

CIENT AÑOS DE... ¡SALUD! DIETA MEDITERRÁNEA Y LONGEVIDAD: EL PAPEL DEL ACEITE DE OLIVAS

Ligia J. Domínguez, Mario Barbagallo, Escuela de Especialización en Gerontología y Geriátría, Unidad Operativa de Geriátría, Universidad de Palermo, Italia

Francisco González López,
Programa de Geriátría, Facultad de Ciencias para la Salud.
Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

Resumen

La influencia de la alimentación en el estado de salud de los individuos ofrece día a día evidencias incuestionables y en tal sentido, también es cada vez más sólida la certeza de lograr una óptima calidad de vida durante el envejecimiento al modificar algunos factores extrínsecos que influyen en ese proceso; la alimentación, al lado de la actividad física, parece ser uno de los elementos más determinantes del sano envejecimiento, así como en el retardo del desarrollo de las enfermedades asociadas a ese estado de la vida, tales como las alteraciones cardiovasculares, la diabetes mellitus, la aterosclerosis y las enfermedades degenerativas del SNC. En las últimas décadas, las evidencias epidemiológica y experimental han señalado a la dieta tradicional de la cuenca del Mediterráneo como posible factor explícito de la longevidad y de la calidad de vida en los ancianos de esas poblaciones; entre los componentes de este modelo de alimentación, el uso de aceite de olivas extravirgen, en particular, fuente principal de grasas, se ha asociado a la prevención de enfermedades degenerativas en la vejez. El presente artículo se ocupará de la revisión de la literatura que soporta este vínculo y en los posibles mecanismos implicados, especialmente relacionados con el contenido de ácidos grasos monoinsaturados y la disponibilidad de agentes antioxidantes y anti-inflamatorios en este tipo de alimentación.

Palabras clave: Dieta mediterránea, longevidad, aceite de olivas, radicales libres, antioxidantes, envejecimiento, enfermedades degenerativas.

Introducción

Al finalizar la década de los setenta, las comunidades científicas de Europa y de Estados Unidos reconocieron los beneficios de la alimentación de la cuenca del mar Mediterráneo al declararla como el modo óptimo de nutrición; la costumbre milenaria de consumir una dieta basada en pan, pasta, legumbres, aceite de oliva, frutas, verduras frescas y pescado, fue propuesta en los países industrializados como modelo de alimentación ideal, fundamentada en los resultados positivos de numerosos estudios poblacionales de salud (1-13).

El concepto de nutrición balanceada como medicina es relativamente novedoso en los países occidentales; sin embargo, en las culturas orientales se sabe desde hace mucho tiempo que ciertos alimentos procuran beneficios para el mantenimiento de la salud. La medicina tradicional china, al lado de las prácticas de acupuntura y ejercicio, preconiza a la dieta como uno de sus pilares; los japoneses crearon la expresión de «alimento funcional» hace dos décadas, para definir los nutrientes que previenen o curan enfermedades (14). La atención actual sobre estos alimentos funcionales se explica por varias razones: 1) el rápido progreso en los conocimientos científicos a favor del papel crucial de la alimentación en el estado de salud y en la prevención de la enfermedad; 2) el cambio de papel de los alimentos, concebidos no solo como un simple medio de subsistencia; y 3) los costos crecientes en la atención de enfermedades relacionadas con desórdenes nutricionales.

Existen de hecho, pruebas científicas sobre el papel de la "Dieta Mediterránea" en la reducción del riesgo de desarrollar obesidad, aterosclerosis, diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedades del aparato digestivo (1-13). Así, en las últimas décadas ha crecido el interés en conocer y adoptar los sanos hábitos de la mayoría de pobladores de la cuenca mediterránea (Italia, España, Grecia, Francia y África del Norte), no seguidos del todo por la población general en la actualidad, al considerarla como una "vida de pobre", haciendo parte de la tendencia al consumismo importado de las sociedades más industrializadas, responsable del incremento del consumo calórico en un promedio de 1000 kilocalorías por encima de las necesidades diarias en estos países (15).

