



PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Strategie "evidence based" per il controllo della febbre

Raccomandazioni sulla terapia sostitutiva
dell'allergia al latte

Olio d'oliva e medicina preventiva

Linee guida italiane sulla gestione delle
faringotonsilliti in età pediatrica

Olio d'oliva e medicina preventiva dalla leggenda alle evidenze scientifiche

Giuseppe Caramia

Primario Emerito di Neonatologia e Pediatria

Azienda Ospedaliera Specializzata Materno Infantile "G. Salesi"
Ancona



Se si riuscisse a dare a ciascuno la giusta dose di nutrimento ed esercizio fisico, avremmo trovato la strada per la salute.

Ippocrate (460-377 a.C.)

Cenni storici

Per una tradizione lontana, che si perde nella notte dei tempi, l'olio d'oliva extra vergine è stato sempre considerato una sostanza a metà tra l'alimento e il medicinale e, molto verosimilmente, fin dall'inizio è stato usato anche a scopo terapeutico (1). La storia dell'olivo sembra aver avuto inizio nell'Età del Rame nel VI millennio a.C. quando l'uomo, alla caccia e alla pesca, associò una qualche attività agricola e, da un cespuglio spinoso con frutti piccoli, nocciolo grande e poca polpa, l'olivo selvatico, ricavò un liquido denso, untuoso, benefico, gradevole, migliorando poi, nel corso dei secoli, le piante e il loro frutto. Così le olive e in particolare l'olio d'oliva oltre che per scopo alimentare, è stato usato da stregoni, sacerdoti, sciamani, fattucchieri e dai primi medici per ripulire e favorire la guarigione delle ferite, per ridurre dolori, per massaggi muscolari ed articolari nei guerrieri e nei lottatori con lo scopo di recuperare la funzione. Quello che Omero (IX-VIII a.C.) chiamava "oro liquido" è stato ritenuto indispensabile anche per la cura delle ustioni, delle dermatiti, per preservare la cute dai raggi solari, per i sofferenti di stomaco, fegato, intestino. Nei Giochi Olimpici, iniziati nel 776 a.C., ai vincitori delle varie gare veniva consegnato come premio, e in onore della dea Atena, un ramoscello di olivo, in segno di fratellanza e di pace, e delle anfore, le anfore Panatenaiche ripiene di olio di prima qualità, il primo olio "certificato", per curare il loro corpo e la loro prestanza fisica e per nutrirsi. L'importanza dell'olio nell'antichità emerge anche dal fatto che Solone, uno dei sette grandi saggi, emanò nel VI sec. a.C. la prima legge per la tutela dell'albero dell'olivo per cui chi tagliava un albero d'olivo veniva condannato a morte e Tucidide nel V secolo a.C. sosteneva che «i

popoli del Mediterraneo erano usciti dalla barbarie quando avevano imparato a coltivare l'olivo e la vite». Anche Ippocrate (460-377 a.C.), padre della medicina occidentale ha tenuto in notevole considerazione l'olio d'oliva e successivamente Cicerone (106-43 a.C.) ricordava gli aspetti salutistici del "pinguis liquor olivae", Virgilio (70-19 a. C.) l'olio prodotto dai "dolci olivi" verosimilmente del "mite lago di Garda" e Plinio il Vecchio (24-79 d.C.) annoverava nella sua *Historia Naturalis*, ben 48 medicinali a base di olio d'oliva (2,3).

Sotto l'impero di Settimio Severo (146-211 d.C.) si diffuse l'abitudine di distribuire gratuitamente dell'olio alle masse popolari urbane, abitudine che si protrasse fino al IV-V secolo tanto che sotto Costantino (IV sec. d.C.) nella capitale esistevano 250 forni per il pane e ben 2300 distributori di olio. Le numerosissime anfore che contenevano l'olio, molte delle quali venivano importate dalla Spagna, quando si rompevano venivano portate ad una "discarica", la discarica dei cocci (dal latino *testa testae*) formando un immenso cumulo che nel corso dei secoli è diventato enorme e oggi è il Monte Testaccio. Nel medio evo il "monachus infirmorum" delle abbazie, medico e speziale, usava preparati a base di olio per curare scottature e gonfiore, dolori e ferite, infezioni ginecologiche e di vario genere: molte di queste indicazioni terapeutiche sono state codificate nel X-XII secolo negli scritti della Scuola Medica Salernitana, prima scuola medica dell'occidente. Le cose non sono cambiate durante il Rinascimento quando in tutte le farmacie non mancava mai il vaso dell'Oleum in quanto all'olio venivano riconosciute proprietà nella cura delle cardiopatie, della febbre, come ipotensivo, antidiabetico, emolliente, diuretico (4,5).

