



Facultad de
Ciencias de la Salud
y del Deporte - Huesca
Universidad Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Nutrición Humana y Dietética

COMPONENTES BIOLÓGICOS DEL ACEITE DE OLIVA EN LA SALUD CARDIOVASCULAR: MECANISMOS DE ACTIVIDAD FISIOLÓGICA FUNCIONAL.

Revisión Bibliográfica

BIOLOGICAL COMPONENTS OF OLIVE OIL IN CARDIOVASCULAR HEALTH: MECHANISMS OF FUNCTIONAL PHYSIOLOGICAL ACTIVITY.

Bibliographic review

AUTORA DEL TRABAJO

Mariam Sriti Indacoechea

TUTOR

Dr. Carlos Serón Arbeloa

Área de medicina

Mayo 2024

RESUMEN

Según la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades cardiovasculares suponen la principal causa de muerte en todo el mundo. Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de estas enfermedades se incluyen entre otros el colesterol elevado en sangre, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la diabetes, la obesidad y estilos de vida inadecuados como el sedentarismo, el exceso de alcohol y una dieta inadecuada. Con relación a esta última existe la posibilidad de ejercer acciones preventivas y de control de estas enfermedades, modificando la ingesta dietética a favor de nutrientes y componentes biológicamente activos con efectos potencialmente beneficiosos sobre el aparato cardiovascular, siendo el aceite de oliva el mejor exponente para ser estudiado en profundidad, y uno de los alimentos más populares y de primera elección en la dieta mediterránea. En este trabajo se plantea analizar los principales productos bioactivos que lo componen y su efecto protector sobre las enfermedades cardiovasculares.

Sus efectos beneficiosos se atribuyen a la presencia de ácidos grasos monoinsaturados, especialmente el ácido oleico, que ejerce una acción beneficiosa en los vasos sanguíneos reduciendo los niveles de LDL (colesterol malo) a la vez que aumenta HDL (colesterol bueno) y a una serie de compuestos minoritarios que ejercen la función de conservar el endotelio y han demostrado tener potentes propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antihipertensivas, antiproliferativas y antitrombóticas.

***Palabras clave:** aceite de oliva, enfermedades cardiovasculares, colesterol elevado, hipertensión, tabaquismo, diabetes, obesidad, sedentarismo, dieta mediterránea, productos bioactivos, ácido oleico, HDL, LDL, compuestos minoritarios, antiinflamatorias, antioxidantes, antihipertensivas, antiproliferativas, antitrombóticas.*

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ACEITE DE OLIVA: generalidades	4
1.1.1 Definición y clasificación	4
1.1.2 Historia	6
1.1.3 Composición química	7
1.1.3.1 Fracción saponificable	7
1.1.3.2 Fracción insaponificable	9
1.1.4 Descripción del proceso de obtención	11

1.2 ACEITE DE OLIVA Y SALUD

1.2.1 Razones que aconsejan su consumo	13
1.2.2 Enfermedades cardiovasculares	15
1.2.3 Trombosis	18
1.2.4 Prevención oxidación celular	18
1.2.5 Propiedades antiinflamatorias	19

2. OBJETIVOS 20

3. MATERIAL Y MÉTODOS 21

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 22

4.1. Ácido oleico	23
4.2 Polifenoles	25
4.2.1 Oleuropeína	30
4.2.2 Escualeno	32
4.3 Tocoferoles	34
4.4 Fitoesteroles	35
4.5 Oleocanthal	35

5. CONCLUSIONES 37

6. BIBLIOGRAFÍA 38

7. ANEXOS 40

LISTADO DE ABREVIATURAS UTILIZADAS POR ORDEN DE APARICIÓN

- LDL: Lipoproteína de Baja Densidad, conocida como "colesterol malo"
- HDL: Lipoproteína de Alta Densidad, conocida como "colesterol bueno"
- NO: Óxido Nítrico
- TNF α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa
- NF κ B: Factor Nuclear kappa-B
- OA: Ácido Oleico
- MUFA: Ácidos Grasos Monoinsaturados
- PUFA: Ácidos Grasos Poliinsaturados
- IL: Interleucinas
- VSMC: Células del Músculo Liso Vascular
- LPS: Lipopolisacáridos
- iNOS: Óxido Nítrico Sintasa Inducible
- MMP: Metaloproteinasa de Matriz
- ECV: Enfermedades Cardiovasculares

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ACEITE DE OLIVA: GENERALIDADES

1.1.1 Definición y clasificación

El aceite de oliva es el zumo oleoso natural de los frutos maduros del olivo y se podría considerar como el alimento más emblemático de la Dieta Mediterránea. Es un alimento altamente energético que aporta 9 kcal/g procedentes de sus ácidos grasos, principalmente el ácido oleico, que representa el 68-81,5% y por lo que el aceite es considerado una grasa monoinsaturada. Además, posee efectos positivos sobre la salud de los consumidores lo que lo convierte en un alimento funcional. [1]

La clasificación se realiza según la normativa europea (Reglamento (CEE) N° 2568/91, y sus modificaciones posteriores) (UE, 1991), que establece ocho categorías diferentes: aceite de oliva virgen extra, aceite de oliva virgen, aceite de oliva virgen lampante, aceite de oliva refinado, aceite de oliva compuesto de aceite de oliva refinado y aceite de oliva vírgenes, aceite de orujo de oliva, aceite de orujo de oliva crudo y aceite de orujo de oliva refinado. [1] (Figura 1)