El nombre de "Dieta Mediterránea" fue acuñado en los años sesenta por Ancel Keys, investigador de la Universidad de Minesota. Keys y sus colaboradores arribaron a Italia al final de la Segunda Guerra Mundial y adelantaron una investigación que se prolongó por cerca de 20 años sobre los efectos benéficos de la alimentación de los individuos de algunas regiones meridionales y sobre su incidencia en ciertas patologías con respecto a los Estados Unidos y a otras naciones. Un análisis posterior, de cerca de 12.000 sujetos entre cuarenta y sesenta años, residentes en diversos países como Japón, EUA, Holanda, Yugoslavia, Finlandia e Italia, demostró que mientras más se distanciara la alimentación del modelo mediterráneo, mayor era la incidencia de las "enfermedades de la abundancia" (16, 17).

La definición de una dieta mediterránea única no es fácil puesto que en la región existen países con diversidades culturales, étnicas, religiosas y económicas; empero, el patrón general es el mismo y el uso de aceite de olivas como fuente principal de grasas es universal en esta región. La ingestión de carbohidratos complejos derivados del trigo (pan y pasta) constituye junto con un mínimo porcentaje de azúcares simples, el 65% de las calorías aportadas por los principios nutritivos de la dieta mediterránea. El consumo de grasas (con base en aceite de olivas) representa el 25% y el de proteínas (carne, pescado y legumbres), el 10% restante. Estos datos contrastan con el clásico modelo de 55% de carbohidratos, 30% de grasas y 15% de proteínas. Las recetas de la tradición mediterránea en las cuales están presentes los productos locales de la «co-

cina pobre» son ejemplo de nutrición sana ya que no aportan un exceso calórico, son fácilmente digeribles y aseguran la sensación de saciedad. Adicionalmente, la gran variedad de plantas aromáticas mediterráneas usadas en la elaboración de los alimentos permiten crear una dieta de gran aceptación, reduciendo la necesidad de utilizar condimentos grasos. Otro elemento integrante de este modelo dietético, usado desde hace milenios es el vino tinto que se consume en modesta cantidad durante las comidas. Cada vez son más numerosas y contundentes las investigaciones que confirman los efectos benéficos del consumo moderado de vino tinto con la dieta (18-22) (ver Figura 1).

Uno de tales estudios, evidenciando los efectos favorables de la dieta pobre en grasas saturadas y rica en frutas, vegetales, aceite de olivas y granos, en el aumento de la expectativa de vida en una población griega, fue publicado en el *New England Journal of Medicine* por el grupo de Trichopoulos (9), quien incluyó a una población de 22.043 adultos que respondieron un cuestionario sobre la frecuencia de alimentos, y en cuyo análisis estableció la relación entre la adherencia al patrón tradicional mediterráneo y la mortalidad total, a la enfermedad coronaria y al cáncer, ajustadas por edad, sexo, índice de masa corporal y nivel de ejercicio físico. Los sujetos que adhirieron en mayor grado a la dieta mediterránea presentaron una reducción en la mortalidad total del 25%, del 33% por enfermedad coronaria y del 24% por cáncer.

Otro estudio reciente demostró los efectos favorables de la dieta mediterránea en la reducción del riesgo cardiovascular: el Lyon Diet Heart Study (13), una observación de carácter aleatorio realizada con el fin de verificar la eficacia de la dieta en cuestión, en la recurrencia de eventos coronarios después de un primer infarto del miocardio. Los sujetos en el grupo experimental participaron de una sesión de una hora de instrucción con respecto a la dieta, mientras que los controles no recibieron ningún tipo de información. En el primer grupo los niveles plasmáticos de ácido oleico, linoléico y eicosapentaenoico fueron más altos y los niveles de ácido esteárico, linoleico y araquidónico fueron menores. Luego de 46 meses de seguimiento el estudio fue suspendido antes de lo previsto debido a los efectos benéficos significativos observados en el grupo de intervención. A pesar de tener un patrón similar de riesgo cardiovascular al inicio, los sujetos que

Espacio de publicidad

Espacio de publicidad

siguieron un modelo de dieta mediterránea exhibieron una reducción del 50-70% de recurrencia de muerte por causa cardíaca o infartos no fatales con o sin angina inestable, ictus, falla cardíaca y embolismo pulmonar o trombosis venosa. Estos resultados ilustran el importante potencial de una dieta adaptada al patrón mediterráneo que puede representar una notable oportunidad de disminuir dramáticamente el impacto del riesgo cardiovascular.

