

## MENOPAUSA E DIETA MEDITERRANEA

**Francesco Saverio Pansini, \* Domenico De Aloysio e Gioacchino Mollica**  
per il Gruppo Operativo Emilia Romagna per la Menopausa (GOERM)

Dipartimento di Scienze Biomediche e Terapie Avanzate – Sezione di Ginecologia ed Ostetricia  
Centro di Servizio e Ricerca per lo Studio della Menopausa e dell'Osteoporosi - Università degli Studi di Ferrara  
\* Clinica Ostetrica e Ginecologica e Fisiopatologia Ginecologica della Terza Età  
Università degli Studi di Bologna

### MENOPAUSA, PASSAGGIO CRITICO PER LA SALUTE DELLA DONNA

La menopausa rappresenta per la donna un momento critico sia per le modificazioni endocrino-metaboliche correlate al venir meno della funzione endocrino-riproduttiva che modificazioni che coinvolgono abitudini e stili di vita.

E' ben noto che la carenza estrogenica che si realizza con la menopausa comporta modifiche organiche a livello del sistema nervoso centrale, dell'apparato uro-genitale, del metabolismo scheletrico e cardiovascolare. Questi cambiamenti a volte possono estrinsecarsi sotto il profilo clinico in disturbi significativi o in vere e proprie patologie.

La menopausa, sotto questo aspetto, rappresenta un importante fattore di rischio per la salute della donna. Altri fattori oltre la menopausa possono sovrapporsi favorendo ulteriormente la comparsa degli stessi disturbi e patologie.

### MENOPAUSA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

L'aumento del rischio cardiovascolare rappresenta uno dei più importanti rischi cui la donna va incontro nel periodo postmenopausale. E' ben dimostrato come l'incidenza della malattia cardiovascolare nella donna a partire dalla menopausa aumenta in modo significativo fino a raggiungere e superare quella dell'uomo. Il meccanismo patogenetico di questo aumento del rischio cardiovascolare è essenzialmente legato alla carenza estrogenica in età postmenopausale. La carenza estrogenica è infatti causa:

- di una minore clearance del colesterolo aterogenico LDL con una tendenza all'aumento dei livelli ematici dopo la menopausa (anche in presenza di abitudini alimentari immodificate);
- di un minor trofismo della parete vasale per la diminuita sintesi del collagene e con un effetto favorente il processo arteriosclerotico;
- di un possibile aumento dei radicali liberi (e della quota aterogenica ossidata del colesterolo LDL per la diminuita

produzione degli estrogeni, ormoni noti per le loro capacità antiossidanti);

- di una possibile diminuzione della massa muscolare ("massa magra") a favore della massa grassa specie addominale, fattore di rischio cardiovascolare indipendente dal peso e dal BMI.

### IL RUOLO DELLA TERAPIA ORMONALE

I recenti dati pubblicati nel Luglio del 2002 dallo studio "Women Health Initiative" (WHI) (1) e del "Million Study" nell'Agosto del 2003 (2) hanno di fatto portato ad un ripensamento sul ruolo della terapia ormonale estroprogestinica a seguito dell'evidenza che i rischi legati alla terapia ormonale estroprogestinica (rischio mammario, cardiovascolare) possono essere superiori ai possibili benefici (diminuito rischio osteoporotico e di carcinoma del colon). Ambedue gli studi, comunque non prendono in considerazione nell'analisi vantaggi/svantaggi i possibili effetti benefici a livello neurovegetativo e urogenitale. Lo studio WHI, in particolare per quanto riguarda il rischio cardiovascolare, ha posto in evidenza che dopo 5 anni di trattamento combinato-continuo con estrogeni coniugati + medrossiprogesterone acetato esistono 7 casi in più (37 invece di 30) di malattia cardiaca e 8 casi in più (29 invece di 21) di ictus ogni 10.000 donne trattate. Diverse critiche sono state poste a questo studio, tra cui l'osservazione che l'estroprogestinico è stato prescritto alla popolazione in esame senza tenere conto delle condizioni di salute delle donne al momento della prescrizione ed in particolare modo dello stato di salute cardiovascolare, per cui risultavano essere state trattate donne obese (34%), con ipertensione (36%), che assumevano aspirina come misura preventiva per la trombosi (19%). Altri hanno fatto rilevare che questo dato non è di rilievo in quanto nel parallelo gruppo del "placebo" previsto nello studio la percentuale di tali condizioni morbose erano analoghe. Ma, non si tiene comunque in debito conto ad esempio che, se l'estrogeno su un apparato vascolare sano è in grado di esplicitare il suo effetto trofico e vasodilatante, lo stesso non avviene allorché la parete