Solo ciertas categorías de aceite de oliva pueden ser vendidas directamente al por menor: aceite de oliva virgen extra, aceite de oliva virgen, aceite de oliva compuesto de aceites de oliva refinados y aceites de oliva vírgenes y el aceite de orujo de oliva. [1]

Existen tres categorías de aceites de oliva vírgenes:

- El aceite de oliva virgen extra es de la mejor calidad, sin defectos y con un sabor afrutado. Su acidez no debe ser superior al 0,8%.
- El aceite de oliva virgen puede tener algunos defectos sensoriales en pequeñas cantidades y su acidez no debe ser superior al 2%.
- El aceite de oliva virgen lampante es de calidad inferior, con una acidez superior al 2% y no tiene características afrutadas ni defectos sensoriales importantes. Este tipo de aceite no se vende en el mercado minorista y se utiliza principalmente con fines industriales después de ser refinado. [1]

Otras categorías de aceite de oliva:

- El aceite de oliva refinado es el resultado del proceso de refinado de un aceite de oliva virgen defectuoso y no se vende al por menor. Tiene un grado de acidez de hasta el 0,3%.
- El aceite de oliva compuesto por aceites de oliva refinados y aceites de oliva vírgenes es una mezcla de aceite de oliva refinado con aceite de oliva virgen extra y/o virgen, con un grado de acidez de hasta el 1%.
- El aceite de orujo de oliva crudo se obtiene de la pasta residual del proceso de extracción del aceite de las aceitunas.
- El aceite de orujo de oliva refinado es el resultado de refinar y mezclar el aceite de orujo de oliva crudo con aceites de oliva vírgenes, con un grado de acidez de hasta el 1%. [1]

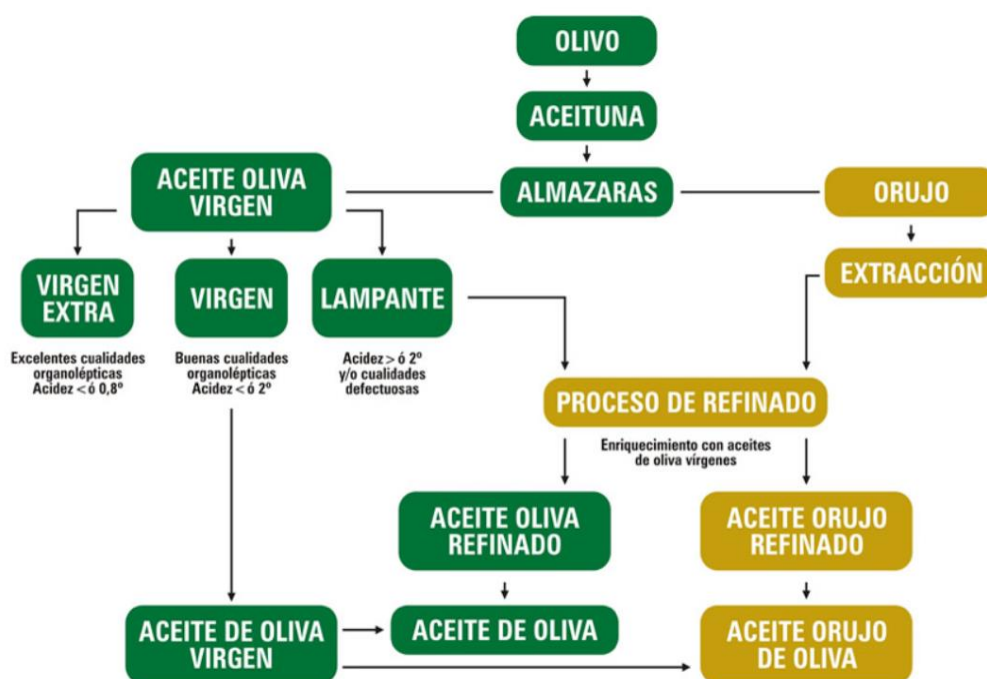


Figura 1. Domicilio, M. A. A. (2021, 20 mayo). *Tipos de Aceite de Oliva según la Aceituna*. Mi Aceite A Domicilio.

<https://koinecommerce.com/blog-cerespain/historia-del-aceite-y-las-aceitunas/>

1.1.2 Historia

El origen del aceite de oliva se remonta a la antigüedad y a las civilizaciones mediterráneas con 200 referencias en la Biblia, siendo uno de los aceites alimenticios más antiguos después del aceite de sésamo y muy importante en las economías y culturas de varias regiones.