Radicales libres, estrés oxidativo y envejecimiento

El envejecimiento es un proceso multifactorial de carácter progresivo, universal e irreversible, que ocurre en diferentes niveles y que afecta la totalidad de organismos vivos. Tradicionalmente se ha contemplado al envejecimiento como un evento programado, una especie de reloj biológico inmutable; sin embargo, actualmente existen evidencias que soportan la existencia de factores modificables que contribuyen al envejecimiento per se, y a la duración de los individuos en particular. Es general el convencimiento de que la vejez es el resultado de la suma de daños celulares durante el transcurso de la vida, con alteración consecuente del funcionamiento del organismo lo cual favorece el desarrollo de algunas enfermedades de mayor prevalencia en edades avanzadas (23-25). Lo anterior ha llevado a la búsqueda de factores que disminuyan o contrarresten el daño celular o que incrementen los mecanismos de reparación y de esa manera retardar el inicio de las enfermedades y mejorar la calidad de vida en la vejez. Aunque el patrimonio genético es predeterminado y hoy en día no sea posible modificarlo, hay cada vez mayor evidencia sobre la posibilidad de mejorar las condiciones de los ancianos al actuar sobre los factores extrínsecos determinantes del proceso de envejecimiento; tales modificaciones (alimentación, actividad física y mental) junto a los controles ambientales, pueden interactuar con los procesos de envejecimiento y alterar la susceptibilidad individual al desarrollo de las enfermedades típicamente asociadas con los ancianos.

El daño celular que ocurre con el envejecimiento ha sido atribuido a factores oxidantes extrínsecos (exposición a toxinas y radiaciones, entre otros) y a oxidantes liberados durante los procesos metabólicos. Así, la utilización del oxígeno en la respiración celular produ-

ce continuamente cantidades mínimas de moléculas altamente reactivas llamadas radicales libres, potencialmente lesivas de las estructuras celulares; tales moléculas, inestables con uno o más electrones no apareados en su órbita más externa, pueden reaccionar y alterar cualquier compuesto vecino susceptible incluyendo ADN, proteínas, lípidos y carbohidratos; la vida media de los radicales libres es de milisegundos, pero pueden iniciar reacciones en cadena que dan lugar a una extensa oxidación de numerosas partículas a medida que los electrones no apareados son transferidos de una molécula a otra (26, 27). El organismo cuenta con mecanismos de defensa contra el daño producido por los radicales libres o estrés oxidativo, en la forma de sustancias antioxidantes, activas en diferentes sitios celulares y en diferentes estadios del proceso oxidativo, evitando la formación de estos compuestos, neutralizándolos o reparando el daño producido (27-29). El ataque oxidativo y la defensa antioxidante están estrechamente relacionados, pero la defensa es inevitablemente imperfecta y el daño causado por los radicales libres se acumula con el transcurso de la vida; un desequilibrio a favor de la oxidación podría contribuir al proceso de envejecimiento que resultaría de la suma de los cambios producidos por las reacciones de los radicales libres con las diferentes moléculas constituyentes del organismo (26).

Todas las estructuras celulares pueden ser blanco de los radicales libres pero las más susceptibles a ese daño son las membranas celulares (plasmática y de las organelas), particularmente en el centro hidrofóbico de la estructura membranosa, constituido por ácidos grasos, los más susceptibles al estrés oxidativo. La actividad de las mitocondrias depende en gran parte de la integridad de su membrana interna, de gran vulnerabilidad a las modificaciones fisiológicas, nutricionales, farmacológicas o ambientales, que afectan directamente a la actividad de la matriz mitocondrial (ciclo de Krebs) y al transporte de electrones. La actividad mitocondrial produce energía para numerosos procesos metabólicos, incluidos los de detoxificación y de regulación de la muerte celular programada (30). Los radicales libres son producidos inevitablemente con la actividad mitocondrial y a su vez, la acumulación de daño oxidativo durante el envejecimiento puede alterar el ADN, el ARN, las proteínas y los lípidos (27, 30, 31) disminuyendo la función mitocondrial. De hecho, la importancia del daño del ADN mitocondrial en el envejecimiento fue demos-

trada recientemente en modelos de experimentación animal, en los cuales la acumulación de mutaciones en el ADN mitocondrial resultaron en un envejecimiento acelerado y en una reducción de la vida media (32).

