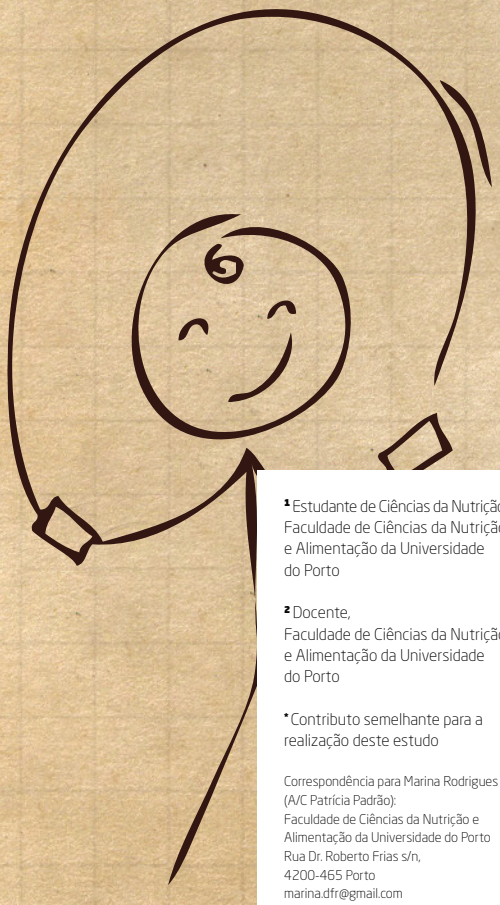
CIENTIFICIDADES
ARTIGOS DE REVISÃO
NUTRÍCIAS



Azeite e Saúde

Olive Oil and Health

MARINA RODRIGUES[1*], MARTA ROCHA[1*], ANA FERREIRA[1*], PATRÍCIA PADRÃO[2]

RESUMO

Na bacia do Mediterrâneo, o azeite, juntamente com os hortofrutícolas e o pescado, é um componente-chave da alimentação desta região, sendo considerado importante na preservação da saúde da população. Os dados epidemiológicos sugerem que a Alimentação Mediterrânica pode ter efeitos protectores contra várias doenças, sendo argumentado que são os polifenóis, o esqualeno e o ácido oleico, que conferem ao azeite as suas propriedades de promoção da saúde. O consumo de azeite virgem tem sido associado a uma diminuição da probabilidade de ocorrência de cancro, doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes.

PALAVRAS-CHAVE: Azeite, Alimentação Mediterrânica, Saúde

ABSTRACT

In Mediterranean countries, olive oil, along with fruit, vegetables and fish, is a key component of diet in this region, being considered important for the preservation of health of the population. Epidemiological data suggest that the Mediterranean diet can have protective effects against various diseases, being argued that are the polyphenols, the squalene and oleic acid, that give to olive oil its health-promoting properties. The consumption of virgin olive oil has been associated with a decrease of likelihood of cancer, cardiovascular disease, obesity and diabetes.

KEYWORDS: Olive oil, Mediterranean Diet, Health

INTRODUÇÃO

Aceita-se que o cultivo da oliveira, *Olea europaea*, ter-se-á iniciado provavelmente cerca de 4000 anos antes de Cristo (a. C.) e durante o século VII a. C. o azeite começou a ser investigado por filósofos, médicos e historiadores (1). Era alegadamente utilizado para tratar situações específicas, tais como cólicas, perda de cabelo, paralisia, dor reumática, dor ciática e hipertensão (2).

A Alimentação Mediterrânica (AM) tradicional baseia-se no consumo de alimentos de origem vegetal, inclusão de pequenas quantidades de alimentos de origem animal (sob a forma de pescado e produtos lácteos), consumo moderado (3) de bebidas alcoólicas (essencialmente vinho tinto, ingerido às refeições) e consumo diário de cerca de 25-50mL (4) de azeite virgem (1, 2, 4-8).

No século XX, Keys e colaboradores publicaram um conjunto de trabalhos decorrentes do "*Seven Countries Study*", tendo evidenciado uma possível associação entre a AM e uma menor incidência de doenças crónicas (9-11). A evidência científica é crescente no que respeita à associação entre a adopção da AM (12) como padrão de alimentação e a diminuição do risco de doenças cardiovasculares (DCV), obesidade, diabetes tipo 2, cancro, artrite reumatóide, bem como o aumento da esperança média de vida, embora com grau de evidência diferente (5, 13-22). Estes possíveis benefícios têm sido parcialmente atribuídos ao consumo de azeite virgem pelas populações do Mediterrâneo como principal fonte de gordura alimentar, que além de fornecer uma quantidade considerável de ácido oleico, proporciona a ingestão de compostos bioactivos (13, 23).

Composição do Azeite

É importante referir que a composição nutricional do azeite não é fixa: depende da variedade da azeitona usada, do ano de produção, da região de onde provém e do tipo de extracção (24).

No fabrico do azeite, as azeitonas são primeiramente esmagadas para criar um bagaço que, depois de ser homogeneizado, é pressionado para produzir óleo. O primeiro óleo extraído é o azeite virgem de alta qualidade – obtido usando apenas métodos físicos, o que permite a preservação de muitos dos seus componentes (2, 25).

A qualidade do azeite vai ser determinada pela região onde é produzido, a variedade, a idade, o estado sanitário e o grau de maturação das azeitonas, o processo de extracção e o modo de conservação. Para verificar a qualidade de um azeite recorre-se a dois tipos de análises: organolépticas e químicas (como é o caso da acidez, expressa em ácido oleico) (26).