Fino a tutto l'ottocento l'olio d'oliva è stato usato anche per curare otiti, dermatiti, eczemi, come blando purgante e, fino a pochi anni fa, prima della disponibilità della vitamina D, gli anziani agricoltori lo impiegavano ancora per massaggiare i bambini rachitici, per cospargere le gengive colpite da piorea, per le nevriti, per le distorsioni, per estrarre le spine da sotto la pelle, per curare il mal di pancia, per ammorbidire i duroni dei piedi e, con erbe revulsive, per prevenire la caduta dei capelli (2,3,6).

Oggi si ricorre ancora a certi accorgimenti di un tempo, nei quali l'olio d'oliva extra vergine (VOO) costituisce un elemento fondamentale (7).

Dalla leggenda alla medicina basata sulle evidenze

L'enorme progresso tecnico scientifico nei vari ambiti della scienza e la progressiva evoluzione della medicina verso quella che viene chiamata la Medicina Basata sulle Evidenze, ha spinto numerosi studiosi a porre in atto una serie di ricerche per verificare se gli effetti terapeutici dell'olio d'oliva, sostenuti e tramandati nel corso dei millenni fino ai nostri giorni, sono veramente attendibili o meno. In tale ambito, con una rassegna sintetica, abbiamo voluto valutare se e quanto siano dimostrate le affermazioni che il VOO possa essere in qualche modo efficace nel concorrere a prevenire e/o ridurre e/o a curare ipercolesterolemia, profilo delle lipoproteine sieriche e aterosclerosi, ipertensione arteriosa, profilo trombofilo e malattie cardiovascolari, ossidazione e stress ossidativo, obesità e diabete tipo 2, processi infiammatori e neoplasie.

Ipercolesterolemia, profilo delle lipoproteine e aterosclerosi

Nel 1908, Ignatowski ha, per la prima volta, determinato in conigli la comparsa, con la dieta, di lesioni aterosclerotiche e qualche anno dopo si è evidenziato che queste erano dovute alla dieta ricca di colesterolo e grassi saturi. Negli anni 50 è stato evidenziato che grassi saturi e colesterolo della dieta aumentano la colesterolemia nell'uomo con aumento della aterosclerosi e del rischio cardiovascolare (8). Questo ha portato all'ipotesi dell'importanza della dieta ed in particolare dei grassi saturi nella ipercolesterolemia e nelle malattie cardiovascolari (9,10).

Note ricerche epidemiologiche negli anni 50-60, in particolare di A. Keys, che potremmo definire l'inventore della Dieta Mediterranea (DM), hanno prospettato l'azione benefica del VOO, successivamente confermata da numerosi altri studiosi in ambito sperimentale, in vitro e in vivo, nell'animale e nell'uomo, anche su casistiche molto vaste (11-22).

Infatti fin dall'inizio è emerso che la DM, nella quale l'apporto lipidico è alquanto elevato (costituendo oltre il 25-30% delle calorie totali, ed è rappresentato quasi esclusivamente dal VOO ricco di acido oleico, acido grasso monoinsaturo (MUFA) e di numerosi composti minori con importanti e significative azioni nutraceutiche, riduceva sia alcuni fattori di rischio, ipercolesterolemia, aterosclerosi e ipertensione, sia la mortalità per malattie cardiovascolari ed anche la mortalità totale del 56%, il rischio di neoplasie del 61% (16-18,23).

Il Seven Country study (Italia, Grecia, Ex Jugoslavia, Olanda, Finlandia, USA e Giappone in soggetti d'età compresa tra i 40 e 59 anni) ha evidenziato che, con la DM, la prevalenza della malattia aterosclerotica cardiovascolare variava dal 2 al 10% nel sud Europa, dove il consumo annuale per persona di VOO è maggiore (Turchia: 1 kg; Italia, Grecia e Spagna 10-12 kg) e tra il 10 e il 18% nel nord Europa e negli USA (consumo in USA 0,45 kg/anno). La mortalità nei primi 15 anni è risultata più bassa tra i consumatori di VOO (che contiene pochi acidi grassi saturi e un alto rapporto acidi grassi monoinsaturi/acidi grassi saturi) e cioè Italia, Grecia e Jugoslavia. Successivamente il Lyon Diet Heart Study ha rilevato un minor numero di reinfarti e di morti del 50-70% nei soggetti che, dopo aver subito un primo infarto, oltre alle normali terapie avevano seguito una DM arricchita di acido alfa linolenico. Tale riscontro evidente dopo 27 mesi, è stato confermato dopo 46 mesi. (23-25)

Altre conferme sono venute successivamente da numerosi studi che hanno evidenziato una ridotta frequenza di patologia (ipercolesterolemia, ipertensione, aterosclerosi, diabete e obesità) in chi segue la dieta mediterranea nella quale il VOO svolge un ruolo molto importante. Oggi è noto che l'ingestione di grassi saturi, soprattutto se in quantità elevata, determina una iperlipemia post-prandiale e quindi una ipercolesterolemia, con aumento totale dei trigliceridi, in particolare di quelli di origine intestinale rispetto a quelli epatici. Il perdurare nel tempo di tale situazione lipemica contribuisce a sviluppare l'aterosclerosi attraverso l'attivazione di geni implicati nei fenomeni infiammatori (20,26).

