nutritiva dell'olio d'oliva, si ritrovano nel codice Babilonese di Hammurabi, nel papiro di Ebers, vero e proprio trattato medico risalente a circa 2000 anni prima di Cristo, negli scritti di Omero (VIII sec. a.C.), che definisce l'olio d'oliva "oro liquido" (2,3).

Nel 776 a.C., quando ad Olimpia cominciarono i giochi Olimpici, si instaurò la tradizione di dare ai vincitori, come premio di grande valore, dell'olio extra-vergine di oliva nelle famose e capienti anfore Panatenee. Questo era infatti ritenuto indispensabile non solo per l'alimentazione ma anche per l'igiene del corpo, per la cosmesi, per ripulire e favorire la guarigione delle ferite, per i massaggi muscolari ed articolari nei guerrieri, lottatori ed atleti con lo scopo di recuperare la funzione e ridurre i dolori dei vari

traumi, per ravvivare e conservare i capelli ed il loro colore naturale.

Nel VI secolo a.C., l'Ateniese Solone (640-550 a.C.), uno dei sette grandi saggi della Grecia Antica, emanò la prima legge per la tutela dell'albero dell'olivo evidenziando così l'importanza dell'olio d'oliva, non solo da un punto di vista alimentare.

Ippocrate (460-377 a.C.), padre della medicina occidentale moderna, affermava che "la salute richiede la conoscenza del potere dei cibi naturali o elaborati" e consigliava il succo di olive fresche per curare le malattie mentali ed impacchi di olive macerate per guarire le ulcere (2,3).

Secondo Aristotele (384-322 a.C.), in base alla Costituzione degli Ateniesi, chiunque avesse abbattuto anche un solo albero di olivo, sarebbe stato condannato a morte (2,4).

Durante il dominio romano in tutti i territori del mediterraneo gli agricoltori furono istruiti alla coltivazione degli alberi di olivo e alla produzione dell'olio che raggiunse il maggior sviluppo (1). All'inizio del I secolo d.C. in Italia veniva prodotta una quantità enorme di olio. Plinio il Vecchio (24 -79 d.C.) affermava che "due sono i liquidi più graditi al corpo umano: all'interno il vino, all'esterno l'olio". L'olio veniva usato anche per combattere le febbri, quale antidoto per alcuni veleni, come antielmintico, emolliente e lassativo. Associato ad altre so-

stanze veniva usato per preparare molti medicinali: Plinio ne descriveva ben 48 (2). Quando l'olio invecchiava veniva utilizzato per scaldare il corpo e provocarne il sudore ed anche per dissipare la letargia e le convulsioni da tetano (2,3). L'uso medico dell'olio d'oliva nell'era romana raggiunse il massimo splendore nel II secolo d.C. mentre sotto Settimio Severo (146-211 d.C.) cominciarono le distribuzioni gratuite per cucinare, per la cosmesi, e per accendere le lampade votive, almeno alle masse popolari urbane: questa usanza continuò nei secoli successivi fino al IV-V secolo. A Roma un immenso cumulo di anfore rotte usate soprattutto per il trasporto dell'olio d'oliva, sembra anfore betiche provenienti dalla Spagna Betica, accumulatesi tra il I e il III secolo d.C. nelle vicinanze delle installazioni portuali sul Tevere, hanno dato origine ad un monte alto circa 50 metri, con una superficie di circa 22.000 mq, il Monte Testaccio (5). Sotto il regno di Costantino (IV secolo d.C.) nella capitale dell'Impero esistevano 250 forni per il pane e ben 2300 distributori di olio d'oliva che lo davano ai cittadini.

La fine dell'impero romano nel V-VI secolo ha determinato una drastica riduzione nella produzione di olio con gravi ripercussioni nutritive per la mancanza di un alimento tanto importante per intere popolazioni: l'olio si trovava solo alla mensa dei

Tabella 1 - Dieta per lattanti intolleranti al latte vaccino e/o con diarrea intrattabile.

| DIETA / Lattanti Intolleranti | CAL. | CAL. % Assunte | CAL. Latte M. |
|-------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------|------------------|
| Glucosata 6% (fino a 100) 6 g x 4 Cal. | 24,00 | 34,15% | 35% |
| Parmigiano 5 g *Proteine = 335 mg/g x 5 g = 1,67g x 4 Cal. | 6,68 | 9,50% | 10-12% |
| *Lipidi = 281 mg/g x 5 g = 1,40 g x 9 Cal. | 12,60 | 17,92% | |
| Na** : fabbisogno = 6-50mg/kg P.R.* 1g = 6 mg di Na | 30,00 | /// | |
| Olio oliva e.v. 3 ml 3 ml x 9 Cal | 27,00 | 38,41% | 50-55% |
| | | Tot. Lipidi 56.33% | |
| *Ac. Linoleico 78,5mg/ml | | 235 | 500 |
| *Ac. Alfa Linol. 9,9 mg/ml | | 29 | 50 |
| + Acqua fino a 100 ml: | 70,28 | /// | 70.00 |
| Totale Calorie /100 ml | | | |

Da: * LARN 1996.

** Carnovale E, Marletta L. Tabelle di composizione degli alimenti. Istituto Nazionale della Nutrizione 1997.

ricchi e delle autorità religiose che lo usavano non solo per i riti sacri. Nel Medio Evo e durante tutto il Rinascimento l'olio d'oliva torna ad essere prodotto e viene usato non solo nell'alimentazione ma anche per curare nevriti, distorsioni, otiti, gengive colpite da piorrea, per i sofferenti di stomaco, di fegato e di intestino, o come blando purgante, per le infezioni ginecologiche, per la cura della cute ustionata, delle cardiopatie, della febbre, come ipotensivo, antidiabetico, emolliente, diuretico, con erbe revulsive per la caduta dei capelli, per massaggiare i bambini rachitici. Molte di queste indicazioni sono state codificate e tramandate nel IX-XII secolo negli scritti della Scuola Medica Salernitana, prima scuola medica dell'occidente e autrice del primo testo di clinica medica italiana. Nelle abbazie il "monachus infirmorum", medi-

co e speciale preparava anche una mistura a base di olio d'oliva, vino e bianco d'uovo, il cosiddetto balsamo del Samaritano, che, fino a non molto tempo fa, in alcune nostre zone costituiva un rimedio di una certa validità contro le scottature e gonfiori. Successivamente in tutte le farmacie non mancava mai il "Vasum Oleum" (6,7).

Fino a tutto l'ottocento l'aspetto nutrizionale e nel contempo curativo, si è progressivamente diffuso ed anche oggi, si ricorre a certi accorgimenti dove l'olio extra vergine d'oliva costituisce un elemento fondamentale (8,9).

L'olio extra vergine d'oliva e la dieta mediterranea

In questa ottica, agli inizi degli anni '60, quando un lattante non disponeva più del latte materno o del

latte della balia, usanza oramai tramontata, e non tollerava i lattini in polvere, a quel tempo in commercio, in quanto comparivano immediatamente vomito, dolori addominali, diarrea sanguinolenta, disidratazione e grave perdita di peso, o presentava delle diarree "intrattabili" difficili da rialimentare, non avendo a disposizione gli attuali lattini a base di idrolisati spinti, si ricorreva, presso la Clinica Pediatrica di Modena, in maniera che oggi potremmo dire empirica, a dei preparati a base di parmigiano reggiano stagionato di almeno 30 mesi al 5%, olio d'oliva extra vergine 3 ml più soluzione glucosata al 5-6% fino a 100ml (Tab.1).