O azeite é constituído na sua quase totalidade por lípidos (≈99%), sendo que a maior fracção (78,6%) corresponde a ácidos gordos monoinsaturados (AGM) – nomeadamente o ácido oleico, um dos maiores componentes bioactivos do azeite - e possui numerosos componentes com capacidade antioxidante (vitamina E, carotenos, compostos fenólicos, entre outros) (27).

Inicialmente, os efeitos benéficos do consumo de azeite eram atribuídos exclusivamente aos AGM, contudo a evidência aponta também para a importância dos componentes minoritários (fosfolípidos, ceras, hidrocarbonetos, pigmentos, compostos fenólicos, entre outros) que correspondem a cerca de 0,5-1%, apresentando propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, vasodilatadoras, entre outras (13, 28). Entre estes destacam-se os esteróis (vulgarmente chamados de fitoesteróis), o esqualeno (o hidrocarboneto mais importante), os tocoferóis e os compostos fenólicos (24). Já foram identificados cerca de 36 compostos fenólicos no azeite (29). As classes mais importantes são: ácidos fenólicos, álcoois fenólicos (tal como o hidroxitirosol e o tirosol), flavonóides, lignanas e secoiridóides (onde encontramos a oleuropeína, por exemplo) (2, 29). Dentro dos compostos fenólicos, os que mais revelam propriedades bioactivas são o hidroxitirosol, o tirosol, a oleuropeína e o oleocantal (2, 29, 30).

[1] Estudante de Ciências da Nutrição, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

[2] Docente, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

* Contributo semelhante para a realização deste estudo

Correspondência para Marina Rodrigues (A/C Patrícia Padrão):
Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto
Rua Dr. Roberto Frias s/n,
4200-465 Porto
marina.dfr@gmail.com

Recebido a 13 de Agosto de 2012
Aceite a 13 de Dezembro de 2012

Azeite e Efeitos Fisiológicos

Actividade Antioxidante

Os principais componentes que contribuem para os vários benefícios atribuídos ao azeite (ácido oleico, compostos fenólicos e esqualeno), inibem o stress oxidativo (25). Ao contrário dos ácidos gordos polinsaturados, o ácido oleico é monoinsaturado sendo, por isso, muito menos susceptível à oxidação, explicando-se assim a sua acção antioxidante, alta estabilidade e o seu importante contributo para a longa vida de prateleira do azeite (31).

Entre os compostos fenólicos do azeite, o hidroxitirosol e a oleuropeína são considerados potentes agentes antioxidantes visto que são capazes de eliminar radicais livres e oxidantes e de inibir a oxidação das LDL (25, 32-35). É sabido que o excesso de radicais livres leva a danos oxidativos, aumentando o risco de desenvolver numerosas doenças crónicas como aterosclerose, cancro, enfarte do miocárdio, entre outras (36). Os componentes fenólicos do azeite virgem são então capazes de desempenhar uma acção benéfica sobre a oxidação lipídica e sobre os danos oxidativos no ADN e, portanto, sobre o stress oxidativo em geral, diminuindo o risco de desenvolvimento das patologias atrás mencionadas (23).

De facto, a oxidação das LDL é considerada o maior factor de risco no desenvolvimento de aterosclerose e DCV, já que induz o desenvolvimento de placas ateromatosas nas paredes arteriais. Outros estudos têm corroborado os efeitos benéficos dos compostos fenólicos, tendo em conta outros marcadores do stress oxidativo, como por exemplo os F2-isopropanos que baixaram significativamente com a ingestão de uma refeição com azeite enriquecido com compostos fenólicos (44). Diversos estudos relatam as propriedades antioxidantes do azeite virgem, rico em compostos fenólicos (com concentrações semelhantes às ingeridas na AM) (29) como a modulação benéfica do balanço entre o glutatião reduzido (GSH) e o glutatião oxidado (GSSG) (37, 38) e o aumento da peroxidase do glutatião eritrocitária (GSH-Px). Assim, sugere-se que a diminuição de GSH (antioxidante celular importante) e de GSH-Px aliado ao aumento de GSSG, precede a oxidação lipídica e a aterogénese *in vivo* (45).

Actividade Anti-inflamatória

É reconhecido que a fisiopatologia de várias doenças como o cancro, DCV, artrites e doenças neurodegenerativas se associa com a inflamação crónica (46-49). A evidência científica actual sugere que os compostos fenólicos encontrados no azeite virgem possuem uma capacidade anti-inflamatória considerável, sendo por isso capazes de reduzir o risco de desenvolvimento de doenças crónicas inflamatórias (50-52).

A actividade anti-inflamatória atribuída ao oleocantal é variada: parece assemelhar-se ao mecanismo anti-inflamatório do fármaco ibuprofeno (53); parece provocar uma possível diminuição de mediadores inflamatórios como a síntase do óxido nítrico induzível (iNOS), que participa na patogénese das doenças degenerativas das articulações (54); e parece diminuir marcadores inflamatórios presentes na doença de Alzheimer (55, 56). Mais recentemente, Camargo e colaboradores, mostraram que a ingestão de azeite enriquecido com compostos fenólicos parece diminuir a expressão de várias proteínas inflamatórias (factor de transcrição NF-kB, COX-2, entre outras) (57).

Actividade Antimicrobiana

Alguns compostos fenólicos do azeite parecem encerrar propriedades antimicrobianas que se pensam traduzir na inibição do crescimento de microrganismos, cooperando no tratamento terapêutico de algumas doenças infecciosas (58), embora a maioria da evidência científica existente provenha de estudos realizados *in vitro*.