# SALUTE DONNA

vasale è danneggiata da un processo aterosclerotico, potendo al contrario in queste condizioni lo stimolo vasodilatante dell'estrogeno favorire il distacco dalla parete arteriosa aterosclerotica di particelle organiche alla base di episodi di trombosi (coronarica o cerebrale). Da tutto ciò deriva una lezione fondamentale: a) la terapia ormonale è comunque sempre da considerare alla stregua di una qualsiasi terapia; b) la terapia ormonale è da prescrivere solo in presenza di disturbi significativi da carenza estrogenica dalla cui scomparsa l'individuo possa trarre reale beneficio (es. i disturbi vasomotori e urogenitali in grado severo); c) la terapia ormonale è da prescrivere comunque solo dopo che siano stati esclusi possibili rischi, come nel caso di donne affette da lesioni vascolari aterosclerotiche.

## UNA NUOVA PROSPETTIVA: I FARMACI SELETTIVI AD ATTIVITÀ ORMONALE

Di particolare interesse, è la sintesi da parte dell'industria farmaceutica di molecole che pur non essendo strutturalmente assimilabili agli ormoni steroidei nativi sono in grado di esplicare gli stessi effetti benefici (sul sistema nervoso, sullo scheletro, sull'apparato urogenitale) in modo modulato essendo cioè in grado nel contempo di contrastare possibili effetti proliferativi sulla mammella e sull'endometrio degli stessi estrogeni endogeni attraverso la modulazione di attività enzimatiche coinvolte nel metabolismo cellulare degli ormoni. Il tibolone è un esempio di questo tipo di molecole. Il tibolone in particolare è caratterizzato, oltre che da attività progestinica e da debole attività estrogenica, anche da una debole attività androgenica, di possibile beneficio in caso di presenza di disturbi dell'umore o di calo eccessivo postmenopausale della massa muscolare a vantaggio di quella grassa. Questo tipo di molecole, classificabili come SEEMs (Selective Estrogen Enzyme Modulators) o STEARs (Selective Tissue Estrogen Activity Regulators) aprono interessanti prospettive nel trattamento personalizzato dei disturbi e problematiche del climaterio per il miglior rapporto beneficio/rischio terapeutico (3-5). Trial clinici devono ancora confermare i dati sulla sicurezza a lungo-termine.

## MENOPAUSA E STILE DI VITA.

Le discussioni in atto sul ruolo della terapia ormonale in menopausa hanno spinto a rivalutare l'approccio alla tutela della salute della donna nella terza età, tenendo conto non solo dei mezzi terapeutici classici (come estrogeni, farmaci con attività ormonale modulata o altri farmaci), ma anche dei vantaggi che un adeguato stile di vita può comportare nella riduzione dei "rischi postmenopausali". In tal senso un corretto modello di alimentazione, l'uso di integratori alimentari e di preparati vitaminici e antiossidanti, quando necessario, possono contribuire, insieme alle misure terapeutiche, a dare una risposta più efficace e globale in termini di tutela della salute, di benessere e di riduzione, in particolare, del rischio cardiovascolare nella postmenopausa.

## LA "DIETA MEDITERRANEA"

L'olio di oliva è tra i principali costituenti – assieme alla frutta, alle verdure e al pesce – della dieta della popolazione afferrante al bacino del Mediterraneo, da cui la fortunata denominazione di "dieta mediterranea" (6).

Gli studi in merito all'impatto sullo stato di salute di differenti abitudini alimentari in differenti aree geografiche si sono moltiplicati sin dagli anni '50, quando per la prima volta si osservò una minore mortalità per malattie cardiovascolari per popolazioni di aree rurali del Sud d'Italia, di Creta e della Grecia rispetto a quelle dell'Europa del Nord e degli Stati Uniti. Successive indagini hanno mostrato un effetto benefico nella prevenzione di alcune neoplasie derivato dal consumo della dieta Mediterranea in generale e dell'olio di oliva in particolare.