Tale dieta era ben tollerata in un elevato numero di soggetti e permetteva di somministrare ogni 100 g di tale preparato, una quantità di calorie simili a quelle di 100 g di

latte materno con un apporto di carboidrati, proteine e grassi simili al latte materno anche se ritenevamo i lipidi (oltre il 50% delle calorie) e i protidi in lieve eccesso e con un apporto di sodio alquanto elevato ma considerato nei limiti ancora accettabili per prevenire l'ipertensione arteriosa dell'adulto. Il lieve eccesso di lipidi, di proteine e di sodio risultava utile, almeno in fase iniziale, perché i bambini affetti da tale patologia quando venivano alla nostra osservazione erano disidratati, molto denutriti, deperiti ed ipoprotidemici. Gli apporti venivano poi lievemente variati in rapporto al quadro clinico e ai risultati delle varie indagini ematochimiche.

Nel bambino che aveva raggiunto i 4 mesi e poteva digerire carboidrati più complessi, si sostituiva la soluzione glucosata con crema di riso 4-5 g più zucchero 4-5 g, più facili da reperire a domicilio, si riduceva lievemente il parmigiano reggiano a 4 g o 4,5 g, in rapporto alla protidemia, ai livelli sierici dei vari elettroliti (soprattutto nel timore di un eccessivo apporto di sodio) e ad altri parametri ematochimici e si riduceva l'olio extravergine d'oliva per ridurre l'apporto di calorie da lipidi, come avviene nel latte maturo di donna dopo il terzo-quarto mese di vita del bambino (Tab.2). In un secondo tempo, in base alle proposte del Prof. Oliviero Olivi della Clini-

ca Pediatrica dell'Università di Modena, l'olio extravergine d'oliva è stato ridotto a 1,5 ml oppure 1,0 ml di olio d'oliva più 0,5 ml di trigliceridi a media catena (MCT) in quanto questi ultimi avrebbero fornito energia prontamente disponibile, soprattutto nei pazienti più distrofici, per risparmiare glucosio e prevenire crisi ipoglicemiche (Dieta Nuova Olivi) (10).

A tutti ovviamente venivano somministrate delle vitamine in rapporto al fabbisogno per l'età.

Senza nemmeno renderci conto si ricorreva, per quanto riguarda l'olio d'oliva, con quantità e in rapporti forse più equilibrati, a quanto facevano i nostri antenati fin dall'età del

Tabella 2 - Dieta per divezzi (dopo il 4-5° mese) intolleranti al latte vaccino e/o con diarrea intrattabile.

| DIETA / Nuova Olivi (N.O.) Per Intolleranti | CAL. | CAL. % Assunte | CAL. Latte M. |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|------------------|
| Carboidrati | 32,00 / 40,00 | 56,7% | 35% / 40 |
| Crema di riso 4-5 g | | | |
| Zucchero 4-5 g 8-10 g x 4 Cal. | | | |
| Parmigiano 4 g - 4,5 g | 5,36 / 6,00 | 9,5% | 10-12% |
| Proteine = 335 mg/g x 4 g x 4,5 g =1,34g x 4 Cal. =1,34g x 4 Cal. | | | |
| Lipidi = 281 mg/g x 4 g x 4,5 g = 1,12 g x 9 Cal. = 1,26 g x 9 Cal. | 10,08 / 11,34 | | |
| Na ^{**} :fabbisogno = 6-50mg/kg P.R.* 1g = 6 mg di Na | 24,00 / 27,00 | | |
| Olio oliva e.v.* 1,5 ml | 13,50 / 13,50 | 33,8% | 50-55% / 45-50 |
| o Olio oliva 1,0 + -MCT 0,5 ml 1 ml x 9 cal. | | | |
| + Acqua fino a 100 ml: | 60,94 / 70,34 | | 70.00 |
| Totale Calorie /100 ml | | | |

Da: * LARN 1996.

** Carnovale E, Marletta L. Tabelle di composizione degli alimenti. Istituto Nazionale della Nutrizione 1997.

Bronzo, nel IV -III millennio a.C. (sono state ritrovati noccioli di olive in tombe risalenti a tale epoca in Sicilia e nell'Italia del Sud) quando, in assenza del latte materno e di quello della balia, e al divezzamento, somministravano delle farine cotte, cioè carboidrati più o meno complessi, e un bel cucchiaino di olio d'oliva.

In secoli più recenti, i nostri antenati più abienti e saggi, e quando era disponibile, cuocevano il pane in brodo di carne magra, più o meno diluito, o aggiungevano delle proteine, evitando così, senza nemmeno saperlo, quel quadro patologico da deficit proteico che andrà poi sotto il nome di Sindrome di Kwashiorkor o distrofia da farine, caratterizzata da edemi per l'ipoproteidemia, deficit immunitario ed infezioni, steatosi epatica, malassorbimento e diarrea anche da deficit degli enzimi pancreatici. La somministrazione di olio d'oliva nella dieta di lattanti intolleranti alle proteine del latte è risultata simile a quanto proposto agli inizi degli anni '70 dai Prof. Emiliano Rezza ed Ettore Cardi della Clinica Pediatrica di Roma con la "Dieta a base di agnello di Rezza e Cardi" per i bambini con diarrea intrattabile del lattante e/o intolleranti alle proteine del latte. Tale dieta usata anche dai primi mesi di vita era costituita da decoriso (crema di riso) 7 g, carne di agnello bollita ed omogeneizzata 10 g (pari a circa 2 g di proteine) e, in seguito, liofilizzato di agnello (pari a 2 g di proteine), olio d'oliva extravergine 4 g, sale 30 mg, calcio gluconato 30 mg, più acqua fino a 100 (11).

Successivamente negli anni '90 ed in particolare le indicazioni del Codice, dei LARN del 1996, delle Tabelle pubblicate dall'Istituto Nazio-

nale della Nutrizione del 1997 ed anche quelle più recenti dell'ESGAN fino a quelle del 2005, hanno evidenziato che con la somministrazione di 5 g di parmigiano non si superava la soglia massima di apporto di sodio per i lattanti, evitando così ripercussioni sulla pressione arteriosa nell'età adulta (12-15). Inoltre, sempre negli anni '90 è emerso che con l'olio d'oliva si somministrava una quantità di acidi grassi n-6 ed n-3 in proporzioni simili a quelle del latte materno e, sotto un certo aspetto in quantità non ottimali ma accettabili, tenendo presente che, a quel tempo, nei comuni lattini in polvere, gli n-3 erano completamente assenti ed anche oggi non sempre sono presenti. I bambini così alimentati hanno risposto a tali dieto-terapie e, seguiti per vari anni, hanno presentato uno sviluppo auxologico e neuropsicomotorio simile agli altri bambini di pari età. Non pochi dopo il primo-secondo anno di vita hanno incominciato a tollerare i vari derivati del latte ed infine il latte.