Las membranas celulares envejecidas pierden la mayor parte de sus antioxidantes naturales, tales como vitamina E y coenzima Q, con la consecuente alteración de su forma característica, en parte por la pérdida de cerca del 75 al 80% de sus ácidos grasos, especialmente ácido oleico, usualmente ligados a los fosfolípidos de membrana responsables de la forma característica del doble estrato, cuyo daño produce la alteración de su función normal de transferencia de electrones y translocación de protones (27, 31, 32).

Recientemente se han experimentado terapias basadas en la administración de mezclas de ácidos grasos específicos con el objetivo de mejorar las funciones bioquímicas y cognoscitivas, tales como la fosfatidilserina que ha demostrado eficacia en el tratamiento de algunas enfermedades degenerativas (33). Además de los datos experimentales que evidencian la utilidad de los suplementos de ácidos grasos en el mejoramiento de los índices cognoscitivos, también se dispone de referencias epidemiológicas que apuntan en ese mismo sentido. Un reciente análisis del "Italian Longitudinal Study on Aging" en una población de ancianos del sur de Italia seguidores de una típica dieta mediterránea, reveló que los ácidos grasos monoinsaturados parecen tener un efecto protector contra la declinación cognoscitiva asociada al envejecimiento y de paso sugirió que ese efecto podría relacionarse con el papel de los ácidos grasos en el mantenimiento de la integridad estructural de las membranas neuronales (34).

Aceite de olivas: pilar de la dieta mediterránea, ¿contrarresta el estrés oxidativo y la inflamación crónica?

Los cambios en la composición dietética pueden ser válidos para modificar la estructura y la función de las membranas celulares y consecuentemente contrarrestar los trastornos inducidos por los radicales libres. El aceite de olivas es un producto natural particularmente rico en ácidos grasos monoinsaturados, principalmente ácido oleico, constituyente de las membranas biológicas que puede sustituir parcial y gradualmente los ácidos grasos poli-insaturados, y cuyo incremento mantiene una óptima fluidez, disminuyendo la propagación

de la peroxidación lipídica, en un proceso que usualmente requiere de ácidos grasos de dos o más enlaces dobles (35). Otros elementos aportados por el aceite de olivas son las moléculas antioxidantes, tales como el alfa-tocoferol, algunos compuestos fenólicos y la coenzima Q, todos ellos aptos para neutralizar el efecto de los residuos tóxicos del oxígeno y aún más, con capacidad para prevenir su formación en estadios precoces, protegiendo la célula del insulto oxidativo (36). Es cada vez mayor el número de estudios dirigidos a demostrar la eficacia del aceite de olivas en la modificación de la estructura de las membranas celulares y su papel en la reducción de la susceptibilidad a las modificaciones oxidativas (37-40).

En relación con la aterogénesis, décadas de investigación han comprobado contundentemente que la dieta, y en particular el tipo de grasas, influye de manera importante sobre el perfil lipídico; es sabido actualmente que el incremento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), sigue al aumento del consumo de ácidos grasos saturados, por lo cual esta clase de lípidos ha sido sustituida con evidentes beneficios, por ácidos grasos monoinsaturados o ácidos grasos poli-insaturados con efectos en la disminución de las LDL (38, 41). Sin embargo, también se ha observado que al lado de la reducción del nivel de colesterol plasmático, obtenida con dietas ricas en ácidos grasos poli-insaturados, el grado de insaturación en éstos aumenta la susceptibilidad del LDL a sufrir modificaciones oxidativas, haciéndolas más propensas a la peroxidación y en consecuencia, más aterogénicas. Cuando los ácidos grasos saturados son sustituidos por ácidos monoinsaturados, se reducen las concentraciones de colesterol total y de colesterol LDL sin afectar la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL), contrariamente disminuidas por el uso de ácidos grasos poli-insaturados. Adicionalmente, los ácidos grasos monoinsaturados producen cambios favorables en el perfil lipídico, generando partículas de LDL más resistentes a las modificaciones oxidativas (42).

La oxidación lipídica favorece una reacción en cadena y la formación de varias clases de aldehídos como productos finales que interactúan con las apolipoproteínas B, generando un compuesto que es captado por los macrófagos, a través de receptores "scavenger" o de desechos, que luego son conducidos desde el torrente sanguíneo al espacio subendotelial. Estos recep-

tores inducen a los macrófagos a captar cantidades ilimitadas de LDL, que sufren modificaciones oxidativas para convertirse finalmente en células espumosas, responsables de la formación de las estrías grasas y subsecuentemente, de las placas ateroscleróticas (43).