Azeite e Patologias

Cancro

De uma forma geral, a literatura científica mais recente sobre a associação entre AM e ocorrência de cancro, atribui propriedades preventivas ao rácio equilibrado de ácido gordos n-6 e n-3 e à elevada quantidade de fibra, antioxidantes e polifenóis presentes nos hortofrutícolas, no azeite e no vinho (7). Relativamente ao azeite, e conforme discutido em vários trabalhos, parece existir uma relação inversa entre o seu consumo e diversos tipos de cancro (63-68), embora os mecanismos subjacentes não estejam completamente esclarecidos (59, 69). Entre os componentes que podem explicar estes possíveis efeitos benéficos do azeite está o ácido oleico (oxida-se, em média, quarenta vezes menos que o ácido linoleico), a baixa proporção n-6/n-3, a vitamina E, os compostos fenólicos (como o hidroxitirosol e a oleuropeína) e o esqualeno (importante no cancro de pele) (10, 13, 70-72), que parecem actuar como agentes quimioprotetores (2, 33, 73-80). Investigações em humanos sugeriram que a ingestão de azeite enriquecido com compostos fenólicos diminui a lesão oxidativa no ADN até 30% (81, 82). Para além destes potenciais benefícios, existem trabalhos que sugerem existir uma interacção benéfica entre o azeite e fármacos anti tumorais: o paclitaxel (83), a cerulenina e a genisteína no cancro da mama, o cisplatino na metástase pulmonar (84) e a vincristina no carcinoma do colo do útero (85). Por outro lado, o azeite parece levar a uma menor formação de aminas aromáticas heterocíclicas, quando se fritam ou assam alimentos que contém proteínas (86).

Owen e colaboradores sugeriram ainda que os polifenóis do azeite são capazes de eliminar os radicais livres produzidos na matriz fecal, o que poderá contribuir para explicar os possíveis efeitos quimioprotetores do azeite sobre o cólon (25). Acresce o facto de o azeite parecer capaz de diminuir a expressão de COX-1 e BCL-2, duas proteínas presentes na carcinogénese colorectal (87).

No que respeita ao cancro da mama, estudos caso-controlo com mulheres de vários países do Mediterrâneo têm descrito uma relação inversa entre o consumo de azeite e a ocorrência deste tipo de cancro (88, 89). Solanas e colaboradores sugeriram ainda que o azeite virgem exerce efeitos moduladores no cancro da mama através de uma combinação de diferentes vias de sinalização Ras, resultando num cenário de apoptose celular (90). Apesar dos potenciais efeitos protectores do azeite contra o cancro da mama, estes não se parecem reflectir numa menor mortalidade por esta patologia (91).

Artrite Reumatóide

Na origem do processo inflamatório característico da artrite reumatóide estão, entre outros, as espécies reactivas de oxigénio (ROS) (92). Parece que o azeite, dado o seu efeito antioxidante (capacidade de redução das ROS), é capaz de reduzir a inflamação. Por outro lado, há autores que defendem que o ácido oleico pode substituir os ácidos gordos polinsaturados n-6 no que respeita ao metabolismo celular, o que contribui para diminuir a produção do leucotrieno A4, eicosanóide pró-inflamatório. Assim, reduzindo a competição entre n-6 e n-3 (via ácido oleico), aumentaria a incorporação e utilização de n-3 (aumentando a produção de eicosanóides anti-inflamatórios como o leucotrieno A5). Além disto, é de notar que o ácido oleico tem capacidade para se converter em ácido eicosatrienóico (ETA) e este no leucotrieno A3 (LTA3). Este último é descrito como um potente inibidor da síntese do leucotrieno B4, pró-inflamatório. Estas observações poderão contribuir para a compreensão da sinergia entre os óleos de peixe (n-3) e o azeite na melhoria dos sintomas da artrite reumatóide (93).

Síndrome Metabólica

A investigação desenvolvida no âmbito da Síndrome Metabólica (SM) tem apontado para uma menor prevalência desta síndrome em populações que adoptam a AM, existindo evidência científica que sustenta esta relação, quando se analisa separadamente cada uma das componentes da SM (94, 95).

Diabetes: Os estudos têm revelado uma menor frequência de diabetes conforme aumenta a adesão à AM (96), tanto em pessoas saudáveis (97) como em pessoas que sofreram enfarte do miocárdio (12). Neste sentido, tem-se colocado a questão sobre qual será a melhor fonte energética (Hidratos de carbono (HC) ou AGM) para substituir os ácidos gordos saturados (AGS) e, da comparação destes dois padrões alimentares numa meta-análise, observou-se um controlo glicémico e perfil lipídico equivalentes ou melhores no caso da alimentação rica em AGM (98). Estes efeitos podem ser devidos à possível capacidade do azeite virgem para proteger contra a resistência à insulina, o que torna o seu consumo interessante para diabéticos (99). Parece também haver uma maior secreção de glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) (97) tanto em pessoas saudáveis como com diabetes tipo 2, que se pode dever, para além dos seus efeitos hormonais, à sua capacidade de inibir o esvaziamento gástrico. Atribuiu-se ainda à alimentação rica em AGM um efeito favorável sobre a secreção de insulina pelas células β do pâncreas (100). A sua palatabilidade pode também facilitar o cumprimento das recomendações pelos doentes (101).