Históricamente se sitúa en Oriente Medio entre Siria, Irán y Grecia aunque a ciencia cierta se desconoce tanto el momento de comienzo del cultivo del olivo como el de la producción de aceite de oliva. [2] (Figura 2)

Se cree que los olivos fueron cultivados y el aceite de oliva producido por primera vez por los griegos, quienes consideraban que el aceite de oliva era un regalo de la diosa Atenea y lo utilizaban para múltiples propósitos, desde la fabricación de cetros reales hasta su aceite, la alimentación, la medicina y en ceremonias religiosas. Era tan importante en la sociedad griega que se utilizaba como moneda y se le otorgaba a los atletas olímpicos. [2]

Los romanos adoptaron el uso del aceite de oliva de la antigua Grecia mejorando las técnicas de cultivo y producción, y lo distribuyeron por todo su imperio, utilizándolo para cocinar, iluminar y con fines medicinales debido a sus propiedades curativas. No obstante, con la caída del imperio Romano, el cultivo y uso del aceite de oliva se limitaron a los territorios mediterráneos. [2]

Durante la Edad Media, en España, los árabes tenían sistemas de riego avanzados para cultivar olivos en regiones áridas y el aceite de oliva era esencial en la cocina islámica y se utilizaba en diversos platos. [2]

Por tanto, gracias a la invasión de los árabes, tanto el cultivo como la calidad del aceite mejoraron e incluso las palabras olivo y aceite derivan del griego *Elaia* que dió origen a *Olea* en latín y, posteriormente a oliva, olivo, olive, oil, oleo, etc- y del hebreo *Zait* que se convirtió en la árabe *Zaitun* -de donde provienen aceite, aceituna, acebuche y otras. [2]



Figura 2. Merayo, P. (2023, 22 marzo). *Historia del aceite y las aceitunas*. Blog Cerespain.

<https://koinecommerce.com/blog-cerespain/historia-del-aceite-y-las-aceitunas/>

El olivo es la base de la agricultura de secano en la cuenca mediterránea desde hace más de 1000 años. Los países mediterráneos son los principales productores y consumidores de aceite de oliva, y la Unión Europea produce aproximadamente el 67% del aceite de oliva mundial. Italia y España son los mayores consumidores de aceite de oliva en la Unión Europea, mientras que Grecia tiene el mayor consumo per cápita. España es el mayor exportador de aceite de oliva a nivel mundial. [2] (Gráfico 3)

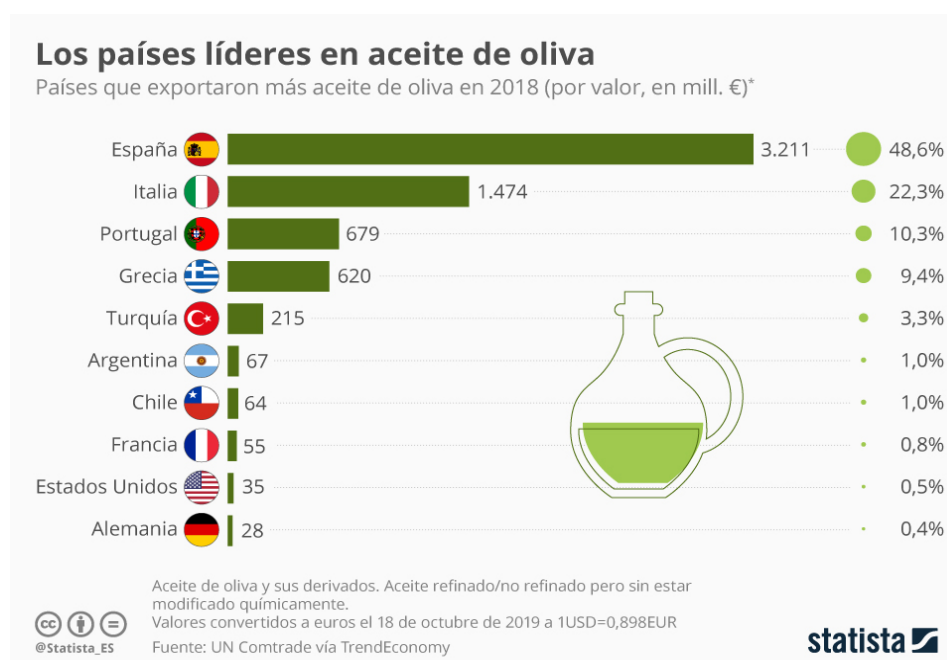


Gráfico 3. Moreno, G. (2019, 18 octubre). Infografía: España, exportador líder de aceite de oliva en el mundo. Statista Daily Data. <https://es.statista.com/grafico/19695/mayores-exportadores-de-aceite-de-oliva-por-valor/>

1.1.3 Composición química

El aceite de oliva se puede dividir en una fracción saponificable mayoritaria y una fracción insaponificable de compuestos minoritarios. (Figura 5)

1.1.3.1 Fracción saponificable

El aceite de oliva contiene principalmente triglicéridos, representando aproximadamente el 99% del contenido. Los ácidos grasos en los triglicéridos se encuentran en diferentes proporciones, siendo la

trioleína la más común OOO (40-59%), seguida de la dioleína OOL (12,5-20%), la dioleína POO (12-20%), la POL (5,5-7%) y la SOO (3-7%) junto a trazas de LOL, OLnL, POP y POS, entre otros. Donde, O: ácido oleico, L: ácido linoleico, P: ácido palmítico, S: ácido esteárico. También se encuentran pequeñas cantidades de diglicéridos y monoglicéridos, que son el resultado de la hidrólisis de los triglicéridos o una síntesis incompleta. Los diglicéridos pueden estar presentes en una proporción del 1-2,8%, mientras que los monoglicéridos están presentes en proporciones inferiores al 0,25%. [1]

El aceite de oliva es una grasa vegetal que a diferencia de otras grasas vegetales, destaca por su alto contenido en ácido oleico (C18:1 ω 9) frente a otros ácidos grasos también presentes como son el ácido palmítico (C16:0), palmitoleico (C16:1), esteárico (C18:0), linoléico (C18:2 ω 6), linolénico (C18:3 ω 3). [1]

En la siguiente tabla aparecen los porcentajes de los ácidos grasos mayoritarios.