En 1999, Baroni y colaboradores publicaron los efectos de la dieta con aceite de olivas extravirgen frente a una ingesta rica en ácidos grasos poli-insaturados, sobre la composición de las LDL en pacientes hipercolesterolémicos (44); al exponer las partículas de LDL enriquecidas con ácidos grasos monoinsaturados, a Cu^{2+} se observó una reducción significativa de la producción de dienos conjugados y una menor producción de peróxido de hidrógeno después del estímulo oxidante. Más recientemente, Beauchamp demostró que el aceite de oliva extravirgen contiene un componente químico natural con propiedades anti-inflamatorias similares a las del fármaco ibuprofeno, con lo cual se refuerzan aún más los beneficios señalados para el pilar de la dieta mediterránea (45); tal estudio, efectuado en el Centro de Sentidos Químicos Monell de Filadelfia, recalcó que el picor faríngeo provocado por los aceites de olivas de gran calidad era similar a la irritación producida por el ibuprofeno y al aislar el compuesto responsable de la sensación faríngea, denominado oleocantal, diferente estructuralmente del anti-inflamatorio, se hizo evidente la capacidad de inhibir las ciclooxigenasas COX-1 y COX-2 en la vía de síntesis de prostaglandinas. A pesar de que la cantidad de oleocantal contenida en el aceite de olivas extravirgen es mínima en comparación con la dosis farmacológica del a.i.n.e. (aproximadamente 50 g. de aceite de oliva extra virgen equivalen a un décimo de una dosis de ibuprofeno), esta pequeña cantidad de la sustancia usada regularmente y asociada a los otros componentes de la dieta mediterránea pueden ayudar a explicar los beneficios a largo plazo de esta alimentación. De acuerdo con el posible efecto anti-inflamatorio de la dieta mediterránea, un estudio en 2004 demostró que los individuos que ingerían habitualmente aceite de olivas presentaban una reducción en el nivel de proteína C reactiva y de IL-6, con signos de una mejor función endotelial y de reducción del riesgo de desarrollar un síndrome metabólico (12).

Un hallazgo importante fue publicado por el estudio HALE (Healthy Ageing a Longitudinal Study in Europe) que evaluó la población de 15 centros urbanos y rurales de 10 países europeos, constituido por un total de

3.496 personas nacidas entre 1900 y 1920 examinadas entre 1988 y 1991 y re-evaluadas 5 y 10 años después; el análisis concluyó que los individuos entre 70 y 90 años que seguían una dieta con el patrón mediterráneo tenían una reducción superior al 50% de la mortalidad por cualquier causa y de mortalidad por eventos cardiovasculares y cáncer (1). Del mismo estudio surgen datos concluyentes que demuestran una tendencia a la reducción de la discapacidad en las poblaciones europeas al realizar un seguimiento longitudinal, y aún más, es interesante la observación de que la mayor disminución de la discapacidad motora y de autosuficiencia fue observada en las poblaciones de los países del sur de Europa versus los habitantes del norte de Europa probablemente reflejando patrones de estilo de vida diferentes (46).

Conclusión

Después de 50 años de la primera observación de Keys sobre la diferencia en la incidencia de cardiopatía isquémica en distintas poblaciones del mundo, con una prevalencia marcada en poblaciones industrializadas en contraste con la observada en poblaciones con hábitos de vida tradicionales de la cultura mediterránea, existen hoy numerosas evidencias que confirman los efectos benéficos del estilo de vida de la cuenca mediterránea. Los cambios acelerados en la incidencia de varias enfermedades crónicas en el tiempo y los estudios que demuestran que estas patologías aumentan de manera prominente en poblaciones que migran a culturas con estilo de vida «occidental», hacen pensar que estas enfermedades no se pueden atribuir a diferencias genéticas sino a diversos estilos de vida, a patrones alimentarios y a diversos modelos de actividad física. Las enfermedades crónicas en indiscutible crecimiento, debido en gran parte al envejecimiento de la población mundial, significan altísimos costos para los sistemas sanitarios; empero, la inversión en medidas de promoción de estilos de vida sanos en todas las edades puede traer grandes beneficios. No obstante la investigación sobre la relación entre el patrón de alimentación y sus consecuencias sanitarias seguirá produciendo datos relevantes y la información disponible actualmente es suficiente para empezar a actuar de acuerdo con la evidencia existente. El papel central que puede jugar el uso de aceite de olivas extravirgen por sus efectos antioxidantes y el posible efecto anti-inflamatorio, representa una prometedora respuesta tera-

péutica, pero sobre todo en la prevención de varias enfermedades asociadas al envejecimiento.