Obesidade: Estudos recentes relataram que a adesão à AM se associou a uma menor proporção de gordura abdominal e, consequentemente a um menor perímetro da cintura. Contudo, os autores sugerem cautela na interpretação dos resultados devido à heterogeneidade dos mesmos entre os países participantes (102, 103). Em relação ao Índice de Massa Corporal (IMC), a relação com a AM não tem sido conclusiva (102, 104), embora haja resultados que apontem para a inexistência de relação entre o consumo de azeite e o aumento do IMC (105). Foi inclusivamente observada uma associação inversa entre o consumo de azeite e a ocorrência de obesidade em crianças do sul a Europa, onde a estimativa da prevalência de obesidade é mais elevada (107). Esta hipotética protecção, poderá dever-se em parte ao conteúdo do azeite em lignanas (108) e genericamente à capacidade da AM de alterar biomar-

cadores (adiponectina, leptina e proteína C-reactiva) aparentemente relacionados com a perda de peso (109). Outro dos possíveis mecanismos explicativos descritos relaciona-se com a oleoletanolamina (OEA), um mensageiro lipídico que inicia a resposta do receptor nuclear PPAR–α, aumentando a saciedade (102). Não obstante, sendo o azeite uma gordura e por isso uma importante fonte de energia, há uma certa resistência em incluí-lo no tratamento da obesidade (106), sendo fundamental ampliar a investigação, a fim de se obter evidência consistente sobre esta associação.

Risco Cardiovascular: Os estudos epidemiológicos sugerem que a AM tem capacidade para reduzir a frequência de doença coronária (110, 111), podendo o azeite ter um papel relevante neste efeito, nomeadamente no que respeita à protecção contra o enfarte do miocárdio (112). Foi observada uma associação inversa entre o consumo de azeite e o risco cardiovascular na coorte espanhola do estudo EPIC (113), tendo sido apontados como factores decisivos do azeite no risco cardiovascular tanto o conteúdo lipídico como os seus componentes minoritários (114-116).

Trombogénese: O azeite vem sendo referenciado como detentor de propriedades antiagregantes, efeito que aparece aumentado quando se duplica a quantidade de AGS substituídos por AGM (117). É sugerido que o consumo de azeite é acompanhado por uma diminuição do risco cardiovascular tanto pela diminuição de factores de coagulação como de agregação plaquetária (118).

Aterosclerose: Tem sido estudada a possível capacidade de redução do colesterol sanguíneo pelo esqualeno, embora os estudos não reportem resultados consistentes (119). Tem sido, por outro lado, sugerido que os polifenóis presentes no azeite, principalmente o hidroxitirosol, podem actuar sinergicamente para evitar a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (2, 72, 120) bem como diminuindo a sua síntese (121) ou a expressão de moléculas de adesão (72).

Hipertensão arterial: A adesão à AM tem sido associada a uma redução da incidência de hipertensão arterial (122, 123), bem como à capacidade de reduzir a dose de fármacos anti-hipertensivos (2). Embora o mecanismo pelo qual o azeite possa ser capaz de reduzir a pressão arterial seja desconhecido, várias teorias têm sido discutidas, tais como a capacidade do azeite actuar como um antagonista dos canais de cálcio (mimetização dos efeitos de fármacos bloqueadores dos canais de cálcio) (124); melhorar a função endotelial (através da redução da ROS) (123, 125, 126); diminuir o tónus vascular e alterar a composição de fosfolípidos da aorta (127). Uma redução da pressão sanguínea foi observada com a suplementação em azeite de 40 g/dia para homens e 30 g/dia para mulheres (127), quantidades semelhantes às consumidas diariamente nos países do Mediterrâneo (2, 128). Um aumento das HDL foi uma observação adicional que corrobora o efeito anti-hipertensivo do azeite virgem (106), bem como a melhoria dos perfis trombóticos pós-prandiais, tanto em indivíduos saudáveis como naqueles com hipercolesterolemia (129, 130).

Em suma, os benefícios que têm sido atribuídos ao azeite no que respeita ao risco cardiovascular são: a melhoria do perfil lipídico (diminuição dos triglicerídeos, colesterol total, LDL e aumento das HDL (106, 131, 132) e do metabolismo das lipoproteínas pós-prandiais (112)); melhoria da função endotelial (44, 133), do controlo da pressão arterial e do risco de hipertensão (134, 135); redução da susceptibilidade à oxidação pelas LDL e melhoria dos danos vasculares oxidativos (44, 106).

ANÁLISE CRÍTICA

O azeite parece contribuir para a baixa frequência de doenças crónicas nas populações que o consomem. Desta forma, apesar de existirem estudos epidemiológicos que sugerem que o consumo do azeite, inserido numa alimentação equilibrada e num estilo de vida saudável, traga benefícios para a saúde, é necessário desenvolver mais investigação populacional que possibilite obter evidência científica convincente sobre o efeito do consumo de azeite na saúde. Só assim será possível avaliar a pertinência de serem estabelecidas recomendações neste domínio.