Anche al lattante normale, quando raggiungeva i 5-6 mesi ed iniziava lo svezzamento, veniva somministrato, come si fa tutt'ora, un pasto a base di brodo vegetale che in un totale di 220-260 g doveva contenere: crema di riso 25-35 g, un cucchiaino di parmigiano pari a circa 8-10 g (circa 2,5 g di proteine), un bel cucchiaino da cucina di olio d'oliva extravergine (pari a 13 ml cioè 11,8 g), del liofilizzato oppure omogeneizzato di carne (mezzo vasetto pari a 2-3 g di proteine tenendo però sempre presente il peso del lattante). In tal modo se si passavano le patate e alcune verdure del brodo vegetale e a tale pappa si faceva seguire della frutta fresca grattugiata, oltre ad aumentare l'apporto di ca-

lorie come carboidrati, soddisfacendo il fabbisogno calorico totale qualitativo e quantitativo, veniva coperto anche il fabbisogno di fibra.

Con il passare degli anni l'abitudine tramandata da secoli di impiegare l'olio d'oliva nella dieta quotidiana a partire dalla prima infanzia ha assunto un ruolo salutistico determinante. Tale usanza, frutto della tradizione, della saggezza e dell'esperienza di molti millenni, diffusa, grazie anche ai nostri molti emigranti, dapprima nel mediterraneo e poi, nel mondo intero, ed espressione di una cultura alimentare pluri millenaria, è stata riscoperta dalla scienza contemporanea e battezzata come "Dieta Mediterranea".

Lipidi ed aspetti nutraceutici dell'olio extravergine d'oliva

I lipidi sono importanti da un punto di vista nutrizionale per alcune funzioni fondamentali quali:

- riserva energetica;
- trasportato di vitamine liposolubili;
- costituzione di componenti fondamentali delle cellule e delle membrane cellulari in tutti i tessuti.

Dal punto di vista qualitativo importante è il contenuto in acidi grassi saturi (senza doppi legami, SFA), monoinsaturi (con un doppio legame, MFA), e polinsaturi (con più di un doppio legame, PUFA). Gli acidi grassi saturi hanno prevalentemente funzione energetica; gli acidi grassi monoinsaturi, fra i quali l'acido oleico è il più rappresentato nell'olio d'oliva, oltre ad una funzione energetica, svolgerebbe un'attività favorente la formazione delle lipoproteine ad alta densità (HDL); i PUFA infine svolgono importanti ruoli strutturali e metabolici.

Fra questi ultimi, gli acidi grassi es-

senziali, l'acido linoleico (AL) e l'acido alfa-linolenico (ALA), capostipiti rispettivamente della serie n-6 ed n-3, sono di estrema importanza, devono essere assunti con gli alimenti, in quanto l'organismo non è in grado di sintetizzarli e sono presenti nell'olio d'oliva in quantità non elevate, ma in un rapporto che si avvicina a quello del latte materno. Sono infatti precursori di mediatori lipidici sotto forma di prostaglandine (PGE), trombossani (TXA), leucotrieni (LT), lipossine (LX), resolvine (RV) e protectine (PD,NPD) (Tab.3). Tali mediatori intervengono in maniera determinante nella funzione del sistema cardiovascolare, del sistema flogistico ed immunitario, della coagulazione del sangue, della funzione renale ecc. (Tab.3) (16-18)

Il grande interesse per l'olio d'oliva, si è maggiormente diffuso quando si è incominciato a sospettare che le più frequenti malattie della società del "benessere", particolarmente evidenti nei paesi industrializzati dell'occidente, anche in popolazioni provenienti dal bacino del mediterraneo, quali obesità, aterosclerosi, ipertensione, diabete, in generale l'invecchiamento precoce e tutte le malattie degenerative, potevano essere favorite da abitudini alimentari molto diverse rispetto a quelle delle popolazioni che risiedono nei paesi del Mediterraneo. In questi ultimi infatti prevale, di gran lunga, come grasso di condimento l'olio di oliva e abbondano cereali, frutta e verdura mentre sono scarsi, i grassi saturi di derivazione animale o gli oli vegetali di semi tutti carenti di acido oleico, alcuni ricchi di SFA (olio di cocco e di palma), e molto ricchi di AL (olio di colza, germe di grano, girasole, mais, sesamo, soia).

L'importanza dell'olio extra vergine

d'oliva nella dieta è pertanto di natura quantitativa e qualitativa che risulta particolarmente evidente se si confronta la composizione chimica dell'olio extravergine d'oliva con quella dei lipidi dell'uomo. Questo ci permette di constatare che l'olio extra vergine d'oliva è costituito per il 98-99% da una parte "saponificabile", rappresentata per la quasi totalità da trigliceridi cioè glicerina ed acidi grassi. Questi ultimi sono costituiti da SFA in una quantità media pari al 16% circa (tra cui predomina il palmitico, 7-15% e in piccola parte lo stearico 2-6%), da MFA in una quantità media pari al 75% circa (con netta prevalenza dell'acido oleico fra il 60% e l'84% circa e quantità minime di palmitoleico), da PUFA in una quantità media inferiore al 9% (con prevalenza di acido linoleico 7,80 circa e limitate quantità di alfa-linolenico 0,95 circa). Gli acidi grassi insaturi essenziali, acido linoleico e alfa linolenico, sono invece contenuti nell'olio extravergine d'oliva in proporzioni percentuali simili (anche se quantitativamente maggiori per l'AL) a quelle del latte materno, alimento cardine della dieta del lattante (18-21)

Inoltre il restante 1-2% che costituisce l'olio d'oliva è rappresentato dai così detti "costituenti minori", cioè oltre 200 sostanze appartenenti a varie classi quali squalene, steroli, fenoli semplici e complessi, tocoferoli, alcoli alifatici e triterpenici, clorofille, vitamine A, D, E, K ecc. che sono di notevole importanza nutrizionale per l'uomo e che sono presenti nell'olio d'oliva extravergine in quanto ottenuto, secondo la definizione di legge (Reg CE 1513/01), "...soltanto mediante processi meccanici o altri processi fisici, in condizioni che non causano

alterazioni dell'olio.....sono esclusi gli oli ottenuti mediante solvente o con coadiuvanti ad azione chimica o biochimica...".

Se analizziamo i componenti dei lipidi dell'organismo umano sano si constata che sono influenzati dalla dieta del soggetto ma comunque sono molto simili a quelli dell'olio d'oliva in quanto sono costituiti da SFA (tra cui predomina il palmitico per il 17-21%, e lo acido stearico per il 5-6,5%) da MFA in una quantità media pari al 54-75% dove predomina nettamente l'acido oleico che è il maggior componente del tessuto adiposo. Gli acidi grassi insaturi essenziali, AL e ALA e i PUFA derivati, sono contenuti nel grasso umano in proporzioni percentuali che si avvicinano a quelle del latte materno (22).