L'International Conference on the Mediterranean Diet (7) ha recentemente revisionato le evidenze scientifiche accumulate in merito alle correlazioni tra abitudini alimentari e salute; il documento di consenso prodotto conferma che la dieta Mediterranea tradizionale (intendendo per "tradizionale" quella presente all'inizio degli anni '60, escluse quindi numerose variazioni e "contaminazioni" nella qualità dell'alimentazione di questi Paesi nei decenni successivi) abbia effetti protettivi sulla salute in generale, in particolare sulle malattie cardiovascolari (CVD), sulle neoplasie e sul diabete.

La riscoperta della validità e della convenienza del modello alimentare mediterraneo ha in effetti ripreso consistenza negli anni '70, quando ci si è meglio resi conto del profondo legame esistente fra il modo di mangiare (tipo di alimenti consumati e modalità del loro consumo) ed il preoccupante aumento di certe malattie tipiche delle moderne società progredite dell'Occidente ("malattie da benessere" o "malattie da civilizzazione", quali obesità, diabete, aterosclerosi, ipertensione, malattie cardiovascolari in genere, calcolosi, ecc.). Oggi quindi si pensa che anche sotto il profilo della salute ci si debba preoccupare non solo della "quantità" della dieta, ma anche della sua "qualità", essendo il modo di alimentarsi uno dei più importanti (e controllabili) fattori di rischio che possono rendere più facile e più probabile la comparsa delle citate malattie.

Gran parte del merito va al professore Ancel Keys, un nutrizionista statunitense (di Minneapolis) che ormai risiede abitualmente per sei mesi all'anno in Campania, nel Cilento, e che ha basato anche sulla coincidenza fra le abitudini alimentari (tipicamente mediterranee) di quella zona e la frequenza (molto bassa) delle malattie da benessere in quei luoghi le sue prime intuizioni e le sue prime convinzioni circa i benefici influssi di quel modello alimentare e di vita.

A dar forza a queste idee sono poi man mano venuti i risultati di ricerche ad alto livello che sono state compiute (e molte altre sono tutt'ora in corso) in varie parti del mondo, fino a comporre tutte insieme un quadro tale da permetterci di affermare con sufficiente sicurezza la validità salutare del

# SALUTE DONNA

modello alimentare mediterraneo.

In Italia la prima recente spinta a questa riscoperta è stata data agli inizi degli anni '80 dall'Istituto Nazionale della Nutrizione, sia sulla base delle citate conoscenze scientifiche ormai disponibili (studi condotti in varie parti del mondo sul rapporto fra dieta e malattie, esperimenti sull'uomo e in laboratorio, ecc.), sia sulla base di confronti che dimostrano (dati presentati per la prima volta a Londra ad una Conferenza sulla Alimentazione Umana organizzata dalla CEE nel 1980) come la razione alimentare dei Paesi dell'area mediterranea sia la più simile a quel modello di alimentazione che oggi è considerato il migliore per conservare la salute, e che è fotografato in quei "Dietary Goals" (obiettivi nutrizionali) che sono stati stabiliti nel 1977 da una apposita Commissione di Esperti all'uopo nominata dal Senato degli USA.

Successivamente, il "via" alla diffusione di queste conoscenze presso gli italiani fu dato nel 1981 da una campagna di educazione alimentare e di orientamento dei consumi che, voluta dal Ministero dell'Agricoltura e delle Foreste ed affidata all'Istituto Nazionale della Nutrizione per la parte scientifica, ebbe una notevolissima eco in tutto il Paese anche perché trovò in gran parte della stampa una cassa di risonanza formidabile e, nel caso specifico, quanto mai benvenuta ed utile.

Negli anni seguenti un ulteriore ampliamento di questa operazione di informazione alimentare della nostra popolazione è stato realizzato attraverso la distribuzione - effettuata con la preziosa collaborazione di operatori sanitari quali i medici di base e i farmacisti - di più di 7 milioni di opuscoli delle "Linee Guida per una sana alimentazione italiana".

Le "prove" scientifiche in favore della validità del modello alimentare mediterraneo nella tutela della salute umana sono:

- a) prove basate sulla somiglianza con i modelli proposti in tutto il mondo;
- b) prove basate sulle caratteristiche del modello alimentare mediterraneo;
- c) prove derivanti da ricerche epidemiologiche;
- d) prove derivanti da studi di intervento.