CONCLUSÕES

A investigação científica tem atribuído aos polifenóis, ao esqualeno e ao ácido oleico, presentes no azeite as suas propriedades de promoção da saúde. O consumo de azeite virgem, sobretudo como parte integrante da Alimentação Mediterrânica, tem sido associado a uma diminuição da probabilidade de ocorrência de alguns cancros, doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Muniz, F.J.S., Aceite de oliva, clave de vida en la Cuenca Mediterránea. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia, 2007. 73(653-692)
2. Waterman, E. and B. Lockwood, Active components and clinical applications of olive oil. Alternative Medicine Review, 2007. 12(4): p. 331-42
3. Lichtenstein, A.H., et al., Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. Circulation, 2006. 114(1): p. 82-96
4. Trichopoulou, D.A., Final Implementation Report of the DAFNE V project
5. Sofi, F., et al., Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. BMJ, 2008. 337: p. a1344
6. Willett, W.C., et al., Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. American Journal of Clinical Nutrition, 1995. 61(6 Suppl): p. 1402S-1406S
7. Giacosa, A., et al., Cancer prevention in Europe: the Mediterranean diet as a protective choice. Eur J Cancer Prev, 2012. 24: p. 24
8. Trichopoulou, A., The DAFNE V project - Expansion of the DAFNE databank to new European Union Member States: Data Food Networking, based on household budget surveys, 2003, Dept. of Hygiene and Epidemiology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens
9. Keys, A., et al., The diet and 15-year death rate in the seven countries study. American Journal of Epidemiology, 1986. 124(6): p. 903-15
10. Owen, R.W., et al., Olives and olive oil in cancer prevention. European Journal of Cancer Prevention, 2004. 13(4): p. 319-26
11. Keys, A., Mediterranean diet and public health: personal reflections. Am J Clin Nutr, 1995. 61(6 Suppl): p. 1321S-1323S
12. A., K., Mediterranean diet and public health: Personal reflections. American Journal of Clinical Nutrition, 1995. 61
13. Lopez-Miranda, J., et al., Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaen and Cordoba (Spain) 2008. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2010. 20(4): p. 284-94
14. Fung, T.T., et al., Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. Circulation, 2009. 119(8): p. 1093-100
15. Trichopoulou, A., C. Bamia, and D. Trichopoulos, Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. BMJ, 2009. 338: p. b2337
16. Scarmeas, N., et al., Mediterranean diet and mild cognitive impairment. Archives of Neurology, 2009. 66(2): p. 216-25
17. Buckland, G., et al., Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. American Journal of Clinical Nutrition, 2010. 91(2): p. 381-90
18. Buckland, G., et al., Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. American Journal of Epidemiology, 2009. 170(12): p. 1518-29
19. Serra-Majem, L., B. Roman, and R. Estruch, Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. Nutrition Reviews, 2006. 64(2 Pt 2): p. S27-47
20. Sofi, F., et al., Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. American Journal of Clinical Nutrition, 2010. 92(5): p. 1189-96
21. (Chairman), J.M.O., Scientific seminar on olive oil and health. International Olive Council, 7-8 March, Madrid (Spain). 2005
22. Trichopoulou, A., et al., Mediterranean diet in relation to body mass index and waist-to-hip ratio: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. American Journal of Clinical Nutrition, 2005. 82(5): p. 935-40
23. Cicerale, S., et al., Chemistry and health of olive oil phenolics. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2009. 49(3): p. 218-36
24. L, D., et al., Virgin olive oil - Chemical implications on quality and health. Eur. J. Lipid Sci. Technol., 2008. 110: p. 602-607
25. Owen, R.W., et al., Olive-oil consumption and health: the possible role of antioxidants. Lancet Oncol, 2000. 1: p. 107-12
26. Casa do Azeite. Available from: http://www.casadoazeite.pt/
27. Instituto Nacional de Saúde, D.R.J., Tabela da Composição dos Alimentos Portugueses
28. Dell'Agli, M., et al., Minor components of olive oil modulate proatherogenic adhesion molecules involved in endothelial activation. Journal of Agricultural and Food Chemis ry, 2006. 54(9): p. 3259-64
29. Cicerale, S., L.J. Lucas, and R.S. Keast, Antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory phenolic activities in extra virgin olive oil. Current Opinion in Biotechnology, 2012. 23(2): p. 129-35
30. Notarnicola, M., et al., Effects of olive oil polyphenols on fatty acid synthase gene expression and activity in human colorectal cancer cells. Genes Nutr, 2011. 6(1): p. 63-9
31. Owen, R.W., et al., Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoiridoids, lignansand squalene. Food and Chemical Toxicology, 2000. 38(8): p. 647-59
32. Gill, C.I., et al., Potential anti-cancer effects of virgin olive oil phenols on colorectal carcinogenesis models in vitro. International Journal of Cancer, 2005. 117(1): p. 1-7
33. Owen, R.W., et al., The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. European Journal of Cancer, 2000. 36(10): p. 1235-47