Oltre alla tradizione, vecchia di molti millenni, il riscontro di affinità percentuali fra i componenti dei lipidi dell'uomo e quelli dell'olio d'oliva e il contenuto in quest'ultimo di sostanze così importanti per la salute, hanno costituito un ulteriore importante elemento per spiegare, da un lato, la facile digeribilità ed assimilazione e, dall'altro, i non pochi effetti benefici che rendono l'olio extravergine d'oliva particolarmente utile alla salute dell'uomo. Era però indispensabile una conferma scientifica all'ipotizzato effetto benefico dell'olio extravergine d'oliva e cercare di capire quale o quali sostanze hanno un reale effetto benefico. Per tale motivo un elevato numero di studi epidemiologici sono stati condotti in diversi paesi allo scopo di trovare una conferma all'effetto benefico sulla patologia cardiovascolare, di quella che, circa 40 anni fa, ha cominciato ad essere chiamata la Dieta Mediterranea ricca in olio extravergine d'oliva.

Fra questi ricordiamo il **Seven Countries Study** che nel 1986 ha evidenziato nella popolazione dell'isola di Creta una minor incidenza di patologia cardiovascolare e tumori concludendo che la causa potesse essere attribuita ad un basso contenuto di grassi saturi e ad una elevata assunzione, con la Dieta Mediterranea, di acido oleico con l'olio d'oliva (23).

Successivamente uno studio condotto su pazienti ricoverati per infarto miocardico, il **Lyon Diet Heart Study**, ha clinicamente confermato, per la prima volta, l'effetto benefico della Dieta Mediterranea attribuito ad una elevata assunzione di acido oleico e ALA e ad una ridotta assunzione di SFA e di AL (24).

In epoca più recente Trichopoulou e Coll. nel 2003 e 2005 hanno confermato, in una popolazione greca di 22.000 soggetti, che la Dieta Mediterranea riduce la mortalità per tumori e malattie coronariche mentre Esposito e Coll. nel 2004, in uno studio randomizzato durato 30 mesi in pazienti con sindrome metabolica, hanno evidenziato che la Dieta Mediterranea con olio extravergine d'oliva determinava una riduzione della proteina C reattiva, delle interleuchine pro infiammatorie, IL-6, IL-7 e IL-18, con miglioramento della funzionalità endoteliale e riduzione della prevalenza di tale malattia (25-27).

Tutti questi dati sembravano indicare che i MFA, ed in particolare l'acido oleico, potevano essere i componenti ad azione protettiva della Dieta Mediterranea in quanto, sostituendo i SFA come evidenziato anche da due meta-analisi, l'acido oleico sarebbe efficace come i PUFA n-6 nel ridurre il colesterolo totale e quello legato alle protei-

ne a bassa densità (LDL) (28,29). Dagli numerosi studi era infatti emerso che l'acido oleico impedisce l'assorbimento intestinale del colesterolo, diminuendo il colesterolo totale e i trigliceridi, contribuisce allo smaltimento e alla riduzione del colesterolo LDL, responsabile dei problemi ischemici e ipertensivi e rende più fluido il sangue per cui abbassa i rischi di trombi e coaguli. Inoltre un contenuto più alto di acido oleico nella dieta, per l'assunzione quotidiana di olio d'oliva extravergine, aumenta quello presente nelle LDL riducendo la chemiotassi e l'adesione dei monociti alle cellule endoteliali. Le LDL ricche in MFA, per il minor contenuto di acido linoleico, producono meno mediatori lipidici pro infiammatori (30,31).

L'acido oleico riduce la suscettibilità all'ossidazione aumentando la produzione endoteliale di ossido nitrico (NO) che agisce sulla reattività e rilassamento vascolare, inibisce l'aggregazione piastrinica e l'espressione delle cellule di adesione e inibisce la proliferazione delle cellule muscolari lisce

L'acido oleico riduce inoltre le specie reattive dell'ossigeno (ROS) intracellulari, l'attivazione del fattore nucleare KappaB (NFkB), interferendo quindi con l'espressione di molecole di adesione per i monociti circolanti e proteggendo le cellule endoteliali dalle citochine pro infiammatorie indotte dall'aumentata espressione delle molecole di adesione intracellulari (ICAM-1) e vascolari (VCAM-1) (32-37).

La Dieta mediterranea inoltre riduce la pressione sistolica e diastolica, riduzione che è direttamente collegata al maggiore o minore consumo di olio d'oliva (38).

Numerosi studi hanno però eviden-

ziato che l'impatto della Dieta Mediterranea sulla salute non può essere imputato esclusivamente all'apporto di acido oleico (38,39). Infatti, la somministrazione di diete ricche di oli monoinsaturi, ed in particolare di olio di girasole modificato geneticamente e reso ricco di acido oleico, non riduce la pressione negli ipertesi e, in confronto, le LDL dei soggetti alimentati con olio d'oliva sono più resistenti all'ossidazione. Questo nonostante vi sia una diversa incorporazione dei componenti dell'olio d'oliva e dell'olio di girasole nei trigliceridi delle lipoproteine in quanto i trigliceridi dell'olio di girasole sono trioleina mentre quelli dell'olio d'oliva sono dioleoil-palmitoil-glicerolo (38-41). Pertanto l'azione cardioprotettiva dell'olio d'oliva va imputata non solo all'acido oleico ma anche alla diversità di componenti dell'olio stesso.

Oltre a quanto ora riportato, l'olio extravergine d'oliva fornisce gli acidi grassi essenziali in una quantità relativamente bassa ma in un rapporto linoleico/linolenico simile a quello del latte materno oggi ritenuto l'alimento ottimale.

Questo aspetto è di notevole interesse in quanto il LA ha notevoli capacità di dar luogo a citochine e mediatori lipidici con azione ossidativa e pro infiammatoria come è dimostrato dalla produzione di PGE2, di LTB4 e LTC4 e di citochine IL-6 and IL-8 coinvolte nel meccanismo iniziale e nella progressione dell'aterosclerosi (Tab.3). L'ALA da invece origine ai PUFA-3, in particolare l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA), che svolgono una azione protettiva sull'endotelio, in particolare l'acido docosaesaenoico che riduce l'espressione delle molecole di adesione vascolare VCAM-1

sull'endotelio vascolare e sui monociti. L'EPA oltre ad aumentare la produzione di ossido nitrico (NO) e ad essere un substrato su cui possono agire le ciclossigenasi (COX), dando origine alle PGE3 e ai LTB5 meno pro infiammatori delle PGE2 e dei LTB4, danno origine alle resolvine E (RvE) che hanno azione anti infiammatoria. Il DHA invece da origine alle resolvine D (RvD) e alle protectine/neuroprotectine (PD,NPD) sempre con azione anti infiammatoria (Tab.3) (42,43).

Fra i composti minori, di notevole interesse salutistico, vanno ricordati quelli liposolubili quali gli idrocarburi, in particolare lo **squalene**, precursore degli steroli, i **carotenoidi**, le **clorofille**, i **tocoferoli**, i **dialcoli triterpenici**, gli **alcoli alifatici** e il **4-methylesterolo** (44).