La "Dieta Mediterranea" è fra tutte le diete di gran lunga la più vicina allo schema ideale di alimentazione suggerita da più parti per la tutela della salute. Soltanto la nostra dieta contiene quantità di carboidrati complessi e di grassi insaturi abbastanza vicine a quelle consigliate, ed è l'unica che risulti esente da clamorosi eccessi nel consumo di grassi animali (prevalentemente saturi) e di zuccheri semplici: è questo certamente il risultato della nostra abitudine di consumare regolarmente pane e pasta (per i carboidrati complessi) ed olio d'oliva (come condimento principale), nonché svariati prodotti vegetali (per l'equilibrio dei grassi).

Purtroppo, da questa situazione di privilegio tendiamo oggi ad allontanarci, sotto la spinta delle "mode" alimentari emergenti e di esigenze di ritmi e modalità alimentari dettate dai bisogni dell'organizzazione del lavoro.

## IL RUOLO DELL'OLIO DI OLIVA NELLA DIETA MEDITERRANEA

Uno studio capostipite da cui è nato l'enorme interesse per la dieta mediterranea è stato quello condotto agli inizi degli anni '60, indicato come "Seven Countries Study", in sette paesi di tre continenti (Finlandia, Giappone, Grecia, Italia, Olanda, Stati Uniti e Jugoslavia), fondato sulla comparazione dei regimi alimentari di 14 campioni di soggetti, di età compresa tra 40 e 59 anni, per un totale di 12.000 pazienti.

I risultati di tale studio hanno permesso per primo di indicare in una dieta caratterizzata l'apporto di pasta, pesce e prodotti ortofrutticoli (soprattutto di olio di oliva come unico condimento per lo stile nutritivo ideale) i fattori in grado di ridurre significativamente la mortalità per malattia cardiovascolare.

In seguito numerosi studi hanno permesso di meglio definire i risultati citati, di spiegarne i possibili meccanismi, e soprattutto di avanzare ipotesi sulle proprietà specifiche dell'olio di oliva (e della dieta mediterranea più in generale) fino ad allora neanche sospettate.

Ciò che in differenti studi è stato comunque chiarito è che la dieta "tradizionale mediterranea è associata con una aspettativa di vita più lunga" rispetto ad altre popolazioni. In particolare, tale maggiore longevità sarebbe spiegabile per l'elevato contenuto di agenti antiossidanti e diversi lavori scientifici hanno sottolineato il ruolo degli antiossidanti, del tipo polifenoli, e della vitamina E contenuti nell'olio di oliva che sarebbero responsabili di diminuzione del rischio di insorgenza di malattie neoplastiche ivi compreso il cancro della mammella oltre all'effetto di protezione nei confronti del rischio cardiovascolare per l'azione anti-ossidante nei confronti delle particelle aterogene delle LDL. Alcuni studi nutrizionali hanno inoltre evidenziato anche effetti benefici sui livelli pressori arteriosi legati alla dieta mediterranea rispetto ad altre diete ricche in acidi grassi saturi (8).

## ALIMENTAZIONE, OLIO DI OLIVA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE.

*Grassi saturi e MUFA* - Decenni di studi hanno chiaramente dimostrato che la dieta è un fattore importante ai fini della protezione nei confronti delle dislipidemie e del rischio cardiovascolare. Ad esempio, ben nota è l'influenza degli acidi grassi saturi (FA), contenuti soprattutto nelle carni, sui livelli del colesterolo totale. L'aumento del colesterolo è dovuto soprattutto alla frazione LDL. L'aumento del colesterolo LDL è accompagnato ad un aumento delle Apolipoproteine B-100 senza modifiche nel rapporto tra colesterolo LDL e apo B-100. Ciò significa che l'aumento del colesterolo LDL è dovuto principalmente ad un aumento del numero delle particelle aterogene LDL e non a modificazioni del contenuto in colesterolo delle particelle LDL (9-10).

Gli acidi grassi saturi (SA) normalmente contengono una miscela di SA con catene carboniose di diversa lunghezza. E' stato dimostrato che non tutti gli SA sono egualmente iper-

# SALUTE DONNA

colesterolemici. L'acido grasso saturo maggiormente ipercolesterolemico è l'acido palmitico (C16). Le carni contengono quantitativi significativi di acido palmitico.