Es posible que los resultados de las investigaciones actuales confirmen por qué los griegos, enterrando sus muertos al lado de un olivo y coronando con sus hojas a los vencedores de las Olimpiadas, veían en el olivo el símbolo de la inmortalidad.

El modelo gráfico de la dieta mediterránea se semeja al tradicional de la pirámide nutricional: en la base se resalta la actividad física diaria, seguida del uso de cereales y derivados (pan, pasta, papas) que deben ser consumidos todos los días, junto con frutas, verduras y legumbres que proveen proteínas, carbohidratos, fibra, vitaminas y sales minerales. Al ascender se encuentran la leche y sus derivados que proporcionan calcio, y el aceite de olivas que suministra grasas de calidad óptima y sustancias antioxidantes y que debe ser consumido regularmente sin excesos; le siguen el pescado, el huevo y la carne de aves que aportan proteínas ricas en aminoácidos esenciales. En el vértice de la pirámide, se encuentran las carnes rojas, una importante fuente de proteínas y de hierro, cuyo consumo es infrecuente en este tipo de dieta.



Figura 1.
La pirámide alimentaria de la dieta mediterránea

Bibliografía

1. Knoops KT, Groot de LC, Fidanza F, Alberti-Fidanza A, Kromhout D, van Staveren WA 2006. Comparison of three different dietary scores in relation to 10-year mortality in elderly European subjects: the HALE project. *Eur J Clin Nutr*.
2. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, et al. 2005. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *Bmj* 330:991.
3. Trichopoulou A, Critselis E 2004. Mediterranean diet and longevity. *Eur J Cancer Prev* 13:453-6.
4. Trichopoulou A 2004. Traditional Mediterranean diet and longevity in the elderly: a review. *Public Health Nutr* 7:943-7.
5. Rimm EB, Stampfer MJ 2004. Diet, lifestyle, and longevity—the next steps? *Jama* 292:1490-2.
6. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Rihopoulou A 2004. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr* 80:1012-8.
7. Kok FJ, Kromhout D 2004. Atherosclerosis—epidemiological studies on the health effects of a Mediterranean diet. *Eur J Nutr* 43 Suppl 1:1/2-5.
8. Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, et al. 2004. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *Jama* 292:1433-9.
9. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D 2003. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 348:2599-608.
10. Hu FB 2003. The Mediterranean diet and mortality—olive oil and beyond. *N Engl J Med* 348:2595-6.
11. Covas MI, Marrugat J, Fito M, Elosua R, de la Torre-Boronat C 2002. Scientific aspects that justify the benefits of the Mediterranean diet: mild-to-moderate versus heavy drinking. *Ann N Y Acad Sci* 957:162-73.
12. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. 2004. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in