Del tutto recentemente, una review ha evidenziato che una adeguata osservanza della DM riduce del 9% la mortalità per malattie cardiovascolari, del 6% quella per tumori, del 9% la mortalità totale, del 13% l'incidenza del morbo di Parkinson e di Alzheimer (21).

In colture cellulari, l'aggiunta di acido oleico con alcuni fenoli (oleuropeina, idrossitirosole ecc.), cioè il VOO, riduce l'RNA messaggero delle molecole di adesione delle cellule vascolari (VCAM-1), prevenendo l'azione del più importante fattore di attivazione endoteliale di flogosi, il fattore nucleare kappa B (NFkB) (27).

Questo non avviene invece con l'olio di girasole arricchito in acido oleico (28).



Tutto questo fa ritenere che altri fattori nella composizione del VOO, come i composti minori, quali fenoli, squalene, fitosteroli, adeguati livelli di acido linoleico/acido linolenico o la posizione degli acidi grassi nelle molecole dei trigliceridi o la ridotta produzione di apolipoproteina B-48, possano essere co-responsabili di questi effetti metabolici (29-33).

Per quanto riguarda il profilo delle lipoproteine, è inoltre noto che il colesterolo LDL si riduce, senza ridurre quello HDL, quando il VOO sostituisce un uguale apporto calorico di grassi saturi, e che si riducono i trigliceridi mentre aumentano le HDL se viene a sostituire un apporto calorico troppo elevato di carboidrati (33,34).

Alcuni risultati ora riportati si possono in verità in parte ottenere con qualunque tipo di olio che contenga quantità elevate di acido oleico, ottenuto in seguito ad interventi genetici sulle piante, ma è stato dimostrato che, nell'uomo, risultati di gran lunga migliori sono dovuti all'azione concomitante di acido oleico e di composti minori del VOO. Fra questi ultimi, importanti sono alcuni fenoli che danno risultati tanto maggiori quanto maggiore è il loro contenuto. È stato così evidenziato che esistono più percorsi metabolici responsabili di tali risultati che, a loro volta, si sommano determinando un migliore effetto terapeutico (29, 33, 35). Anche l'ossidazione delle LDL, fenomeno di estrema importanza, viene ridotta in rapporto al contenuto di fenoli del VOO (36).

Il livello di LDL ossidate viene oggi considerato un marker del danno ossidativo e di una aterosclerosi subclinica, indice predittivo di malattia cardiovascolare acuta. Questo perché l'ossidazione dei lipidi e delle apolipoproteine presenti nelle LDL determina dei cambiamenti nella loro conformazione per cui più facilmente possono entrare nei monociti-macrofagi della parete arteriosa e favorire il processo aterosclerotico, processo che viene ostacolato dagli antiossidanti dei cibi in misura migliore rispetto ai vari antiossidanti di derivazione industriale (tabella 1) (37, 38).

Un elevato livello di LDL ossidate si associa anche ad una maggior frequenza di sindrome metabolica (39).

Iperensione arteriosa

È noto da tempo l'effetto benefico del VOO sulla pressione arteriosa ed è stato evidenziato che l'effetto benefico della DM, nei soggetti ipertesi, sembrerebbe essere maggiore di quello ottenuto con una dieta ricca in acidi grassi polinsaturi. Tale fenomeno sulla pressione diastolica e sistolica è stato osservato sia negli ipertesi, nei quali è stato possibile ridurre anche le cure mediche, sia nei normotesi mentre non si è verificato nei soggetti nella cui dieta era inserito l'olio di girasole (effetti benefici nel 48% dei soggetti che assumevano VOO e nel 4% di quelli che assumevano olio di girasole) che com'è noto, in seguito alla raffinazione, come avviene per tutti gli oli e i grassi, è completamente privo di polifenoli e varie sostanze antiossidanti (40-44).

Un recente studio randomizzato in doppio cieco cross-over condotto su soggetti giovani e sani, ai quali è stato somministrato del VOO e del vino in moderate quantità (50 g di VOO più 250 ml di vino rosso), ha evidenziato che l'associazione, per il contenuto in antiossidanti di entrambi i nutrienti, potenzia l'effetto di riduzione sulla pressione diastolica e sistolica e sulla funzionalità emodinamica e vascolare. Inoltre dall'analisi dell'onda sfigmica, prendendo come parametro di riferimento l'indice di aumento, è emerso che l'assunzione di VOO e di vino rosso determinano, dopo il pasto, un miglioramento della elasticità (stiffness) della parete arteriosa. Il fenomeno sarebbe dovuto, secondo alcuni, alla contemporanea azione di alcuni composti minori del VOO, in particolare alcuni fenoli (dato che l'olio d'oliva raffinato e l'olio di girasole arricchito in acido oleico non determinano tale effetto), e del resveratrolo del vino, per l'azione antiossidante e di produzione di ossido nitrico di tale composto (41-43,45).