Per parecchi anni gli acidi grassi di tipo monoinsaturo (MUFA), di cui l'olio di oliva è ricco, non hanno ricevuto molta attenzione. Nei recenti anni, comunque, una copiosa raccolta di evidenze scientifiche ha permesso di mettere in evidenza i vantaggi dei MUFA rispetto agli SA nei confronti del rischio cardiovascolare allorquando vengono introdotti nell'alimentazione (11).

Il principale MUFA presente nell'alimentazione è l'acido oleico (C18:1,-9). L'acido oleico è il principale acido grasso presente nell'olio di oliva.

Nella dieta Mediterranea i MUFA normalmente forniscono più del 15 % di energia, e sono principalmente di derivazione dall'olio di oliva. Nelle popolazioni mediterranee l'incidenza della malattia coronarica, come anche della ipercolesterolemia, è notevolmente inferiore rispetto ai paesi del Nord Europa e agli USA. Infatti, la maggior parte degli studi condotti sotto strette condizioni di controllo hanno permesso di dimostrare che i livelli ematici del colesterolo totale e LDL sono significativamente ridotti allorquando nell'alimentazione si sostituiscono gli SA con i MUFA di derivazione dell'olio di oliva (12-14).

Un'altra proprietà importante dell'olio di oliva nei confronti della protezione dal rischio cardiovascolare risiede nelle sue capacità antiossidanti. Note sono le più spiccate caratteristiche aterogene delle LDL ossidate (aumentato uptake da parte dei macrofagi con conseguente aumento di esteri del colesterolo e formazione di "foam cell" nella parete arteriosa, effetto chemotattico sui linfociti T e monociti, inibizione della motilità dei macrofagi nella parete arteriosa, maggiore citotossicità, alterazione della espressione genica con aumentata produzione di citochine e molecole di adesione, induzione della proliferazione delle miocellule lisce della parete vasale, attività immunogenica in grado di favorire la formazione di auto-anticorpi, maggiore suscettibilità all'aggregazione, che indipendentemente può condurre ad un aumento dell'attività di uptake macrofagica, aumento dell'aggregazione piastrinica, alterazione delle proprietà vasomotorie delle arterie coronarie) (15, 16).

E' noto d'altra parte che gli estrogeni possiedono spiccate capacità antiossidanti, e lo stato di ossidazione delle LDL nella post-menopausa, in presenza di uno stato di carenza estrogenica, appare comunque aumentato. Gli acidi grassi presenti nella dieta sono capaci di influenzare la suscettibilità delle LDL all'ossidazione. Inoltre, gli acidi grassi alimentari possono modificare la composizione di acidi grassi della parete arteriosa, alterando l'attività pro-ossidativa delle cellule vasali e la loro risposta allo stress ossidativo (17, 18).

Non tutti gli acidi grassi hanno proprietà antiossidative. Sono soprattutto i MUFA contenuti in elevata quantità nell'olio di oliva che sembrano poter esercitare una efficace attività protettiva nei confronti della ossidazione delle LDL. Inoltre, tale attività protettiva dell'olio di oliva nei confron-

ti delle LDL ossidate può avvenire anche grazie all'azione antiossidante della Vitamina E e di diversi composti polifenolici in esso contenuti (19). Infine, Gli effetti degli acidi grassi monoinsaturi sono stati valutati anche sul sistema emostatico: una dieta ricca in MUFA determina un decremento dei livelli plasmatici del fattore von Willebrand, del fattore VII e XIIa e del PAI-1.

*I Polifenoli* - L'impatto favorevole della Alimentazione Mediterranea sull'apparato cardiovascolare osservato dagli studi epidemiologici non sembra essere ascrivibile in toto solo alle modificazioni quali-quantitative dei grassi presenti nella dieta e in particolare nell'olio di oliva. Numerosi dati, infatti, mostrano che esistono altri costituenti presenti nella Alimentazione Mediterranea che agiscono a livello preventivo cardiovascolare con modalità indipendenti dal pattern lipidico, in particolare dai livelli totali di colesterolo.