Ácidos grasos	%
16:0	12.8
18:0	2.7
18:1 n-9	71.9
18:2 n-6	5.6
18:3 n-3	0.7
Otros	6.3
Ácidos grasos saturados	16.3
Ácidos grasos monoinsaturados	77.5
Ácidos grasos poliinsaturados	6.4

Tabla 4. Unknow. (2022, 2 octubre). *Composición del aceite de oliva*. dokumen.tips. https://dokumen.tips/documents/composicion-del-aceite-de-oliva.html?page=1#google_vignette

Los ácidos grasos poliinsaturados con 18 carbonos, como el linoleico (18:2 ω 6) y el alfa-linolénico (18:3 ω 3) son esenciales e indispensables para el ser humano, ya que no pueden ser sintetizados y deben ser aportados a través de la dieta. Sin embargo, es importante mantener un equilibrio adecuado entre las series ω 3 y ω 6 en la dieta, ya que un exceso de ácido linoléico y su conversión a ácido araquidónico (C20:4 ω 6), puede impedir la síntesis de ácidos grasos poliinsaturados de cadenas largas

como el ácido eicosapentanoico (EPA 20:5 ω 3) o el ácido decosahexanoico (DHA, 22:6 ω 3), a partir del precursor alfa-linolénico, lo que podría causar daños en el organismo. [1] [3]

La OMS recomienda un ratio ω 6/ ω 3 de 5:1 a 10:1 sobre todo importante durante el crecimiento, ya que los ácidos grasos EPA y DHA son fundamentales para el desarrollo del cerebro y la retina. También está relacionado con el estrés oxidativo con funciones anti-agregante plaquetaria y antiinflamatoria. Este ratio se encuentra en el aceite de oliva, pero no en otros aceites vegetales, excepto el de soja. [1] [3]

1.1.3.2 Fracción insaponificable

Dentro de los componentes minoritarios que suponen el 2%, encontramos principalmente alcoholes alifáticos, esteroides, tocoferoles, carotenoides, clorofilas y compuestos fenólicos, compuestos que desde el punto de vista químico no se relacionan con los ácidos grasos. Entre los que presentan una función biológica destacable nos encontramos [3]:

1. Terpenos o hidrocarburos: familia de lípidos simples precursores de vitaminas lipófilas y esteroides:
 - **Escualeno**: representa el 40% de la fracción insaponificable y es precursor de colesterol y fitoesteroides. [3]
 - **Tocoferoles**: responsables de evitar la oxidación de ácidos grasos. El más abundante en el aceite de oliva es el α -tocoferol o vitamina E, que tiene función antioxidante en las membranas celulares y lipoproteínas después de ser absorbido intestinalmente. [3]
 - El **ubiquinol o CoQ10** reducida: se encuentra en cantidades significativas en el aceite de oliva y es un compuesto importante en la membrana interna mitocondrial, participando en los mecanismos de transporte de electrones de las células. [3]
 - La **vitamina A**, también conocida como retinol: actúa como antioxidante y es esencial para las células de la retina y la visión. En ciertos tipos celulares puede convertirse en ácido retinoico, un importante factor de transcripción. [3]
2. Compuestos fenólicos: la concentración de fenoles totales varía entre 40-900 mg/kg y depende de factores como la maduración del fruto y la variedad de la aceituna. Interesan especialmente los OOPCs (Olive Oil Phenolic Compounds), compuestos fenólicos exclusivos del aceite de oliva que tienen capacidad de disolución en soluciones acuosas y lipídicas. Estos compuestos forman parte del sistema químico de defensa del fruto y tienen funciones como

actividad antimicrobiana y protección frente al daño oxidativo causado por la luz UV, lo que los convierte en los principales responsables de las propiedades antioxidantes del aceite de oliva virgen extra. [3] Destacan:

- **Ácidos fenólicos:** están presentes en cantidades inferiores a 1 mg/kg. Se subdividen en dos grupos: ácidos benzoicos y ácidos cinámicos. Éstos últimos poseen propiedades protectoras contra enfermedades relacionadas con el daño oxidativo. [3]
- **Lignanos:** polímeros fenólicos que se encuentran en el aceite de oliva virgen y contribuyen al sabor, aroma y color del mismo. La cantidad de lignanos puede variar entre distintos aceites, pero puede llegar a ser de hasta 100 mg/kg. Desde el año 2000, se ha descubierto la presencia de (+)-1-pinoresinol y (+)-1-acetoxipinoresinol en la fracción fenólica de los lignanos en muestras de aceites. [3]
- **Alcoholes fenólicos:** destacando el hidroxitirosol y el tirosol presentes en concentraciones de 1,8 y 1,9 mg/kg respectivamente. [3]
- **Secoiridoides:** son los que más abundan junto con los lignanos, presentes en cantidades de 27-32 mg/kg. Se encuentran exclusivamente en plantas de la familia Oleaceae, como *Olea europea* L. [3]

Los compuestos mencionados derivan de los terpenos y suelen estar glicosilados en las plantas. La oleuropeína es el principal glicósido en el aceite de oliva, responsable del sabor amargo de las aceitunas inmaduras. [3]