Secondo altri l'azione antiossidante, di alcuni fenoli del VOO, bloccando la produzione del leucotriene B4 (LTB4) a livello della 5-lipossigenasi e riducendo la produzione di radicali liberi dell'ossigeno, concorrerebbe a prevenire il danno dell'endotelio vascolare che sarebbe alla base dell'ipertensione (46).

Tabella 1. Benefici apportati da una dieta ricca in olio extra vergine d'oliva e dei suoi antiossidanti, sui fattori di rischio di patologia cardiovascolare, secondo i criteri della medicina basata sulle evidenze

Livelli di Evidenza I	Livelli di Evidenza II
Riduce i livelli di colesterolo LDL quando sostituisce diete ricche di acidi grassi saturi	Migliora la vasodilatazione endotelio-dipendente
Riduce i trigliceridi e aumenta i livelli di colesterolo HDL quando sostituisce diete ricche di carboidrati	Migliora l'infiammazione indotta dal consumo di diete ricche di grassi saturi
Aumenta la resistenza all'ossidazione delle LDL e riduce l'ossidazione delle LDL in vivo	Riduce l'attivazione di cellule mononucleari
Riduce la pressione arteriosa e il bisogno di antiipertensivi	Riduce l'iperlipidemia
Migliora il metabolismo glucidico nel diabete	Induce un ambiente plasmatico meno pro-trombotico

Da: Pérez-Jiménez F. 07 (modificata)

A conferma di ciò, è stata evidenziata una riduzione dei marker infiammatori, il trombossano B2 (TXB2) e il LTB4, con aumento del potere antiossidante sierico solo nei soggetti alimentati con VOO e non con l'olio d'oliva raffinato o con l'olio di mais (47).

Alcuni infine ritengono che anche l'acido idrossioleico, derivato dall'acido oleico, contribuisca a svolgere una azione regolatrice della pressione con un meccanismo inotropo sui miociti (48).

Del tutto recentemente è stata confermata l'importanza della DM nel suo complesso nel prevenire la patologia cardiovascolare, ma, facendo ricorso a degli score che oltre agli elementi dietetici considera un insieme di altre variabili (The Hellenic SCORE), è anche possibile predire i soggetti che sono maggiormente a rischio di andare incontro a ipercolesterolemia, ipertensione, patologia cardiovascolare, obesità e diabete e intervenire con opportune misure dietetiche (49,50).

Profilo trombofilo

L'endotelio ha un ruolo determinante nell'attività trombotica e coagulativa in quanto sintetizza parecchie molecole in risposta a differenti stimoli. La sua disfunzione inizia il processo infiammatorio riducendo l'ossido nitrico (NO) e rilasciando citochine e chemochine pro-infiammatorie: prece- de quindi lo sviluppo dell'aterosclerosi (51).

L'ossido nitrico (NO), principale composto endoteliale prodotto per azione della NO sintetasi (eNOS), inibisce l'aggregazione piastrinica, modifica l'espressione delle molecole di adesione (ICAM-1 e VCAM- 1) ed ha azione rilassante e, con l'eparan solfato e la prostaciclina, svolge un ruolo vasodilatatorio, mentre il trombossano A2, la prostaglandina H2 e l'endotelina 1 hanno un'attività vasocostrittrice (51,52).

Il possibile ruolo del VOO è risultato sempre più evidente negli ultimi anni in quanto l'acido oleico riduce i meccanismi che portano alla formazione del trombo riducendo l'adesione dei monociti, aumentando la fibrinolisi ecc. I fenoli dal canto loro, sia nell'animale da esperimento che nell'uomo, oltre a proteggere dall'azione dannosa dei radicali liberi e dei loro effetti tossici e a ridurre il TXB2, inibiscono l'aggregazione piastrinica e le alterate interazioni piastrine/pareti vascolari, riducono il fibrinogeno, l'attivazione del fattore VII e riducono il principale inibitore dell'emostasi il PAI-1 (plasminogen activator inhibitor type 1), aumentando così la fibrinolisi (53- 58).

Il ruolo antitrombotico, oltre che antiossidante ed antiinfiammatorio dei composti fenolici del VOO, è stato dimostrato ed è ben noto dato che dopo un pasto grasso a base di VOO si ha la riduzione del TXB2 e del LTB4 (56).