Lo **squalene**, idrocarburo complesso molto importante, in natura si rinviene quasi esclusivamente nel fegato degli squali, dai quali deriva il nome, e nel sebo umano (circa il 12%). La quantità di squalene nell'olio di oliva è superiore a quella contenuta negli altri oli vegetali e alla quantità dei fenoli. Rappresenta infatti il 60-75% della frazione insaponificabile dell'olio di oliva e contiene soprattutto MFA. Nel sebo umano lo squalene svolge una funzione antiossidante protettiva contro le radiazioni solari: per tali motivi è l'ingrediente naturale dei prodotti biocosmetici anche come filtro biologico.

E' il precursore nella biosintesi del colesterolo e degli ormoni steroidei e dà origine ad un'importante molecola, il β -sitosterolo praticamente puro che è lo sterolo più abbondante nell'olio extravergine d'oliva. Abbassa il colesterolo plasmatico LDL innalzando il colesterolo HDL, "il colesterolo buono".

Riducendo assorbimento e produzione del colesterolo, molto verosimilmente in quanto riduce la produzione delle apoB-lipoproteine dall'intestino e dal fegato, riduce il colesterolo sierico (44, 45). In uno studio condotto in bambini con una ipercolesterolemia familiare, una miscela di fitosteroli, beta-sitosterolo, campesterolo, stigmasterolo ed altri, ha determinato una riduzione del colesterolo LDL ma non un effetto sulla disfunzione endoteliale. Altri hanno invece evidenziato un effetto inibente sulle COX2 sulle PGE2, sui LTB4 ed anche un aumento delle capacità anti-ossidanti per cui sono necessarie ulteriori indagini (46).

Il **Beta carotene**, precursore della vitamina A, come i carotenoidi, licopene, luteina, ecc. fa parte della frazione liposolubile dei componenti minori dell'olio di oliva e con il licopene conferisce all'olio il caratteristico colore giallo. Migliora la funzionalità della cute e delle mucose, specialmente occhi, intestino e polmoni e aumenta la resistenza alle infezioni.

I **carotenoidi**, in sinergia con la vitamina E ed il selenio, prevengono la perossidazione lipidica delle membrane cellulari inibendo i radicali perossili.

La **vitamina E**, cioè l'alfa-tocoferolo che rappresenta oltre l'85% di tutti i tocoferoli, è la più importante per la sua azione anti radicali. E' diversa dai beta e gamma-tocoferoli degli altri oli edibili, come l'olio di mais e di girasole che, pur essendo dotati di proprietà antiossidanti non sono assimilabili dall'organismo umano (44, 47). Infatti, dopo l'assorbimento intestinale, vengono totalmente eliminati con la bile al pari del 90% della vitamina E sintetica (d,l-alfa tocoferolo) mentre la

vitamina E dell'olio di oliva viene completamente utilizzata a livello epatico. L'alfa-tocopherolo può eliminare l'eccessivo aumento di PGE2, TXA2, TXA3 e dell'HETE (idroperossido) riducendo l'attività delle lipossigenasi (LOX) e delle COX2. L'alfa-tocopherolo ha inoltre una azione inibitrice sulle LDL e sulla produzione ed espressione delle molecole di adesione e della adesione dei monociti alle cellule endoteliali probabilmente inibendo l'espressione delle ICAM-1. Secondo alcuni però il gamma tocoferolo ridurrebbe la perossidazione in maniera più efficace dell'alfa tocoferolo per cui anche in questo ambito sono necessarie ulteriori indagini.

Fra i **triterpenoidi** l'acido oleanolico, identificato in molte piante medicinali, sembra avere molteplici azioni terapeutiche fra le quali importanti sarebbero quelle antinfiammatorie.

Avrebbe infatti azione inibente sulle attività delle LOX e COX2 riducendo la produzione di PGE2 e di LTB4. Inoltre ridurrebbe la produzione di O_2^- da parte dei neutrofili (48). Anche l'alcol eritrodiole avrebbe azione antinfiammatoria anche se non sono ancora noti i suoi meccanismi

L'acido oleanolico e l'eritrodiole avrebbero inoltre azione vasorilassante attraverso la produzione endoteliale di NO per cui potrebbero rivelarsi come utili vasodilatatori in quanto sarebbero in grado di proteggere l'apparato cardiovascolare.

Fra i composti minori non liposolubili, importanti, per l'aspetto salutistico, sono: i composti fenolici quali l'**oleuropeina** (presente nell'olio vergine di oliva nella forma agliconica) e i suoi derivati appartenenti alla famiglia dei **secoiridoidi** (tra cui l'**oleocantale**); i fenoli semplici

(tra cui l'**idrossitirosolo** ed il **tirosolo**); i **flavonoidi** (tra cui **quercetina** e **luteolina** che conferiscono un colore chiaro dall'avorio al giallo); i **lignani** (principalmente **pinoresinolo** e **acetossipinoresinolo**).

Oltre a prevenire l'irrancidimento e a contribuire al caratteristico odore e sapore dell'olio extra vergine d'oliva, sono i più potenti antiossidanti. Hanno proprietà antinfiammatorie, antiallergiche e antivirali (43,44,49).

L'oleuropeina aglicone i secoiridoidi, l'idrossitirosolo e il tirosolo sono i più potenti antiossidanti e, assieme agli altri antiossidanti, ripuliscono l'organismo dai radicali liberi contribuendo a ristabilire l'equilibrio fra stress ossidativo e le difese antiossidanti. I flavonoidi ed in particolare la quercetina, ottimizzano la permeabilità e il flusso sanguigno dei capillari.

I composti fenolici possono inibire la produzione di varie citochine quali l'IL-1h, le COX-2, gli eicosanoidi, prostaglandine e trombossani, pro infiammatori e soprattutto la formazione di NFkB-DNA che darebbe origine all'azione ossidante (43,44,49,50)

Oleuropeina ed idrossitirosolo possono aumentare i livelli di NO e prevenire la formazione di potenti ossidanti come il peroxinitrite. Con il tirosolo inibiscono l'espressione delle molecole di adesione vascolari (VCAM-1) e intracellulari (ICAM-1)

Il limitato grado di insaturazione degli acidi grassi dell'olio d'oliva e la presenza di antiossidanti fenolici riduce la suscettibilità alla ossidazione delle lipoproteine derivate dall'olio d'oliva.

Nonostante i numerosi studi sugli effetti benefici dei fenoli dell'olio d'oliva, secondo alcuni non è chiaro

come i fenoli possano agire sulle LDL visto che, per la loro idrofilia, sono immediatamente veicolati nel plasma (43,44,49,51). L'effetto sarebbe imputato più ai tocoferoli e tocotrienoli che ai fenoli oppure ad una funzione di vettori esercitata dai primi. (43,44,49,51).

Oltre all'azione antiossidante dei fenoli, l'olio extravergine di oliva svolge una azione antiinfiammatoria. Infatti l'oleuropeina, isolata da S. Panizzi e ML. Oriente nel 1960 dalla frazione amara dell'olio, e il tirosolo inibiscono la produzione di LTB4 con probabile riduzione anche della aggregabilità piastrinica e l'oleocantal (forma dialdeidica del ligstroside aglicone) un derivato dell'oleuropeina, responsabile del sapore pungente svolge un'azione antiinfiammatoria simile all'ibuprofen, come recentemente evidenziato e riportato dalla rivista Nature (52,53). L'oleocantal, glucoside dal sapore amaro e l'insieme dei componenti dell'olio extravergine d'oliva, oltre a condizionare la funzione endoteliale, la comparsa e l'evoluzione dell'infiammazione e delle lesioni aterosclerotiche, possono pertanto svolgere una azione preventiva contro tutte le patologie infiammatorie cronico - degenerative (53-58).