- **Flavonoides:** se subdividen en flavonas, flavonoles, flavanones y flavanoles. Algunos ejemplos de flavonas son la apigenina y la luteolina, que podrían derivar de apigenin glucósidos y luteolín-7-glucósido. Recientemente, se ha descubierto un compuesto similar a ellos, llamado (+) taxifolin, en aceites de oliva españoles. En los últimos años, los flavonoides han sido objeto de numerosos estudios debido a sus posibles aplicaciones en la salud. [3]
3. Esteroles vegetales o fitoesteroles: derivan del escualeno y los más destacables en el aceite de oliva son el β -sitosterol, el 5-avenasterol y el campesterol. Estos compiten con el colesterol por su incorporación a las micelas en el intestino, lo que reduce la absorción de colesterol durante la digestión. Además, se ha comprobado que tienen efectos anticancerígenos en el colon, mama y próstata, así como propiedades antiinflamatorias. [3]

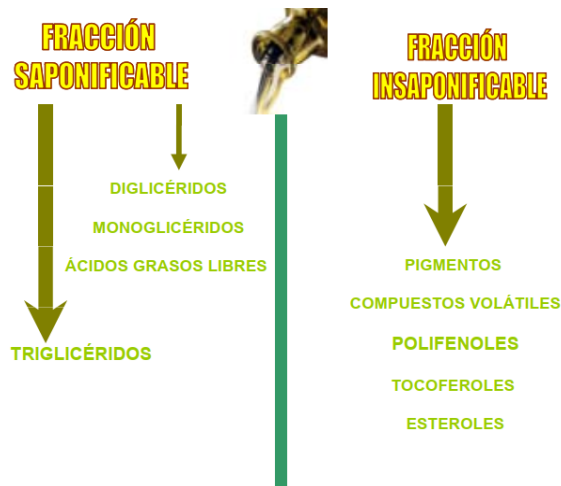


Figura 5. Unknown. (2022b, octubre 2). *Composición del aceite de oliva*. dokumen.tips.
https://dokumen.tips/documents/composicion-del-aceite-de-oliva.html?page=1#google_vignette

1.1.4 Descripción del proceso de obtención

La aceituna se recolecta en su punto de madurez entre noviembre y marzo, evitando que caiga al suelo. Luego, se transporta sin aplastar hasta la almazara o molino donde se elaboran los distintos tipos de aceite. Las olivas son lavadas y almacenadas antes de ser molidas. Es importante minimizar el tiempo de almacenamiento para evitar alteraciones en la aceituna que afecten posteriormente la calidad del aceite. El aceite, que se encuentra en forma de gotitas, se extrae de la aceituna a través de una molienda que destruye los tejidos vegetales que lo contienen. Después de la molienda, se obtiene una pasta por presión en prensa o centrifugación, que se separa en una parte líquida compuesta por el aceite y el agua de vegetación, y una parte sólida, compuesta por el orujo y el agua de vegetación. Acto seguido, se separa el aceite del agua de vegetación mediante decantación o centrifugación y se obtiene el aceite de oliva virgen. Si este aceite es de muy buena calidad y su acidez no supera los 0,8°, se puede envasar directamente como aceite de oliva virgen extra. Sin embargo, si su acidez no supera los 2°, se le llama aceite de oliva virgen, siendo la diferencia entre ambos simplemente organoléptica, ya que su valor nutricional es el mismo. [1] (Figura 6)

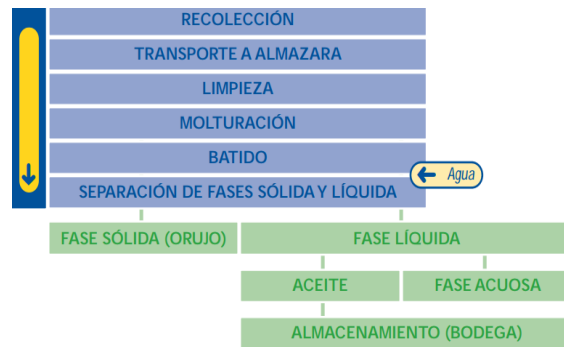
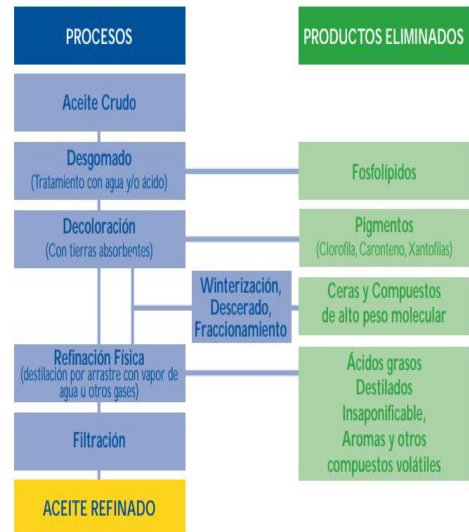
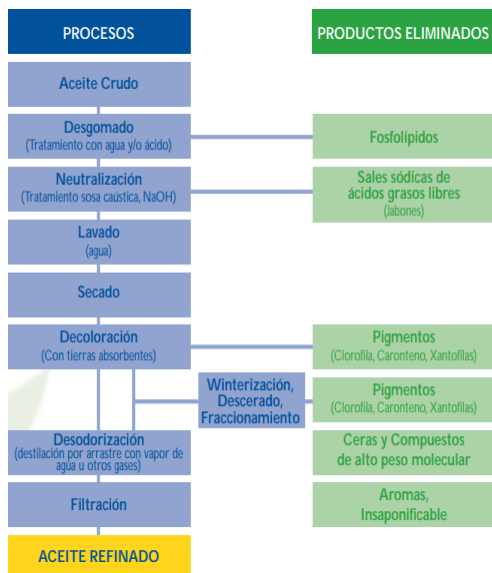