34. Visioli, F., A. Poli, and C. Gall, Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. Medicinal Research Reviews, 2002. 22(1): p. 65-75
35. Goya, L., R. Mateos, and L. Bravo, Effect of the olive oil phenol hydroxytyrosol on human hepatoma HepG2 cells. Protection against oxidative stress induced by tert-butylhydroperoxide. European Journal of Nutrition, 2007. 46(2): p. 70-8
36. Uttara, B., et al., Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. Curr Neuropharmacol, 2009. 7(1): p. 65-74
37. Covas, M.I., et al., The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. Annals of Internal Medicine, 2006. 145(5): p. 333-41
38. Weinbrenner, T., et al., Olive oils high in phenolic compounds modulate oxidative/antioxidative status in men. Journal of Nutrition, 2004. 134(9): p. 2314-21
39. Covas, M.I., et al., Postprandial LDL phenolic content and LDL oxidation are modulated by olive oil phenolic compounds in humans. Free Radical Biology and Medicine, 2006. 40(4): p. 608-16
40. Gimeno, E., et al., Changes in the phenolic content of low density lipoprotein after olive oil consumption in men. A randomized crossover controlled trial. British Journal of Nutrition, 2007. 98(6): p. 1243-50
41. de la Torre-Carbot, K., et al., Presence of virgin olive oil phenolic metabolites in human low density lipoprotein fraction: determination by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. Analytica Chimica Acta, 2007. 583(2): p. 402-10
42. de la Torre-Carbot, K., et al., Elevated circulating LDL phenol levels in men who consumed virgin rather than refined olive oil are associated with less oxidation of plasma LDL. Journal of Nutrition, 2010. 140(3): p. 501-8
43. Marrugat, J., et al., Effects of differing phenolic content in dietary olive oils on lipids and LDL oxidation--a randomized controlled trial. European Journal of Nutrition, 2004. 43(3): p. 140-7
44. Ruano, J., et al., Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. Journal of the American College of Cardiology, 2005. 46(10): p. 1864-8
45. Biswas, S.K., et al., Depressed glutathione synthesis precedes oxidative stress and atherogenesis in Apo-E(-/-) mice. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2005. 338(3): p. 1368-73
46. McGeer PL, M.E., Schwab C, Inflammatory processes exacerbate degenerative neurological disorders2009
47. Karlson, E.W., et al., Biomarkers of inflammation and development of rheumatoid arthritis in women from two prospective cohort studies. Arthritis and Rheumatism, 2009. 60(3): p. 641-52
48. Mathieu, P., et al., Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. Hypertension, 2009. 53(4): p. 577-84
49. Solinas, G., et al., Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation. Journal of Leukocyte Biology, 2009. 86(5): p. 1065-73
50. Corona, G., J.P. Spencer, and M.A. Dessi, Extra virgin olive oil phenolics: absorption, metabolism, and biological activities in the GI tract. Toxicology and Industrial Health, 2009. 25(4-5): p. 285-93
51. Konstantinidou, V., et al., In vivo nutrigenomic effects of virgin olive oil polyphenols within the frame of the Mediterranean diet: a randomized controlled trial. FASEB Journal, 2010. 24(7): p. 2546-57
52. Khymenets, O., et al., Mononuclear cell transcriptome response after sustained virgin olive oil consumption in humans: an exploratory nutrigenomics study. OMICS, 2009. 13(1): p. 7-19
53. Beauchamp, G.K., et al., Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. Nature, 2005. 437(7055): p. 45-6
54. Iacono, A., et al., Effect of oleocanthal and its derivatives on inflammatory response induced by lipopolysaccharide in a murine chondrocyte cell line. Arthritis and Rheumatism, 2010. 62(6): p. 1675-82
55. Pitt, J., et al., Alzheimer's-associated Abeta oligomers show altered structure, immunoreactivity and synaptotoxicity with low doses of oleocanthal. Toxicology and Applied Pharmacology, 2009. 240(2): p. 189-97
56. Li, W., et al., Inhibition of tau fibrillization by oleocanthal via reaction with the amino groups of tau. Journal of Neurochemistry, 2009. 110(4): p. 1339-51
57. Camargo, A., et al., Gene expression changes in mononuclear cells in patients with metabolic syndrome after acute intake of phenol-rich virgin olive oil. BMC Genomics, 2010. 11: p. 253
58. Tripoli, E., et al., The phenolic compounds of olive oil: structure, biological activity and beneficial effects on human health. Nutr Res Rev, 2005. 18(1): p. 98-112
59. Fistonic, I., et al., Olive oil biophenols and women's health. Med Glas Ljek komore Zenicko doboj kantona, 2012. 9(1): p. 1-9
60. Medina, E., et al., Comparison of the concentrations of phenolic compounds in olive oils and other plant oils: correlation with antimicrobial activity. Journal of Agricultural and Food Chemis ry, 2006. 54(14): p. 4954-61
61. Romero, C., et al., In vitro activity of olive oil polyphenols against Helicobacter pylori. Journal of Agricultural and Food Chemis ry, 2007. 55(3): p. 680-6
62. Karaosmanoglu, H., et al., Antimicrobial and antioxidant activities of Turkish extra virgin olive oils. Journal of Agricultural and Food Chemis ry, 2010. 58(14): p. 8238-45