- the metabolic syndrome: a randomized trial. *Jama* 292:1440-6.
13. Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, St Jeor S, Bazzarre TL 2001. AHA Science Advisory: Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circulation* 103:1823-5.
 14. Agarwal S, Hordvik S, Morar S 2006. Nutritional claims for functional foods and supplements. *Toxicology*.
 15. Trichopoulou A, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D 2005. Mediterranean diet in relation to body mass index and waist-to-hip ratio: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Am J Clin Nutr* 82:935-40.
 16. Keys A 1995. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr* 61:1321S-1323S.
 17. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al. 1986. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 124:903-15.
 18. Szmitko PE, Verma S 2005. Antiatherogenic potential of red wine: clinician update. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H2023-30.
 19. de Lange DW, Scholman WL, Kraaijenhagen RJ, Akkerman JW, van de Wiel A 2004. Alcohol and polyphenolic grape extract inhibit platelet adhesion in flowing blood. *Eur J Clin Invest* 34:818-24.
 20. Huxley RR, Neil HA 2003. The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 57:904-8.
 21. Parks DA, Booyse FM 2002. Cardiovascular protection by alcohol and polyphenols: role of nitric oxide. *Ann N Y Acad Sci* 957:115-21.
 22. Rimm EB, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC 1996. Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. *Ann Intern Med* 125:384-9.
 23. Loeb LA, Wallace DC, Martin GM 2005. The mitochondrial theory of aging and its relationship to reactive oxygen species damage and somatic mtDNA mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:18769-70.
 24. Yu BP 2005. Membrane alteration as a basis of aging and the protective effects of calorie restriction. *Mech Ageing Dev* 126:1003-10.
 25. Bokov A, Chaudhuri A, Richardson A 2004. The role of oxidative damage and stress in aging. *Mech Ageing Dev* 125:811-26.
 26. Harman D 1972. The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc* 20:145-7.
 27. Liu J, Head E, Gharib AM, et al. 2002. Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha-lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:2356-61.
 28. Walston J, Xue Q, Semba RD, et al. 2006. Serum antioxidants, inflammation, and total mortality in older women. *Am J Epidemiol* 163:18-26.
 29. Liu J, Ames BN 2005. Reducing mitochondrial decay with mitochondrial nutrients to delay and treat cognitive dysfunction, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Nutr Neurosci* 8:67-89.
 30. Ames BN, Atamna H, Killilea DW 2005. Mineral and vitamin deficiencies can accelerate the mitochondrial decay of aging. *Mol Aspects Med* 26:363-78.
 31. Lee HC, Wei YH 2005. Mitochondrial biogenesis and mitochondrial DNA maintenance of mammalian cells under oxidative stress. *Int J Biochem Cell Biol* 37:822-34.
 32. Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, et al. 2004. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature* 429:417-23.
 33. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI 2005. Essential fatty acids and the brain: from infancy to aging. *Neurobiol Aging* 26 Suppl 1:98-102.
 34. Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, et al. 2005. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: A 8.5-year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiol Aging*.
 35. Scislowski V, Bauchart D, Gruffat D, Laplaud PM, Durand D 2005. Effect of dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on peroxidizability of lipoproteins in steers. *Lipids* 40:1245-56.
 36. Visioli F, Galli C 2002. Biological properties of oli-

- ve oil phytochemicals. *Crit Rev Food Sci Nutr* 42:209-21.
37. Giron MD, Mataix FJ, Suarez MD 1990. Changes in lipid composition and desaturase activities of duodenal mucosa induced by dietary fat. *Biochim Biophys Acta* 1045:69-73.
 38. Mattson FH, Grundy SM 1985. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 26:194-202.
 39. Periago JL, Suarez MD, Pita ML 1990. Effect of dietary olive oil, corn oil and medium-chain triglycerides on the lipid composition of rat red blood cell membranes. *J Nutr* 120:986-94.
 40. Seiquer I, Manas M, Martinez-Victoria E, Huertas JR, Ballesta MC, Mataix FJ 1994. Effects of adaptation to diets enriched with saturated, monounsaturated and polyunsaturated fats on lipid and serum fatty acid levels in miniature swine (*Sus scrofa*). *Comp Biochem Physiol Comp Physiol* 108:377-86.
 41. Mensink RP, Katan MB 1989. Effect of a diet enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids on levels of low-density and high-density lipoprotein cholesterol in healthy women and men. *N Engl J Med* 321:436-41.
 42. Parthasarathy S, Khoo JC, Miller E, Barnett J, Witztum JL, Steinberg D 1990. Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification: implications for dietary prevention of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:3894-8.
 43. Staprans I, Pan XM, Rapp JH, Feingold KR 2005. The role of dietary oxidized cholesterol and oxidized fatty acids in the development of atherosclerosis. *Mol Nutr Food Res* 49:1075-82.
 44. Baroni SS, Amelio M, Sangiorgi Z, Gaddi A, Battino M 1999. Solid monounsaturated diet lowers LDL unsaturation trait and oxidisability in hypercholesterolemic (type IIb) patients. *Free Radic Res* 30:275-85.
 45. Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, et al. 2005. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature* 437:45-6.
 46. Aijanseppa S, Notkola IL, Tjshuis M, van Staveren W, Kromhout D, Nissinen A 2005. Physical functioning in elderly Europeans: 10 year changes in the north and south: the HALE project. *J Epidemiol Community Health* 59:413-9.