I fenoli idrossitiroso e tirosolo del VOO hanno anche un'azione chemio preventiva e migliorano la funzione endoteliale riducendo l'espressione delle cellule di adesione e aumentando l'NO. La somministrazione di idrossitiroso a volontari adulti riduce la produzione di TXB2, effetto che risulta evidente anche nei soggetti iperlipemici e nei diabetici nei quali è stata osservata una riduzione nel siero del TXB2 del 46% con un'azione preventiva sui fenomeni trombotici e microtrombotici (53,59).

È inoltre noto da anni che i cardiopatici, che possono presentare una attivazione cronica dei meccanismi trombotici, ponendo così il paziente in una situazione pro trombotica, traggono vantaggio dall'uso del VOO. (33)

Tali riscontri sono stati confermati da numerose indagini e review confermando la ridotta sensibilità alla aggregazione delle piastrine e la diminuzione del fattore von Willebrand elementi tutti che riducono in maniera sensibile la patologia cardiovascolare (57,58,60).

Ossidazione e stress ossidativo

Secondo la teoria dei radicali liberi, l'invecchiamento è dovuto sia al normale metabolismo dell'organismo sia a stress ossidativi secondari a patologie, traumi, sostanze tossiche ecc. che determinano la produzione di materiali di scarto all'interno delle cellule, i così detti radicali liberi. Questi sono le specie reattive dell'ossigeno (ROS), in particolare l'anione superossido (O_2^-), il radicale idrossilico OH, il perossido d'idrogeno (H_2O_2) ecc. cioè sostanze ossidanti con azione altamente aggressiva contro le principali macro e micro molecole dell'organismo quali lipidi, glucidi, protidi, mitocondri e DNA. Quando vengono attaccati i lipidi che formano le membrane cellulari, causano l'ossidazione e quindi l'alte-

razione della fluidità della membrana con invecchiamento delle cellule, quando interessano enzimi, mitocondri, proteine diventano responsabili di dismetabolismi, dell'infiammazione nei vari distretti dell'organismo (vasi, cuore, reni, articolazioni ecc.), quando interessano il DNA (acido desossiribonucleico) di alterazioni delle informazioni genetiche con possibile insorgenza di tumori. Il precoce invecchiamento delle cellule e l'insorgere di varie patologie gravi, quali malattie aterosclerotiche, diabete, sclerosi multipla, artrite reumatoide, enfisema polmonare, cataratta, Alzheimer, morbo di Parkinson, demenza vascolare senile, tumori del seno, della prostata, del colon e della cute sono pertanto la conseguenza del continuo logorio determinato dal danno ossidativo cellulare (18,51,52,61-63).

Tali danni possono essere prevenuti, almeno in parte, da adeguati sistemi di difesa dell'organismo e dall'apporto di antiossidanti con l'allattamento al seno e quindi con la dieta (in particolare frutta, verdura e VOO) che concorrono ad inattivare i radicali liberi donando loro idrogeno. (18,29-31,51,52,61-64) Fin dall'inizio dei primi studi sulla DM, i benefici effetti sono stati attribuiti all'elevato contenuto in acido oleico, all'adeguato apporto di acido linoleico (18:2, n-6) e di acido linolenico (18:3, n-3), che si trovano in un rapporto ottimale, e al limitato apporto di grassi saturi (17,65,66).

L'apporto elevato con il VOO di acido oleico, da alcuni considerato un acido grasso essenziale, almeno in determinate circostanze in quanto l'organismo lo sintetizza molto lentamente, e quello non eccessivo di acido linoleico si sono rivelati determinanti nel mantenere l'integrità cellulare e ridurre il rischio legato all'invecchiamento (67). Infatti l'acido oleico è un MUFA per cui, per il basso livello di insaturazione, pre-

senta un modesto potenziale di ossidazione, mentre la sia pur minima presenza di acido linolenico concorre all'effetto benefico per la sua azione antiinfiammatoria e vasodilatatrice (62, 68).

A conferma di ciò, le lipoproteine ricche di MUFA in chi assume con la dieta il VOO, sono meno suscettibili alla ossidazione rispetto a quelle ricche di PUFA (51).

Il VOO contiene inoltre importanti composti minori ad azione antiossidante, quali carotenoidi, polifenoli, squalene, tocoferoli ecc. (tabella 2). Fra i carotenoidi importanti sono il beta-carotene, che a livello della mucosa intestinale viene trasformato in vitamina A, e la luteina: svolgono un'azione antiossidante neutralizzando l'ossigeno singoletto. Fra i fenoli, che unitamente allo squalene sono gli antiossidanti naturali presenti in maggior quantità nel VOO, importanti sono tirosolo, idrossitirosolo e i derivati oleuropeina e oleocantal, i flavonoidi apigenina, luteolina e quercitina, ecc. I composti fenolici, inoltre, per la loro capacità di ridurre l'espressione delle molecole di adesione cellulare a livello endoteliale e le LDL ossidate, ritardano i processi di aterosclerosi (18,27,30,31,53,62,69).