63. Braga, C., et al., Olive oil, other seasoning fats, and the risk of colorectal carcinoma. Cancer, 1998. 82(3): p. 448-53
64. Franceschi, S., et al., Food groups, oils and butter, and cancer of the oral cavity and pharynx. British Journal of Cancer, 1999. 80(3-4): p. 614-20
65. Hodge, A.M., et al., Foods, nutrients and prostate cancer. Cancer Causes and Control, 2004. 15(1): p. 11-20
66. La Vecchia, C., et al., Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy). Cancer Causes and Control, 1995. 6(6): p. 545-550
67. Martin-Moreno, J.M., et al., Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. International Journal of Cancer, 1994. 58(6): p. 774-80
68. Norrish, A.E., et al., Men who consume vegetable oils rich in monounsaturated fat: Their dietary patterns and risk of prostate cancer (New Zealand). Cancer Causes and Control, 2000. 11(7): p. 609-615
69. Vissers, M.N., P.L. Zock, and M.B. Katan, Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenols in humans: a review. European Journal of Clinical Nutrition, 2004. 58(6): p. 955-65
70. Newmark, H.L., Squalene, olive oil, and cancer risk: a review and hypothesis. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 1997. 6(12): p. 1101-3
71. Ichihashi, M., et al., Preventive effect of antioxidant on ultraviolet-induced skin cancer in mice. Journal of Dermatological Science, 2000. 23 Suppl 1: p. S45-50
72. Rafehi, H., K. Ververis, and T.C. Karagiannis, Mechanisms of action of phenolic compounds in olive. J Diet Suppl, 2012. 9(2): p. 96-109
73. Fini, L., et al., Chemopreventive properties of pinoresinol-rich olive oil involve a selective activation of the ATM-p53 cascade in colon cancer cell lines. Carcinogenesis, 2008. 29(1): p. 139-46
74. Obied, H.K., et al., Chemistry and bioactivity of olive biophenols in some antioxidant and antiproliferative in vitro bioassays. Chemical Research in Toxicology, 2009. 22(1): p. 227-234
75. Visioli, F., et al., The role of antioxidants in the Mediterranean diets: Focus on cancer. European Journal of Cancer Prevention, 2004. 13(4): p. 337-343
76. Quiles, J.L., et al., Olive oil phenolics: effects on DNA oxidation and redox enzyme mRNA in prostate cells. British Journal of Nutrition, 2002. 88(3): p. 225-34; discussion 223-4
77. Fabiani, R., et al., Cancer chemoprevention by hydroxytyrosol isolated from virgin olive oil through G1 cell cycle arrest and apoptosis. European Journal of Cancer Prevention, 2002. 11(4): p. 351-358
78. Hamdi, H.K. and R. Castellon, Oleuropein, a non-toxic olive iridoid, is an anti-tumor agent and cytoskeleton disruptor. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2005. 334(3): p. 769-78
79. Agli, M.D., et al., Olive oil phenols modulate the expression of metalloproteinase 9 in THP-1 cells by acting on nuclear factor-kB SIgnaling. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010. 58(4): p. 2246-2252
80. Cooke, M.S., et al., Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. FASEB Journal, 2003. 17(10): p. 1195-214
81. Machowetz, A., et al., Effect of olive oils on biomarkers of oxidative DNA stress in Northern and Southern Europeans. FASEB Journal, 2007. 21(1): p. 45-52
82. Salvini, S., et al., Daily consumption of a high-phenol extra-virgin olive oil reduces oxidative DNA damage in postmenopausal women. British Journal of Nutrition, 2006. 95(4): p. 742-51
83. Menendez, J.A., et al., Effects of gamma-linolenic acid and oleic acid on paclitaxel cytotoxicity in human breast cancer cells. European Journal of Cancer, 2001. 37(3): p. 402-13
84. Yam, D., A. Peled, and M. Shinitzky, Suppression of tumor growth and metastasis by dietary fish oil combined with vitamins E and C and cisplatin. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2001. 47(1): p. 34-40
85. Libro blanco de los omega-3. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y monoinsaturados tipo oleico y su papel en la salud. 2002; Available from: http://books.google.pt/books?id=e102JgF1yOUC&printsec=frontcover&hl=pt-PT&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
86. Bastida, S. and F.J. Sánchez-Muniz, Thermal oxidation of olive oil, sunflower oil and a mix of both oils during forty discontinuous domestic fryings of different foods. Food Science and Technology International, 2001. 7(1): p. 15-21
87. Corona, G., et al., Inhibition of p38/CREB phosphorylation and COX-2 expression by olive oil polyphenols underlies their anti-proliferative effects. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007. 362(3): p. 606-11
88. Masala, G., et al., Dietary and lifestyle determinants of mammographic breast density. A longitudinal study in a Mediterranean population. International Journal of Cancer, 2006. 118(7): p. 1782-9
89. Sieri, S., et al., Dietary patterns and risk of breast cancer in the ORDET cohort. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 2004. 13(4): p. 567-72
90. Solanas, M., et al., Dietary olive oil and corn oil differentially affect experimental breast cancer through distinct modulation of the p21Ras signaling and the proliferation-apoptosis balance. Carcinogenesis, 2010. 31(5): p. 871-9