Inoltre è stato evidenziato che l'oleuropeina, oltre a non determinare effetti tossici a dosi molto elevate nemmeno a livello embrionale, ha una potente azione antitumorale dose dipendente sulle cellule neoplastiche, in vitro e nell'animale da esperimento, riducendone la proliferazione, la migrazione, l'invasività e l'azione angiogenica. Somministrata con l'acqua da bere alla concentrazione dell'1% (massima concentrazione accettata in quanto a dosi maggiori l'acqua risulta troppo

amara), ad animali da esperimento che presentano delle neoplasie spontanee (topi Swiss albin) ha determinato, in circa due settimane, la regressione della neoplasia che non si è più ripresentata per tutta la durata della vita nonostante al termine della sperimentazione gli animali trattati abbiano ripreso a bere l'acqua normale. L'oleuropeina pertanto non è solo un antiossidante non tossico ma anche un potente agente anti-tumorale con azione diretta sulle cellule neoplastiche portando un ulteriore contributo all'azione protettiva antineoplastica della Dieta Mediterranea ricca di olio d'oliva extravergine (49). Vi sono inoltre fondati motivi per ritenere che l'oleuropeina potrebbe rappresentare una nuova classe di composti anti neoplastici con azione anti angiogenica e di regressione sulle cellule neoplastiche.

Evoluzione delle conoscenze

Negli ultimi anni è emersa sempre più evidente l'importanza della presenza o meno nella dieta di alcuni nutrienti. Questo soprattutto nel lattante e nel bambino, età in cui una corretta alimentazione è indispensabile per il benessere e l'adeguata differenziazione morfologica e funzionale dei vari organi ed apparati.

Sono infatti emerse pesanti responsabilità a carico della nutrizione, in particolare nella vita fetale e nella prima-seconda infanzia, sui meccanismi di insorgenza di molte malattie cronico-degenerative tipiche dell'età adulta, quali aterosclerosi, ipertensione, obesità, diabete, osteoporosi, ecc. Un importante contributo in tale ambito è stato fornito dagli studi pionieristici dell'epidemiologo inglese David Bar-

ker il quale ha evidenziato una significativa correlazione tra basso peso alla nascita (meno di 2,5 Kg) ed elevata frequenza di accidenti vascolari (infarto miocardico, emorragia cerebrale) nei soggetti diventati adulti (59). Secondo Barker l'inadeguato apporto di nutrienti al feto, attraverso la placenta, non influisce solo sul peso del piccolo alla nascita, ma interferisce sullo sviluppo ottimale e sulla funzionalità futura dei suoi organi ed apparati.

Successivamente Alan Lucas, in base a varie indagini prospettiche a partire dall'alimentazione nel primo anno di vita, ha formulato la teoria del "trascinamento metabolico" o "programming" in base al quale uno stimolo o un carenza di natura nutrizionale, agente in un momento critico dello sviluppo dell'organismo, comporta effetti a distanza di tempo anche permanenti capaci di prevenire o favorire lo sviluppo di patologie cronico-degenerative dell'età adulta (60,61).

Un deficit nutrizionale quali-quantitativo quindi, soprattutto nella vita fetale e nella prima-seconda infanzia, per il sensibile e tumultuoso sviluppo dell'organismo, può condizionare non solo il ritmo di sviluppo di alcuni organi ma anche la loro funzionalità per tutta la vita successiva. Non solo il patrimonio cromosomico ma anche il regime dietetico del feto-bambino condiziona il destino biologico e metabolico dell'adulto e la comparsa di malattie croniche-degenerative compromettendo la qualità della vita (17, 60,61). L'affermazione del noto filosofo tedesco Ludwig Feuerbach (1804-1872), che "i cibi si trasformano in sangue e il sangue in cuore e cervello: l'uomo è ciò che mangia (Man ist was man ist)" è pertanto, sotto l'aspetto ora riportato, sempre

più attuale.

Da quanto fin qui esposto emerge chiaramente il ruolo nutraceutico dell'olio extravergine di oliva, ed in particolare i suoi componenti minori, in quanto dalle numerose indagini è emerso che migliorano le condizioni pro infiammatorie, lo stress ossidativi, la funzione endoteliale, il profilo delle lipoproteine sieriche, il metabolismo del glucosio, riducono la pressione arteriosa, e quindi il rischio di malattie cardiovascolari, e la frequenza dei tumori, in particolare quelli del colon, della prostata, del seno (43, 44, 49, 51, 53, 54,62-64). I componenti minori e gli acidi monoinsaturi dell'olio d'oliva, hanno dimostrato inoltre una azione preventiva contro l'invecchiamento, il declino delle capacità cognitive e la malattia di Alzheimer (65).

Un tale apporto dietetico si rileva pertanto di estrema importanza soprattutto nelle prime decadi della vita.

L'aterosclerosi, come molte altre malattie cronico-degenerative alla cui base vi è un processo infiammatorio cronico, viene oggi considerata una malattia multifattoriale a carico delle arterie, che comincia fin dai primi anni di vita, come conferma il riscontro di strie lipidiche, tipiche alterazioni aterosclerotiche iniziali, nell'aorta e nelle coronarie già in età pediatrica.

Queste sono determinate da una risposta infiammatoria particolarmente esagerata in alcuni individui con una predisposizione genetica ma è importante, se non indispensabile, anche l'azione concomitante di vari stimoli esogeni dannosi sulla parete arteriosa.

Tali stimoli rappresentati da stress, sedentarietà, obesità, fattori tossici ed infettivi sono importanti elementi predisponenti ma l'alimenta-

zione, con la conseguente iperlipidemia, ipertensione, stress ossidativo e/o carenze nutrizionali, è l'elemento determinate in grado di "programmare" e condizionare per l'età adulta le risposte metaboliche del nostro organismo.

Un tempo alcuni consideravano l'eccesso di colesterolo del latte materno, responsabile dell'ipercolesterolemia nei lattanti che lo assumono, come un errore della natura. Attualmente si ritiene invece che l'assunzione di notevoli quantità di colesterolo, in tale epoca della vita, stimoli l'organismo a potenziare, a "programmare", adeguatamente il sistema dedicato al suo smaltimento per tutta la vita. Inoltre se il latte materno è ricco di colesterolo, non contiene prodotti ossidati del colesterolo (COPs) che sono i veri responsabili dei danni.

Il tipo di colesterolo non è però l'unico responsabile dell'aterosclerosi. Importanti sono anche i trigliceridi, le lipoproteine LDL, ed in generale tutti i grassi ossidati (LOPS) e i grassi trans reperibili nelle famose patatine fritte, in tutti i fritti conservati del commercio, negli alimenti dei fastfood, nelle uova in polvere usate per i dolci confezionati, nelle carni affumicate e in scatola ecc.