Fra i tocoferoli, indicati come vitamina E, l'alfa-tocoferolo è quello a più alto potenziale biologico e il più presente nel VOO. Sono considerati i più importanti agenti antiossidanti naturali delle frazioni lipidiche, poiché prevengono la perossidazione lipidica neutralizzando i radicali liberi specialmente a livello delle membrane cellulari e delle lipoproteine plasmatiche per cui concorrono a prevenire l'aterosclerosi (52,69).

Importanti sono anche i triterpeni, quali l'acido eritrodiole e oleanolico, per la loro azione antiossidante e antiinfiammatoria (52).

Tabella 2. Composti ad attività antiossidante presenti nell'olio di oliva

Classe chimica	Sottoclasse	Composto
Carotenoidi	Caroteni (Idrocarburi) Xantofille	Beta carotene Luteina, neoxantina, violaxantina, luteoxantina, anteraxantina, mutatoxantina, beta-cryptoxantina
Clorofille	Clorofille e derivati	Feofitina alfa, feofitina beta, clorofilla alfa, clorofilla beta, pirofeofitina alfa
Idrocarburi	Triterpeni Squalene	Squalene
Composti fenolici	Acidi fenolici	Acido 4-idrossibenzoico, acido protocatecuico, acido gallico, acido vanillico, acido siringico, acido 4-idrossifenilacetico, acido omovanillico, acido o-cumarico, acido p-cumarico, acido ferulico, acido sinapico
	Tirosolo, idrossitirosolo e derivati	Tirosolo, idrossitirosolo, oleuropeina, oleuropeina aglicone, dialdeide di oleuropeina aglicone, forma decarbossimetilica dell'oleuropeina aglicone, ligstroside aglicone
	Lignani	(+)-Pinoresinolo, (+)-1-acetossipinoresinolo
	Flavonoidi	Apigenina, luteina, quercitina
	Composti non fenolici strettamente correlati	Acido elenolico, acido cinnamico
Tocoferoli		Tocoferoli alfa, beta, gamma e delta

In sintesi, il VOO assunto con la dieta apporta nutrienti e antiossidanti utili a combattere e ridurre i radicali liberi, a prevenire i danni alle membrane cellulari, ai mitocondri e al DNA e quindi l'aterosclerosi, l'invecchiamento e la possibile insorgenza di neoplasie (70,71).

Considerazioni conclusive

Il VOO proveniente dalla sola "spremitura" delle olive rappresenta uno dei più antichi alimenti. Noto da millenni, nel corso dei secoli è stato utilizzato come alimento, come unguento per gli atleti, come fonte di illuminazione, per i riti sacri ma anche come presidio preventivo/terapeutico per molte condizioni patologiche. Negli ultimi trent'anni per le notevoli acquisizioni scientifiche sugli aspetti nutrizionali, viene considerato elemento cardine della cosiddetta "dieta

mediterranea" in quanto ricco di importanti principi nutrizionali indispensabili, quali gli acidi grassi monoinsaturi e gli acidi grassi essenziali oltre a particolari componenti minori di estrema importanza per il mantenimento della salute, quali gli antiossidanti. L'evoluzione di tali conoscenze sull'olio d'oliva permettono sempre più di chiarire la sua funzione nutraceutica, cioè di sostanza grassa importante come nutrimento ma con azioni terapeutiche sulle lipoproteine sieriche, sulla pressione arteriosa, sul profilo trombotico e sullo stress ossidativo da parte di fitosteroli, di alcuni acidi grassi, dei polifenoli e altri antiossidanti. Vi sono pertanto fondati motivi salutistici per sostenere la produzione e il consumo dell'olio di oliva extra vergine in quanto è il miglior regalo che possiamo offrire al nostro organismo per godere di una buona salute e renderci, con gli alimenti, la vita gustosa e piacevole.