Figura 6. Informe instituto omega3 | *Esencia de Olivo - Aceite de Oliva.* (s. f.). *Etapas en la elaboración del aceite.*
<http://www.esenciadeolivo.es/informe-instituto-omega3/>

No todos los aceites de oliva producidos son aptos para consumo directo debido a sus características organolépticas y fisicoquímicas. Los aceites de oliva virgen corriente y virgen lampante deben ser refinados debido a su alta acidez y propiedades inadecuadas para su consumo. [1]

El refinado del aceite virgen consiste en neutralización, decoloración y desodorización para eliminar la acidez, colores no deseados y olores desagradables. La neutralización puede ser química o física, siendo esta última la más utilizada actualmente. (Figuras 7 y 8). La decoloración se realiza añadiendo tierras decolorantes al aceite para eliminar colores no deseados, pero también se eliminan compuestos vitamínicos y funcionales. La desodorización se lleva a cabo con vapor o nitrógeno para eliminar olores desagradables, pero también se pierden los aromas naturales del aceite de oliva virgen. [1]

El proceso de refinado produce un aceite comestible incoloro, insípido e inodoro. Sin embargo, para su comercialización se le añade color, aroma y sabor mediante la mezcla con aceite de oliva virgen en una proporción del 20%. Esto da como resultado el producto conocido como "ACEITE DE OLIVA". [1]



Figuras 7 y 8. Informe instituto omega3 | Esencia de Olivo - Aceite de Oliva. (s. f.). *Esquemas de la refinación química y refinación física.* <http://www.esenciadeolivo.es/informe-instituto-omega3/>

1.2 ACEITE DE OLIVA Y SALUD

1.2.1 Razones que aconsejan su consumo

La Fundación Española del Corazón (FEC) afirma que consumir aceite de oliva a diario resulta beneficioso para la salud del corazón debido a su contenido en ácidos grasos y antioxidantes, los cuales previenen la arteriosclerosis. Además, disminuye el colesterol tipo LDL y reduce la presión arterial. [4]

"Este zumo de aceituna natural, considerado el oro líquido de nuestra dieta, nos aporta un alto valor nutritivo necesario para seguir una alimentación equilibrada y saludable, esencial para el correcto funcionamiento del motor principal del organismo, nuestro corazón", señala el Dr. Leandro Plaza, presidente de la FEC. [4]

El aceite de oliva virgen contiene altos niveles de antioxidantes y vitaminas, así como carotenos y polifenoles que también son antioxidantes y previenen enfermedades crónicas como la enfermedad cardiovascular. Los polifenoles son compuestos con múltiples estructuras fenólicas de hidroxilo y anillos aromáticos. Se encuentran en forma libre, unida o esterificada y son metabolitos secundarios comunes en las plantas. La concentración de polifenoles en el aceite varía dependiendo de factores como el clima, las técnicas de extracción y las condiciones de almacenamiento. Son conocidos por sus efectos antiinflamatorios y antitrombóticos, protegiendo el corazón de la arterioesclerosis, un proceso

de estrechamiento y endurecimiento de las arterias que se debe al envejecimiento. La arteriosclerosis causa diversas enfermedades cardiovasculares como angina de pecho, infarto de miocardio e hipertensión, por lo que los polifenoles ayudan a conservar la función endotelial al aumentar el óxido nítrico y reducir el estrés oxidativo y el riesgo isquémico. [5]

Se han encontrado más de 30 compuestos fenólicos en el aceite: secoiridoides (como la oleuropeína), alcoholes fenólicos (como el hidroxitirosol y tirosol), ácidos fenólicos (como el ácido ferúlico y vainílico), flavonas y liganos. El hidroxitirosol, de interés actual, es el principal componente biológicamente activo que se encuentra en la hoja del olivo, la aceituna y el aceite de oliva, descartando el resto de aceites, ya que se elimina con el refinado. [5]

La oleuropeína es el componente más activo de las hojas del olivo, con hasta un 20% de Oleuropein. Pertenece al grupo de los secoiridoides y junto con el hidroxitirosol, le proporcionan al aceite de oliva su sabor amargo. Se utiliza como cosmética y extracto en forma nutracéutica en los países del Mediterráneo, ya que se le atribuyen diversas propiedades: antioxidante, antiinflamatoria, antiaterogénica, anticancerígena, antimicrobiana y antiviral. (Figura 9) En este trabajo nos centraremos en su efecto cardioprotector, ya que se ha demostrado que es eficaz contra la cardiotoxicidad aguda por adriamicina, y que exhibe actividades antiisquémicas e hipolipidémicas. [6]