Recentemente si è pertanto sviluppato un ramo di ricerca in merito al ruolo di composti bioattivi contenuti negli alimenti nella prevenzione delle malattie croniche (20). I composti bioattivi sono definiti con costituenti extranutrizionali che si trovano in piccole quantità in prodotti vegetali e in alimenti ricchi in lipidi. Tra i composti bioattivi maggiormente rappresentati in natura i composti fenolici, comunemente noti come polifenoli, sono quelli meglio studiati.

Sono presenti in tutte le piante in diverse strutture chimiche, pertanto anche in tutti gli alimenti che ne derivano (21). La quantità di polifenoli contenuti nella dieta è variabile in funzione del tipo e della quantità di alimenti derivati da piante e/o vegetali presenti nell'alimentazione. L'olio di oliva, in particolare quello derivato dalla prima spremitura, meglio conosciuto come "extra vergine", ha un elevato contenuto di composti fenolici che costituiscono una complessa miscela: infatti, sono stati identificati almeno 30 composti tra i quali l'idrossitirosole sembra essere il più importante. La concentrazione dei fenoli nell'olio di oliva può variare in relazione al clima, al tipo di terreno su cui cresce la pianta e al grado di succulenza del frutto. La concentrazione media nell'olio di oliva extra vergine è pari a 500 mg/L.

La proprietà principale dei fenoli è quella antiossidante: il loro ruolo in natura è infatti quello di proteggere le piante dallo stress fotosintetico, dalle specie reattive all'ossigeno, dalle lesioni meccaniche e dagli erbivori. La loro importanza nella alimentazione risiede quindi nella possibilità di esercitare una azione preventiva, poichè riducono le fonti di produzione di radicali liberi. I danni che derivano dai radicali liberi sono molteplici, includendo ossidazione di membrane cellulari, di lipoproteine, fino allo sviluppo di lesioni vascolari. Lo stress ossidativo è un riconosciuto fattore di rischio delle malattie cardiovascolari, in particolare della malattia coronarica, e delle neoplasie.

## ALIMENTAZIONE, OLIO DI OLIVA E RISCHIO NEOPLASTICO.

Numerosi studi hanno valutato la correlazione tra impiego

# SALUTE DONNA

alimentare dell'olio di oliva e insorgenza di neoplasie. Infatti, gli studi epidemiologici hanno mostrato sia una minore incidenza d'insorgenza che una minore mortalità per neoplasie, specificatamente per la donna il carcinoma mammario, carcinoma del colon, dell'ovaio, dell'endometrio nei Paesi del Mediterraneo rispetto ai Paesi del Nord Europa e del Nord America (22). Sebbene gli studi epidemiologici siano relativamente pochi e di difficile allestimento nella selezione delle popolazioni e nel controllo delle variabili confondenti (compresenza con altri nutrienti potenzialmente protettivi, in particolare verdura e frutta), tuttavia emerge una tendenza a confermare l'effetto protettivo della dieta mediterranea in generale e dell'olio di oliva in particolare. Anche in questo ambito si ritiene che il contenuto di grassi nell'alimentazione costituisca il fattore di rischio principale dieta-correlato. Modelli sperimentali di studio del carcinoma mammario nell'animale mostrano che le fasi di promozione del processo neoplastico possano dipendere non solo dalla quantità totale di grassi contenuti nella dieta ma anche dalla loro composizione qualitativa. E' stato ipotizzato che tra i possibili meccanismi mediante i quali gli acidi grassi monoinsaturi presenti nell'olio di oliva prevengono la carcinogenesi siano da includere le modulazioni dei fattori proinfiammatori, l'interferenza con le vie di metabolizzazione delle prostaglandine e la suscettibilità inferiore alla ossidazione. Il carcinoma della mammella è la neoplasia più estensivamente studiata: globalmente, i risultati sono concordi nell'indicare una associazione inversa tra olio di oliva e insorgenza di carcinoma mammario, sebbene la potenza dell'associazione sia modesta. Per quanto riguarda il carcinoma del colon-retto, in modelli sperimentali in vitro è stato dimostrato che la componente MUFA dell'olio di oliva determina induzione di apoptosi e promuove la differenziazione cellulare in linee cellulari neoplastiche. Nonostante il riconosciuto ruolo della composizione qualitativa della alimentazione, solo uno studio ha considerato l'effetto dell'olio di oliva, riscontrando una debole associazione inversa che non è risultata statisticamente significativa. Simili risultati incoraggianti sono emersi da studi che hanno valutato il carcinoma ovarico, endometriale, pancreatico, esofageo e gastrico, polmonare e del tratto urinario. *Polifenoli e rischio neoplastico* - Infine, gli stessi polifenoli possono esercitare effetti inibenti la carcinogenesi, interferendo favorevolmente nelle fasi dell'iniziazione, della promozione e della progressione (23).