Le lipoproteine LDL e le lipoproteine ricche di trigliceridi (TGLs), in particolare se ossidate, sono dannose per le arterie perché, penetrate attraverso l'endotelio nello strato sottostante, vengono subito assunte dai macrofagi. Questi si possono trasformare in grosse cellule schiumose che accumulandosi danno origine alle strie lipidiche. La continua assunzione di lipoproteine da parte delle cellule schiumose determina la loro rottura che origina il processo infiammatorio, evento iniziale del-

l'aterosclerosi, con alterazione delle cellule dell'endotelio. Ne deriva la liberazione di mediatori gassosi, chimici e lipidici con restringimento fino all'occlusione del vaso interessato e la patologia clinica conclamata (37,66,67).

Considerazioni conclusive

I fattori genetici sono molto importanti nel condizionare lo stato di salute e quindi il destino dell'uomo ma la dieta ricca di adeguati nutrienti è certamente in grado di influire su una predisposizione genetica non favorevole e su fattori di rischio quali l'ipercolesterolemia, l'iperlipidemia, l'iperomocisteinemia, l'ipertensione, l'obesità, il diabete, ecc. permettendo ai più, buone condizioni di vita e prevenendo e/o ritardando l'insorgenza di molteplici patologie.

Quanto ora riportato per l'aterosclerosi vale per tutte le malattie cronico-degenerative alla base delle quali vi è quello che oramai viene chiamato il "killer del secolo": l'infiammazione cronica.

I molteplici composti minori dell'olio d'oliva quali i fenoli, la vitamina E (alfa-tocoferolo), i carotenoidi (beta-carotene) i retinoidi del gruppo A, lo squalene ecc. svolgono un'azione combinata antiossidante contro i famigerati radicali liberi e protettiva su vasi e tessuti.

L'attuale l'orientamento è però quello di attribuire le funzioni protettive non a specifici nutrienti o, nel caso dell'olio extravergine d'oliva, all'acido oleico o ai fenoli o alle vitamine o a qualche altro degli oltre 200 composti minori dell'olio d'oliva ma ad una loro azione combinata.

In tale ottica è stato anche visto e spiegato il famoso paradosso fran-

cese. Alcune popolazioni francesi infatti, pur assumendo salse, creme, paté cioè grassi saturi in quantità notevoli e responsabili della loro elevata colesterolemia, presentano una mortalità per infarto molto minore di simili popolazioni nord-americane con colesterolemia più bassa.

Questo è stato attribuito non solo al maggior consumo di vino rosso, che come è noto contiene resveratrolo, quercetina, acido ellagico, acido fenilico, epicatechina, provenienti dalla buccia dell'acino dell'uva, con spiccata azione antiossidante, ma anche alla contemporanea presenza nel sangue dei soggetti francesi, rispetto ai nord americani, di luteina ed altre sostanze derivate dagli ortaggi verdi, e di criptoxantina, derivata dagli agrumi, alimenti assunti abitualmente nelle zone dove è stata condotta l'indagine in Francia (29-50).

Il giusto equilibrio fra grassi saturi, insaturi e polinsaturi simili a quello dell'organismo umano, una adeguata quantità di acido oleico, in grado di ridurre il colesterolo LDL e di elevare quello HDL (con funzione protettiva), di acido linoleico ed acido alfa-linoleico in proporzioni ottimali fra loro, e la magica presenza e combinazione fra lipidi e "composti minori" per la loro azione antiossidante, antinfiammatoria, ed anti-neoplastica, fanno dell'olio extra vergine d'oliva il miglior nutraceutico naturale e e qualche suo composto sembra aprire notevoli prospettive anche in ambito antineoplastico (37,49,54, 58-60).

Bibliografia

1. Mazzini I.: Alimentazione e medicina nel mondo antico. Da: Storia dell'alimentazione. Edizioni Laterza 1997;191-200.
2. Mazzini I.: L'uso dell'olio d'oliva nella medicina del mondo antico. Med. Hist. J. 2000; 35:105-126.
3. Mazzini I.: La medicina dei Greci e dei Romani. Letteratura, lingua, scienza. Roma 1997; 13-117.
4. Montanari M. Sistemi alimentari e modelli di civiltà. In:Storia dell'alimentazione.Ed Laterza 1997;73-82.
5. Remesal R.: La economia oleícola bética: nuevas formas de analisis. Archivo Español de Arqueología 1977; 50:87-142.
6. Montanari M., Alimentazione e cultura nel Medioevo. Roma -Bari 1988.
7. Cortonesi A.: Fra autoconsumo e mercato: l'alimentazione rurale e urbana nel basso Medioevo. In: Storia dell'alimentazione. Ed. La Terza 1997; 335-45
8. Sorcinelli P.: Alimentazione e salute. Da: Storia dell'alimentazione. Edizioni Laterza 1997; 632-42.
9. Sarrell EM, Cohen HA, Kahan E.: Naturopathic treatment for ear pain in children. Pediatrics. 2003;111:574-9.
10. Olivi O, Forese S, Balli F, Venuta A, Bondavalli M. Terapia dietetica dell'enterite nei bambini (esperienza su 929 casi). Pediatr. Med. Chir. 1983;5:531-5.
11. Businco L. La dieta di Rezza e Cardi. Riv. Ital. Pediatr. 1996; 22:246.
12. Livelli di Assunzione Raccomandata di Nutrienti (LARN). Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU) 1996.
13. Carnovale E, Marletta L. Tabelle di composizione degli alimenti. Istituto Nazionale della Nutrizione Edra Editore 1997.
14. Agostoni C, Domellöf M. Infant Formulae: From ESPGAN Recommendations Towards ESPGHAN-coordinated Global Standards. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41:580-83.
15. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, et al. Global Standard for the Composition of Infant Formula: Recommendations of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41:584-99.
16. Caramia G, Frega N, Mozzon M, Ruffini E. L'alimentazione nel primo anno di vita: apporto lipidico corretto. Nota 1. Atti XV Congresso Internazionale Bambino: Progetto Salute - Ancona-Portonovo. 1998; 59-65.