Bibliografia

- Sorcinelli P. Alimentazione e salute. In: Storia dell'alimentazione. Ed Laterza 1997;632-42
- Mazzini I. L'uso dell'olio d'oliva nella medicina del mondo antico. *Med Hist J* 2000;35:105-26
- Mazzini I. Alimentazione e medicina nel mondo antico. In: Storia dell'alimentazione. Ed Laterza 1997;191-200
- Montanari M. Alimentazione e cultura nel Medioevo. Roma-Bari:Ed Laterza 1988
- Lawn B. The Salernitan Questions. Oxford:Clarendon Press 1963.
- Mazzini I. La medicina dei Greci e dei Romani. Letteratura, lingua, scienza. Roma 1997; 13-117
- Sarrell EM, Cohen HA, Kahan E. Naturopathic treatment for ear pain in children. *Pediatrics* 2003;111: 574-9.
- Kritchevsky D. Dietary protein, cholesterol and atherosclerosis: a review of the early history. *J Nutr* 1995; 125(3 Suppl):589S-93S
- Keys A, Parlin RW. Serum-cholesterol response to changes in dietary lipids. *Am J Clin Nutr* 1966;19:175-81
- Fidanza F, Puddu V, Imbimbo AB et al. Coronary heart disease in seven countries. VII. Five-year experience in rural Italy. *Circulation* 1970;41(4 Suppl):63-75
- Keys A, Menotti A, Aravanis C et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984; 13:141-54
- Keys A, Aravanis C, Blackburn H et al. Serum cholesterol and cancer mortality in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 870-83
- Keys A, Menotti A, Karvonen MJ et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 903-15
- Menotti A, Keys A, Aravanis C et al. Seven Countries Study. First 20-year mortality data in 12 cohorts of six countries. *Ann Med* 1989; 21:175-9
- Renaud S, de Lorgeril M, Delaye J. Cretan Mediterranean diet for prevention of coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:1360S-67S
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C et al. Adherence to a mediterranean diet and survival in a greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599-608
- Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece. *Arch Intern Med*. 2005;165(8):929-35
- Perez-Jimenez F, Alvarez de Cienfuegos G, Badimon L et al. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *Eur J Clin Invest* 2005;35:421-4
- Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. *Public Health Nutr* 2006; 9(1A):105-10
- Panagiotakos DB, Polystipiotti A, Papairakleous N et al. Long-term adoption of a Mediterranean diet is associated with a better health status in elderly people; a cross-sectional survey in Cyprus. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16(2):331-7
- Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1344
- Sánchez-Taínta A, Estruch R, Bulló M, et PREDIMED group. Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3,204 high-risk patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:589-93
- Kafatos A, Diacatou A, Voukiklaris G. Heart disease risk-factor status and dietary changes in the Cretan population over the past 30 years: the Seven Countries Study. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1882-6
- de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N et al. Mediterranean alpha-linolenic acid rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-9
- de Lorgeril M, Salen P, Martin JL et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85
- Kreeft AJ, Moen CJ, Porter G et al. Genomic analysis of the response of mouse models to high-fat feeding shows a major role of nuclear receptors in the simultaneous regulation of lipid and inflammatory genes. *Atherosclerosis* 2005; 182: 249-57
- Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA et al. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 622-9
- Abia R, Pacheco YM, Perona JS 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
- Carretani L, Bendini A, Lercker G et al. I composti a struttura fenolica, componenti minoritari esclusivi dell'olio extravergine di oliva e il loro ruolo salutistico. *Atti XXI Congresso Nazionale SIPPS – Siena 2009; 102-3*
- Caramia G, Carretani L, Bendini A et al. Lo squalene: la molecola più abbondante nella componente minoritaria dell'olio extravergine di oliva. Effetti e ruolo salutistico. *Atti XXI Congresso Nazionale SIPPS – Siena 2009; 96-7*
- Amarowicz R. Squalene: A natural antioxidant? *Eur J Lipid Sci Technol* 2009; 111:411-2
- Caramia G, Gori A, Carretani L. Colesterolo e fitosteroli. Ruolo dell'olio extravergine d'oliva. *Atti XXI Congresso Nazionale SIPPS – Siena 2009; 100-2*