L'azione predominante sembra essere quella di rimozione di specie reattive all'ossigeno che determinano la formazione di *adducts* al DNA ad elevato potenziale mutageno. In modelli sperimentali è stata osservata una inibizione della crescita cellulare di linee neoplastiche cutanee, mammarie, del colon e del polmone; nell'animale, è stato riscontrato che una dieta ricca di fenoli inibisce lo sviluppo di marker precoci di trasformazione del carcinoma mammario e dell'insorgenza della neoplasia stessa. La applicazione topica di olio di oliva ha determinato una riduzione dell'insorgenza di tumori della pelle in animali esposti ai raggi ultravioletti B.

## RUOLO DELLO SQUALENE.

L'effetto protettivo sulla fotocarcinogenesi sembra da attribuirsi oltre che alla componente fenolica anche al contenuto in squalene dell'olio di oliva, per le loro proprietà di blocco del danno ossidativo sul DNA foto-indotto (24).

Lo squalene è il più importante idrocarburo contenuto nell'olio di oliva, è un triterpene che è prodotto intermedio del metabolismo del colesterolo. L'olio extra vergine di oliva contiene una quantità di squalene nella misura di circa 400-450mg/100g, mentre l'olio di oliva raffinato ne contiene circa il 25% in meno. L'assunzione media giornaliera nella popolazione degli Stati Uniti è di circa 30 mg, mentre nei paesi del bacino mediterraneo l'apporto medio giornaliero è di circa 200-400 mg. Lo squalene è un metabolita della sintesi del colesterolo. Teoricamente lo squalene introdotto con la dieta può essere trasformato in colesterolo e conseguentemente potrebbe provocare un aumento dei livelli circolanti del colesterolo stesso. Esiste l'evidenza che il 60-80% dello squalene introdotto con la dieta viene regolarmente assorbito.

Esistono, inoltre, dati clinici che nell'uomo lo squalene introdotto con la dieta viene convertito in colesterolo. Tuttavia, questa aumentata sintesi di colesterolo non sembra essere associata ad un significativo aumento dei livelli circolanti di colesterolo e ciò sembra essere dovuto ad un aumento della eliminazione attraverso le feci.

Anche se si è osservato un aumento dei livelli di colesterolo totale e di HDL-colesterolo in conseguenza di una supplementazione dietetica di squalene in elevate quantità (1g/die), si è osservata una normalizzazione quando la dose di squalene veniva ridotta a 500mg/die.

E' interessante ricordare che lo squalene, associato a basse dosi di pravastatina, è in grado di migliorare l'efficacia della pravastatina sulla riduzione dei livelli circolanti di colesterolo.

Molti autori ritengono che alla base delle diverse evidenze epidemiologiche che testimoniano una riduzione del rischio di svariate neoplasie presso le popolazioni che fanno uso corrente nell'alimentazione di olio di oliva esista il notevole contenuto di squalene nell'olio extra vergine di oliva. Ciò sembra essere supportato da una serie di dati sperimentali ottenuti su diverse specie animali (25). Infatti l'incidenza delle neoplasie negli squali è di circa 1/25,000.

## CONCLUSIONE

L'approccio alla tutela della salute della donna in età climaterica e postmenopausale deve tenere conto di tutti i possibili mezzi a disposizione sia terapeutici in senso classico (ormonali e non) che di correzione degli stili di vita, alimentare e attività fisica in primo luogo, dei bisogni individuali oltre che delle reali problematiche presenti. Una alimentazione di tipo mediterraneo comprensiva dell'olio di oliva in particolare, può svolgere un ruolo importante. Sotto questo profilo l'olio di oliva può a pieno diritto essere annoverato tra i "cibi funzionali" ("Functional foods") (26).