91. Buckland, G., et al., Olive oil intake and mortality within the Spanish population (EPIC-Spain). Am J Clin Nutr, 2012. 96(1): p. 142-9
92. Darlington, L.G. and T.W. Stone, Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders. British Journal of Nutrition, 2001. 85(3): p. 251-69
93. Berbert, A.A., et al., Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. Nutrition, 2005. 21(2): p. 131-6
94. Panagiotakos, D.B., et al., Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. American Heart Journal, 2004. 147(1): p. 106-12
95. Tortosa, A., et al., Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. Diabetes Care, 2007. 30(11): p. 2957-9
96. Giugliano, D. and K. Esposito, Mediterranean diet and metabolic diseases. Current Opinion in Lipidology, 2008. 19(1): p. 63-8
97. Martinez-Gonzalez, M.A., et al., Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. BMJ, 2008. 336(7657): p. 1348-51
98. Garg, A., High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. American Journal of Clinical Nutrition, 1998. 67(3 Suppl): p. 577S-582S
99. Salas-Salvado, J., et al., Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. Archives of Internal Medicine, 2008. 168(22): p. 2449-58
100. Rojo-Martinez, G., et al., Dietary fatty acids and insulin secretion: a population-based study. European Journal of Clinical Nutrition, 2006. 60(10): p. 1195-200
101. Ros, E., Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. American Journal of Clinical Nutrition, 2003. 78(3 Suppl): p. 617S-625S
102. Romaguera, D., et al., Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower abdominal adiposity in European men and women. Journal of Nutrition, 2009. 139(9): p. 1728-37
103. Howard, B.V., et al., Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA, 2006. 295(6): p. 655-66
104. Schroder, H., et al., Adherence to the traditional mediterranean diet is inversely associated with body mass index and obesity in a spanish population. Journal of Nutrition, 2004. 134(12): p. 3355-61
105. Benitez-Arciniega, A.D., et al., Olive oil consumption, BMI, and risk of obesity in Spanish adults. Obes Facts, 2012. 5(1): p. 52-9
106. Estruch, R., et al., Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. Annals of Internal Medicine, 2006. 145(1): p. 1-11
107. J J Haro-Mora, E.G.a.-E., N Porras, Children whose diet contained olive oil had a lower likelihood of increasing their body mass index Z-score over 1 year. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies, 2011: p. 435-439
108. Penalvo, J.L., et al., Determinants of dietary lignan intake in a representative sample of young Spaniards: association with lower obesity prevalence among boys but not girls. European Journal of Clinical Nutrition, 2012. 66(7): p. 795-8
109. Shai, I., et al., Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. New England Journal of Medicine, 2008. 359(3): p. 229-41
110. de Lorgeril, M. and P. Salen, The Mediterranean diet in secondary prevention of coronary heart disease. Clinical and Investigative Medicine. Medecine Clinique et Experimentale, 2006. 29(3): p. 154-8
111. de Lorgeril, M. and P. Salen, The Mediterranean-style diet for the prevention of cardiovascular diseases. Public Health Nutr, 2006. 9(1A): p. 118-23
112. Diego L. García-González, R.A.-R., Ramón Aparicio, Virgin olive oil - Chemical implications on quality and health. Eur. J. Lipid Sci. Technol., 2008. 110: p. 602-607
113. Buckland G, T.N., Barricarte A, Ardanaz E, Moreno-Iribas C, Sánchez MJ, Molina-Montes E, Olive oil intake and CHD in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Spanish cohort. British Journal of Nutrition, 2012
114. Bogani, P., et al., Postprandial anti-inflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil. Atherosclerosis, 2007. 190(1): p. 181-6
115. Fito, M., et al., Anti-inflammatory effect of virgin olive oil in stable coronary disease patients: a randomized, crossover, controlled trial. European Journal of Clinical Nutrition, 2008. 62(4): p. 570-4
116. Psaltopoulou, T., et al., Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. American Journal of Clinical Nutrition, 2004. 80(4): p. 1012-8
117. Smith, R.D., et al., Long-term monounsaturated fatty acid diets reduce platelet aggregation in healthy young subjects. British Journal of Nutrition, 2003. 90(3): p. 597-606
118. Delgado-Lista, J., et al., Olive oil and haemostasis: platelet function, thrombogenesis and fibrinolysis. Current Pharmaceutical Design, 2011. 17(8): p. 778-85
119. Strandberg, T.E., R.S. Tilvis, and T.A. Miettinen, Metabolic variables of cholesterol during squalene feeding in humans: comparison with cholestyramine treatment. Journal of Lipid Research, 1990. 31(9): p. 1637-43
120. Salami, M., et al., Formation of F2-isoprostanes in oxidized low density lipoprotein: inhibitory effect of hydroxytyrosol. Pharmacological Research, 1995. 31(5): p. 275-9
121. Fistonic, I., et al., Olive oil biophenols and women's health. Med Glas Ljek komore Zenicko-doboj kantona, 2012. 9(1): p. 1-9
122. Carollo, C., R.L. Presti, and G. Caimi, Wine, diet, and arterial hypertension. Angiology, 2007. 58(1): p. 92-6
123. Perona, J.S., R. Cabello-Moruno, and V. Ruiz-Gutierrez, The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function. J Nutr Biochem, 2006. 17(7): p. 429-45
124. Gilani, A.H., et al., Blood pressure lowering effect of olive is mediated through calcium channel blockade. International Journal of Food Sciences and Nutrition, 2005. 56(8): p. 613-20
125. Alonso, A., V. Ruiz-Gutierrez, and M.A. Martinez-Gonzalez, Monounsaturated fatty acids, olive oil and blood pressure: epidemiological, clinical and experimental evidence. Public Health Nutr, 2006. 9(2): p. 251-7
126. Herrera, M.D., et al., Effects of dietary oleic-rich oils (virgin olive and high-oleic-acid sunflower) on vascular reactivity in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. British Journal of Nutrition, 2001. 86(3): p. 349-57
127. Ferrara, L.A., et al., Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. Archives of Internal Medicine, 2000. 160(6): p. 837-42
128. Teres, S., et al., Oleic acid content is responsible for the reduction in blood pressure induced by olive oil. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008. 105(37): p. 13811-6
129. Delgado-Lista, J., et al., Chronic dietary fat intake modifies the postprandial response of hemostatic markers to a single fatty test meal. American Journal of Clinical Nutrition, 2008. 87(2): p. 317-22
130. Lopez-Miranda, J., et al., Olive oil and the haemostatic system. Mol Nutr Food Res, 2007. 51(10): p. 1249-59
131. Ahuja, K.D., J.K. Pittaway, and M.J. Ball, Effects of olive oil and tomato lycopene combination on serum lycopene, lipid profile, and lipid oxidation. Nutrition, 2006. 22(3): p. 259-65
132. Vincent-Baudry, S., et al., The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. American Journal of Clinical Nutrition, 2005. 82(5): p. 964-71
133. Fuentes, F., et al., Chronic effects of a high-fat diet enriched with virgin olive oil and a low-fat diet enriched with alpha-linolenic acid on postprandial endothelial function in healthy men. British Journal of Nutrition, 2008. 100(1): p. 159-65
134. Bondia-Pons, I., et al., Moderate consumption of olive oil by healthy European men reduces systolic blood pressure in non-Mediterranean participants. Journal of Nutrition, 2007. 137(1): p. 84-7
135. Fito, M., et al., Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. Atherosclerosis, 2005. 181(1): p. 149-58
136. Pacheco, Y.M., et al., Extra-virgin vs. refined olive oil on postprandial hemostatic markers in healthy subjects. J Thromb Haemost, 2006. 4(6): p. 1421-2
137. Ruano, J., et al., Intake of phenol-rich virgin olive oil improves the postprandial prothrombotic profile in hypercholesterolemic patients. American Journal of Clinical Nutrition, 2007. 86(2): p. 341-6