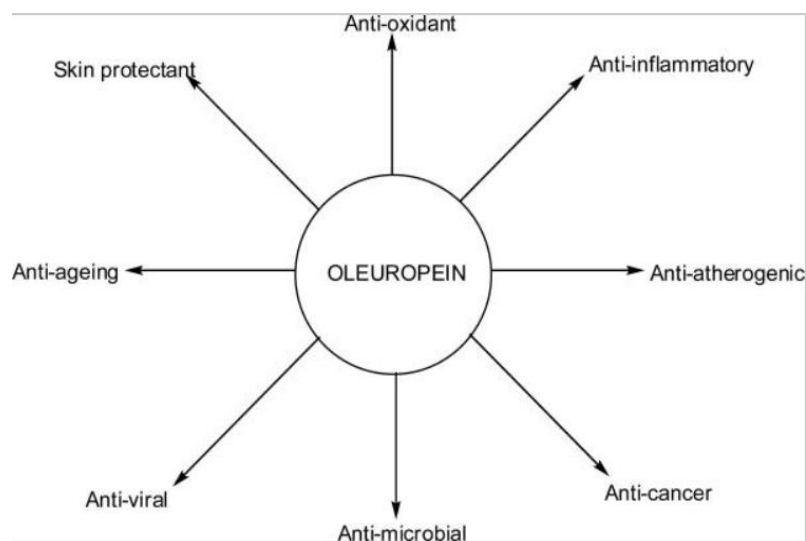


Figura 9. Omar, S. H. (2010). Oleuropein in Olive and its Pharmacological Effects. *Scientia Pharmaceutica*, 78(2), 133-154. <https://doi.org/10.3797/scipharm.0912-18>

El aceite de oliva también contiene ácido oleico, un ácido graso monoinsaturado (MUFA) que representa aproximadamente el 70-80% del aceite de oliva y ayuda a reducir el colesterol LDL y aumentar el colesterol HDL en los vasos sanguíneos, lo que lo convierte en un alimento saludable. Hay evidencias suficientes que muestran su papel beneficioso sobre las enfermedades cardiovasculares al alterar la composición y fluidez de las membranas celulares, regular las concentraciones de lípidos y lipoproteínas, estabilizar los niveles posprandiales de glucosa en sangre y presión arterial, mejorar la

disfunción endotelial, aliviar la resistencia a la insulina y estabilizar las placas arteriales ateroscleróticas retrasando el proceso de la aterosclerosis. [5]

“La sustitución de grasas saturadas por grasas insaturadas en la dieta contribuye a mantener niveles normales de colesterol sanguíneo. Tanto el ácido oleico como el ácido omega 3 son grasas insaturadas” explica el Dr. Plaza; quien añade que, para disminuir el riesgo cardiovascular y en general mejorar la salud, es aconsejable seguir la dieta mediterránea y emplear el aceite de oliva como la principal grasa en nuestra alimentación. [4] (Figura 10)



Figura 10. NatiDN. (s. f.-b). La nueva «Guía de la Alimentación Saludable» de SENC. Dieta Nutricionista. <https://www.dietanutricionista.com/la-nueva-guia-de-la-alimentacion-saludable-de-senc/>

1.2.2 Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares son trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos que constituyen la principal causa de defunción a nivel mundial, especialmente en países de ingresos bajos y medios. Estas enfermedades incluyen las cardiopatías coronarias, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades vasculares periféricas, insuficiencia cardíaca, cardiopatías reumáticas y congénitas y miocardiopatías, siendo la cardiopatía isquémica la principal causa de muerte a nivel global. [7]

Existen indicios que apuntan que el aceite de oliva tiene propiedades preventivas y terapéuticas en enfermedades cardiovasculares debido a su alto contenido en ácido oleico.

Ancel Keys y sus colaboradores fueron los primeros en sugerir que el aceite de oliva podría tener un papel en la prevención de estas enfermedades, basándose en estudios realizados en Italia donde se observó una baja incidencia de enfermedad coronaria debido al alto consumo de grasas monoinsaturadas. Además, las personas del mediterráneo que consumen muchas vitaminas antioxidantes, tienen menos riesgo de padecerlas. [7]

Los principales factores de riesgo incluyen la genética, la demografía y el nivel socioeconómico, así como otros factores modificables:

Alimentación inadecuada

La mayor parte de las dietas de los países de la Europa occidental y septentrional se basan en un alto contenido en grasas saturadas que se relacionan con el riesgo de sufrir obesidad, diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión e hiperuricemia e incluso con altas tasas de morbilidad y mortalidad por cardiopatía coronaria. Sin embargo, en los países mediterráneos donde se consume aceite de oliva como principal fuente de grasa, hay una baja incidencia de cardiopatía coronaria. [7]

Hiperlipidemia

Se produce una elevación de los niveles de lípidos en sangre. El aceite de oliva es una fuente de antioxidantes que tiene efectos positivos al evitar la peroxidación lipídica y disminuir el riesgo de formación de placas ateromatosas. [7]

Hipercolesterolemia

Los niveles cLDL en la sangre están directamente relacionados con el riesgo de sufrir un infarto. La LDL es la principal causa de las enfermedades cardiovasculares. Una vez es oxidada, puede ser perjudicial para la salud humana. Sin embargo, cuando las células no pueden absorber todo el colesterol, este se acumula en la pared de las arterias originando un estrechamiento que da lugar a la aterosclerosis. [5]