## BIBLIOGRAFIA

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in healthy Postmenopausal Women. *JAMA* 2002;288:321-333
2. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-427.
3. Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Ster Biochem Mol Biol* 2001; 76:231-238
4. Meeuwssen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. The effect of Tibolone on Fat Mass, Fat-Free Mass, and Total Body Water in Postmenopausal Women. *Endocrinology* 2001;142:4813-4817.
5. Speroff L, Clarkson TB. Is tibolone a viable alternative to HT? *Contemporary OB/GYN* 2003;48: 54-68.
6. Grigg D. Olive oil, the Mediterranean and the world. *GeoJournal* 2001;53:163-172).
7. Strazullo P, Ferro-Luzzi A, Saini, A, et al.: Changing the Mediterranean diet: effects on blood pressure. *J Hypertension* 1986;4: 407-412.
8. The International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. 2000 International Conference on the Mediterranean Diet. Consensus Statement. Dietary Fat, The Mediterranean Diet and Lifelong Good Health. January 13-14, 2000. [www.chd-taskforce.com](http://www.chd-taskforce.com)
9. Beynen AC, Katan MB. Impact of dietary cholesterol and fatty acids on serum lipids and lipoproteins in man. In: Vergroesen AJ, Crawford MA (eds.). *The role of fats in human nutrition*. 2nd ed. London: Academic Press Ltd, 1989: 237-286
10. Mensink RP. Effects of the individual saturated fatty acids on serum lipids and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 1993;57 (Suppl.): 711S-714S.
11. Moreno J.J., Mitjavila MT. The degree of unsaturation of dietary fatty acids and the development of atherosclerosis. *J Nutr Biochem* 2003;14:182-195).
12. Berry EM, Eisenberg S, Friedlander Y, Harats D, Kaufmann NA, Norman Y, Stein Y. Effects of diets rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins. *The Jerusalem Nutrition Study: monounsaturated vs saturated fatty acids*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1995;5: 55-62.
13. Sirtori CR, Gatti E, Tremoli E, et al. Olive oil, corn oil, and n-3 fatty acids differently affect lipids, lipoproteins, platelets, and superoxide formation in type-II hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 1992;56: 113-122.
14. Sirtori CR, Tremoli E, Gatti E, et al. Controlled evaluation of fat intake in the mediterranean diet: comparative activities of olive oil and corn oil on plasma lipids and platelets in high-risk patients. *Am J Clin Nutr* 1986;44: 635-642.
15. Parthasarathy S, Rankin SM: Role of oxidised low density lipoprotein in atherogenesis. *Prog Lipid Res* 1992;31: 127-143.
16. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jürgens G: The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radical Biology & Medicine* 1992;13: 341-390.
17. Reaven P: The role of dietary fat in LDL oxidation and atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1996;6: 57-64.
18. Reaven PD, Witzum JL: Oxidised low density lipoproteins in atherogenesis: role of dietary modification. *Ann Rev Nutr* 1996;16: 51-71.
19. Mata P, Alonso R, Lopez-Farre A, et al.: Effect of dietary fat saturation on LDL oxidation and monocyte adhesion to human endothelial cells in vitro. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 1996;16: 1347-1355.
20. Kris-Etherton P.M., Hecker K.D., Bonanome A., et Al. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med* 2002;113:71-88.
21. Mojzisova G., Kuchta M. Dietary flavonoids and risk of coronary heart disease. *Physiol Res* 2001;50:529-535.
22. Lipworth L., Martinez M.E., Angell J., Hsieh C-C., Trichopoulos D. Olive oil and human cancer: an assessment of the evidence. *Preventive Medicine* 1997;26:181-190.
23. Owen RW, Giacosa A, Hull WE, Haubner R, Wurtele G, Spiegelhalder B, Bartsch H. Olive-oil consumption and health: the possible role of antioxidants. *Lancet Oncol.* 2000;1:107-112.
24. Owen RW, Mier W, Giacosa A, Hull WE, Spiegelhalder B, Bartsch H. 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 Aug;38(8):647-659.
25. Smith TJ. Squalene: potential chemopreventive agent. *Expert Opin Investig Drugs.* 2000;9:1841-1848.
26. Stark AH, Madar Z. Olive oil as a functional food: epidemiology and nutritional approaches. *Nutr Rev.* 2002;60:170-176.