17. Caramia G, Cocchi M, Frega N. Recenti progressi in nutrizione. *Progress In Nutrition* 2000; 2: 25-40
18. Caramia G, Ruffini E. l'acido docosae-saenoico (DHA): aspetti fisiopatologici e prospettive terapeutiche. *Atti XXII Congresso Internazionale Bambino Progetto Salute - Ancona-Portonovo*. 2005; 2-13.
19. Caramia G, Ruffini E, Frega N, Cocchi M.: I Lipidi nel latte materno. *Nutrition To Day* 1999;6: 16-19.
20. Caramia G, Frega N, Ruffini E, Cocchi M.: Dieta e Salute: importanza e affinità dei lipidi del latte materno e dell'olio d'oliva extra vergine. *Il Pediatra* 1999; 21:15-21.
21. Caramia G, Frega N, Ruffini E, Malavolta M. : Come i Nutrienti Condizionano il Benessere. *Atti XIX° Congresso Internazionale Bambino: Progetto Salute - Ancona-Portonovo*. 2002; pp. 48-70.
22. Garaulet M, Pérez-Llamas F, Pérez-Ayala M, Martínez P, et al , Site-specific differences in the fatty acid composition of abdominal adipose tissue in an obese population from a Mediterranean area: relation with dietary fatty acids, plasma lipid profile, serum insulin, and central obesity. *Am J Clin Nutr* 2001;74:585-91.
23. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1986;124:903-15.
24. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-9.
25. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599-608.
26. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:1440-6.
27. Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece. *Arch Intern Med* 2005;165:929-35.
28. Gardner CD, Kraemer HC. Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1917-27.
29. Hu FB. The Mediterranean diet and mortality — olive oil and beyond. *N Engl J Med* 2003;348: 2595-6.
30. Hargrove RL, Etherton TD, Pearson TA, Harrison EH, et al. Low fat and high monounsaturated fat diets decrease human low density lipoprotein oxidative susceptibility in vitro. *J Nutr* 2001; 131: 1758-63.
31. Christon RA. Mechanisms of action of dietary fatty acids in regulating the activation of vascular endothelial cells during atherogenesis. *Nutr Rev* 2003;61:272-9.
32. Massaro M, Carluccio MA, De Caterina R. Direct vascular antiatherogenic effects of oleic acid: a clue to the cardioprotective effects of the Mediterranean diet. *Cardiologia* 1999;44:507-13.
33. Carluccio MA, Massaro M, Bonfrate C, Siculella L, et al. Oleic acid inhibits endothelial activation: direct vascular antiatherogenic mechanism of a nutritional component in the Mediterranean diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:220-8.
34. Massaro M, Carluccio MA, Bonfrate C, Siculella L, et al. The double bond in unsaturated fatty acids is the necessary and sufficient requirement for the inhibition of expression of endothelial leukocyte adhesion molecules through interference with nuclear factor-kappaB activation. *Lipids* 1999;34 Supp: S213-4.
35. Toborek M, Lee YW, Garrido R, Kaiser S, et al. Unsaturated fatty acids selectively induce an inflammatory environment in human endothelial cells. *Am J Clin Nutr* 2002;75:119-25.
36. Massaro M, Carluccio MA, Paolicchi A, Bosetti F. Mechanisms for reduction of endothelial activation by oleate: inhibition of nuclear factor-kappaB through antioxidant effects. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002;67:175-81.
37. Duvall WL. Endothelial dysfunction and antioxidants. *Mt Sinai J Med* 2005;72:71-80.
38. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, et al. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *Am J Clin Nutr* 2004;80: 1012-1018.
39. Truswell AS, Choudhury N. Monounsaturated oils do not all have the same effect on plasma cholesterol. *Eur J Clin Nutr* 1998;52: 312-5.
40. Ruiz-Gutierrez V, Perona JS, Pacheco YM, Muriana FJ, et al. Incorporation of dietary triacylglycerols from olive oil and high-oleic sunflower oil into VLDL triacylglycerols of hypertensive patients. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:687-93.
41. Abia R, Pacheco YM, Perona JS, Montero E, et al. The metabolic availability of dietary triacylglycerols from two high oleic oils during the postprandial period does not depend on the amount of oleic acid ingested by healthy men. *J Nutr* 2001;131:59-65.
42. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209-14.
43. Serhan CN. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docotrienes and neuroprotectins. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 115-21.
44. Perona JS, Cabello-Moruno R, Valentina Ruiz-Gutierrez V. The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function. *J Nutr Biochem*. 2006 ;17:429-45.
45. Quilez J, Garcia-Lorda P, Salas-Salvado J. Potential uses and benefits of phyto-sterols in diet: present situation and future directions. *Clin Nutr* 2003;22:343-51.
46. Moreno JJ. Effect of olive oil minor components on oxidative stress and arachidonic acid mobilization and metabolism by macrophages RAW 264.7. *Free Radic Biol Med* 2003;35:1073-81.
47. Azzi A, Gysin R, Kempna` P, Ricciarelli R, et al. Regulation of gene and protein expression by vitamin E. *Free Radic Res* 2002;36:30-6.
48. Leu YL, Kuo SM, Hwang TL, Chiu ST. The inhibition of superoxide anion generation by neutrophils from *Viscum articulatum*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2004;52:858-60.
49. Hamdi HK, Castellon R. Oleuropein, a non-toxic olive iridoid, is an anti-tumor agent and cytoskeleton disruptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005;334:769-78.
50. Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA, Massaro M, et al. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phyto-

-
- chemicals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:622-9.
51. Visioli F, Caruso D, Grande S, Bosisio R, et al. Virgin Olive Oil Study (VOLOS): vasoprotective potential of extra virgin olive oil in mildly dyslipidemic patients. *Eur J Nutr* 2005; 44:121-7.
52. Panizzi S, Oriente ML. Structure of the bitter glucoside Oleuropein, *Gazz. Chim. Ital.* 1960; 90: 1449-85.
53. Tuck KL, Hayball PJ. Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects. *J Nutr Biochem* 2002;13:636-44.
54. Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, Lin J, et al. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature*. 2005;437:45-6.
55. Bogani P, Galli C, Villa M, Visioli F. Postprandial anti-inflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil. *Atherosclerosis*. 2006
56. Faine LA, Rodrigues HG, Galhardi CM, Ebaid GM, et al. Effects of olive oil and its minor constituents on serum lipids, oxidative stress, and energy metabolism in cardiac muscle. *Can J Physiol Pharmacol*. 2006;84:239-45.
57. Salvini S, Sera F, Caruso D, Giovannelli L, et al. Daily consumption of a high-phenol extra-virgin olive oil reduces oxidative DNA damage in postmenopausal women. *Br J Nutr*. 2006; 95:742-51.
58. Perona JS, Cabello-Moruno R, Ruiz-Gutierrez V. The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function. *J Nutr Biochem*. 2006;17:429-45.
59. Barker D. Fetal and infant origin of adult disease. The Medical Research Council Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton. D.J.P.,B.M.J. London, 1992.
60. Lucas A. Early diet and later outcome in premature babies. *Atti X Congresso Internazionale Bambino: Progetto Salute - Ancona-Portonovo*. 1993; 44-51.
61. Lucas A.: Long-term programming effects of early nutrition: implications for the preterm infant. *J Perinatol*. 2005;25 Suppl 2:S2-6.
62. Owen RW, Haubner R, Wurtele G, Hull E, et al. Olives and olive oil in cancer prevention. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13:319-26.
63. Turner R, Etienne N, Alonso MG, de Pascual-Teresa S, et al. Antioxidant and anti-atherogenic activities of olive oil phenolics. *Int J Vitam Nutr Res*. 2005;75:61-70.
64. Covas MI, de la Torre K, Farre-Albaladejo M, Kaikkonen J, et al. Postprandial LDL phenolic content and LDL oxidation are modulated by olive oil phenolic compounds in humans. *Free Radic Biol Med*. 2006;40:608-16.
65. Perez-Jimenez F, Alvarez de Cienfuegos G, Badimon L, Barja G, et al. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *Eur J Clin Invest*. 2005;35:421-4.
66. Roche HM, Gibney MJ. Effect of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on fasting and postprandial triacylglycerol metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000;71:232S- 7S.
67. Hennig B, Toborek M. Nutrition and endothelial cell function: implications in atherosclerosis. *Nutr Res* 2001;21:279 -93.