33. Pérez-Jiménez F, Ruano J, Perez-Martinez P et al. The influence of olive oil on human health: not a question of fat alone. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1199-208
34. Mensink RP, Zock PL, Kester AD et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-55.
35. Pallottini V, Martini C, Pascolini A et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase deregulation and age-related hypercholesterolemia: a new role for ROS. *Mech Ageing Dev* 2005; 126: 845-51
36. Fitó M, de la Torre R, Farré-Albaladejo M et al. Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenolic compounds in humans: a review. *Ann Ist Super Sanità* 2007;43(4):375-81
37. Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007;167:1195-203
38. Fitó M, de la Torre R, Covas MI. Olive oil and oxidative stress. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1215-24
39. Holvoet P. Relations between metabolic syndrome, oxidative stress and inflammation and cardiovascular disease. *Verh K Acad Geneesk Belg* 2008;70(3):193-219.
40. Ruiz-Gutiérrez V, Muriana FJ, Guerrero A et al. Plasma lipids, erythrocyte membrane lipids and blood pressure of hypertensive women after ingestion of dietary oleic acid from two different sources. *J Hypertens*. 1996;14:1483-90
41. Ferrara LA, Raimondi AS, d'Episcopo L et al. Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med* 2000;160:837-42
42. Esposito K, Marfella R, Ciotola M 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
43. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P 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;80:1012-8
44. Visioli F, Poli A, Richard D et al. Modulation of Inflammation by nutritional Interventions. *Current Atherosclerosis Reports* 2008;10:451-3
45. Papamichael CM, Karatzi KN, Papaioannou TG et al. Acute combined effects of olive oil and wine on pressure wave reflections: another beneficial influence of the Mediterranean diet antioxidants? *J Hypertens* 2008;26(2):223-9
46. Alonso A, Ruiz-Gutierrez V, Martínez-González MA. Monounsaturated fatty acids, olive oil and blood pressure: epidemiological, clinical and experimental evidence. *Public Health Nutr.* 2006;9:251-7
47. Bogani P, Galli C, Villa M et al. Postprandial antiinflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil. *Atherosclerosis* 2007;190:181-6
48. Borchert GH, Giggey M, Kolar F et al. 2-Hydroxyoleic acid affects cardiomyocyte [Ca²⁺]_i transient and contractility in a region-dependent manner. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294(4): H1948-55
49. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F et al. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med* 2007;44(4):335-40
50. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Inclusion of Dietary Evaluation in Cardiovascular Disease Risk Prediction Models. Increases Accuracy and Reduces Bias of the Estimations. *Risk Anal* 2009;29:176-86
51. 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
52. Bendini A, Cerretani L, Carrasco-Pancorbo A et al. Phenolic molecules in virgin olive oils: a survey of their sensory properties, health effects, antioxidant activity and analytical methods. An overview of the last decade. *Molecules* 2007;12:1679-719
53. Visioli F, Caruso D, Grande S 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
54. Brzosko S, De Curtis A, Murzilli S, et al. Effect of extra virgin olive oil on experimental thrombosis and primary haemostasis in rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002;12:337-42
55. Vulin AI, Stanley FM. Oxidative stress activates the plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) promoter through an AP-1 response element and cooperates with insulin for additive effects on PAI-1 transcription. *J Biol Chem* 2004;279:25172-8
56. Bogani P, Visioli F. Antioxidants in the Mediterranean diets: An update. *World Rev Nutr Diet* 2007; 97:162-9
57. Lopez-Miranda J, Delgado-Lista J, Perez-Martinez P et al. Olive oil and the haemostatic system. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1249-59
58. Delgado-Lista J, Lopez-Miranda J, Cortés B et al. Chronic dietary fat intake modifies the postprandial response of hemostatic markers to a single fatty test meal. *Am J Clin Nutr* 2008;87:317-22
59. Léger CL, Carbonneau MA, Michel F et al. A thromboxane effect of a hydroxytyrosol-rich olive oil wastewater extract in patients with uncomplicated type I diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:727-30
60. Pérez-Jiménez F, Lista JD, Pérez-Martínez P et al. Olive oil and haemostasis: a review on its healthy effects. *Public Health Nutr* 2006;9:1083-8
61. Owen RW, Mier W, Giacosa A et al. Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoiridoids, lignans and squalene. *Food Chem Toxicol* 2000;38:647-59
62. Quiles JL, Ochoa JJ, Ramirez-Tortosa C et al. Dietary fat type (virgin olive vs. sunflower oils) affects age-related changes in DNA double-strand-breaks, antioxidant capacity and blood lipids in rats. *Exp Gerontol* 2004;39:1189-98
63. Panza F, Solfrizzi V, Colacicco AM et al. Mediterranean diet and cognitive decline. *Public Health Nutr* 2004; 7: 959-63
64. Caramia G. Gli acidi grassi essenziali omega-3. Influenza sull'organismo e nuove prospettive terapeutiche. 3° Edizione Giornate Nazionali di Nutrizione Pratica Milano - Atti 2009; 100-15
65. Caramia G. Omega-3: dall'olio di fegato di merluzzo alla nutrigenomica. *Minerva Pediatr* 2008;60:443-55
66. Caramia G. Gli acidi grassi essenziali omega-6 e omega-3: dalla loro scoperta al loro impiego in terapia. *Minerva Pediatr* 2008;60(2):219-33
67. Sicheri G. *Industrie Agrarie e Agroalimentari*. 4° edizione. Milano: Ed. Hoepli 2002; 544-552
68. Solfrizzi V, Panza F, Torres F et al. High monounsaturated fatty acids intake protects against age-related cognitive decline. *Neurology* 1999;52:1524-30
69. Cicerale S, Conlan XA, Sinclair AJ et al. Chemistry and health of olive oil phenolics. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009; 49(3): 218-36
70. Menendez JA, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C et al. Extra-virgin olive oil polyphenols inhibit HER2 (erbB-2)-induced malignant transformation in human breast epithelial cells: Relationship between the chemical structures of extravirgin olive oil secoiridoids and lignans and their inhibitory activities on the tyrosine kinase activity of HER2. *Int J Oncol* 2009;34:43-51
71. Reyes-Zurita FJ, Rufino-Palomares EE, Lupiáñez JA et al. Maslinic acid, a natural triterpene from *Olea europaea* L., induces apoptosis in HT29 human colon-cancer cells via the mitochondrial apoptotic pathway *Cancer Lett* 2009; 273: 44-54