Por otro lado, un aumento del nivel de HDL, está relacionado de forma dependiente con la concentración de polifenoles en el aceite. Se encarga de transportar el colesterol desde los macrófagos hasta el hígado y posteriormente fuera del cuerpo, lo que se conoce como “transporte inverso de colesterol”. También protege el endotelio, evitando la formación temprana de la placa aterosclerótica. [5]

El aceite de oliva tiene efectos diferenciales en comparación con otros aceites vegetales en la reducción del colesterol LDL y la prevención de la disminución del colesterol HDL. También protege

el endotelio, evitando la formación temprana de la placa aterosclerótica. Inhibe la oxidación del LDL gracias a su contenido de antioxidantes, especialmente tocoferoles y compuestos fenólicos. Posee un efecto inmunorregulador en la arteriosclerosis, al modular los procesos de inflamación en la pared arterial inhibiendo la producción de citoquinas, la adhesión de los leucocitos a la pared arterial y la agregación plaquetaria. [5]

Hipertensión arterial

La presión arterial está asociada con el riesgo de las enfermedades cardiovasculares. La hipertrigliceridemia posprandial es un factor de riesgo cardiovascular importante porque niveles elevados de triglicéridos en sangre pueden causar distensibilidad de las arterias y un aumento de la presión arterial. Ésta tiende a ser más baja en individuos vegetarianos o que siguen una alimentación mediterránea caracterizada por el consumo de aceite de oliva, cereales, frutas, verduras y productos lácteos y carnes. Aunque no se ha determinado con precisión qué elementos son responsables de los efectos antihipertensivos de esta dieta, se cree que se debe a una combinación de factores favorables como el bajo contenido en ácidos grasos saturados (AGS), alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) procedentes del aceite de oliva, hidratos de carbono ricos en fibra, elevado contenido de micronutrientes (potasio, calcio, magnesio y vitaminas) y poca cantidad de sal. Un estudio reciente encontró que añadir aceite de oliva a la dieta puede reducir la presión arterial de manera independiente de otros factores, sin relación existente con los ácidos grasos monoinsaturados. [5] [6]

Diabetes mellitus

La diabetes es una enfermedad común en países desarrollados que requiere medidas dietéticas específicas, como cuidar la calidad de la grasa alimentaria. Por ello, los diabéticos no dependientes de insulina (DMNID) o con riesgo de desarrollarla, deben moderar el consumo de grasa, especialmente grasa saturada y consumir aceites monoinsaturados como principal fuente. Estudios han demostrado que una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados mejora la tolerancia a la glucosa, tiene un efecto positivo en los niveles de lípidos y reduce los niveles de triglicéridos y LDL, mientras mantiene o incluso aumenta los niveles de HDL. [7]

Obesidad

Los individuos con exceso de grasa en el abdomen tienen mayor probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares debido a sus efectos negativos en el perfil lipídico, la presión arterial y su relación con la diabetes. Según estudios epidemiológicos, los países mediterráneos tienen una menor prevalencia de sobrepeso y obesidad. [7]

Es importante la prevención de las enfermedades cardiovasculares mediante un estilo de vida saludable con el seguimiento de una dieta adecuada, realización de ejercicio de forma regular (se recomienda realizar 150 minutos de actividad física moderada o 75 minutos de actividad física intensa a la semana), gestionar el estrés (factor de alto riesgo de enfermedad cardiovascular) y abandonar el alcohol y el tabaco. Para su tratamiento se pueden utilizar fármacos y procedimientos quirúrgicos (como trasplantes de corazón, prótesis valvulares, balón intraaórtico, stent coronario, marcapasos, etc). [7]

1.2.3 Trombosis

El endotelio es un órgano autocrino y paracrino que regula el tono vascular a través de la interacción entre las células endoteliales y el músculo liso vascular. La disfunción endotelial contribuye a una respuesta inflamatoria, disfunción de vasodilatación y vasoconstricción, alteración de la permeabilidad, trombosis, esclerosis vascular y agregación plaquetaria, que son elementos clave en el desarrollo de enfermedades vasculares y que van a dar lugar a la formación de placas ateroscleróticas y a la aparición de complicaciones. El NO es esencial para mantener la función endotelial.

El aceite de oliva tiene efectos beneficiosos en la prevención de la trombosis, ya que el ácido oleico y sus antioxidantes reducen la presión arterial, protegen el endotelio de las arterias y disminuyen la inflamación. Además, reduce la agregación plaquetaria (que favorece la aparición de un trombo) al aumentar los umbrales de concentración para compuestos como colágeno y adrenalina que la inducen. Por otro lado, disminuye la liberación de tromboxano A₂ (esencial en la agregación plaquetaria) y los niveles del Factor von Willebrand (Factor vW). Esto evita la adherencia de las plaquetas a la pared del vaso sanguíneo. El aceite también interviene en el proceso de coagulación al reducir el factor procoagulante VII y el Inhibidor del Factor Tisular (TFPI), que modula el efecto del Factor Tisular (TF) en la formación de coágulos. [8]

1.2.4 Prevención de la oxidación celular

El estrés oxidativo se considera la causa de trombosis, infiltración de células inflamatorias, depósitos grasos e inestabilidad hemodinámica por lo que conduce a una alteración de la homeostasis cardiovascular. Se produce como consecuencia de una alteración en el equilibrio entre los niveles intracelulares de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y antioxidantes. Los radicales libres y especies reactivas son sustancias químicas con alto potencial tóxico que se encuentran en el cuerpo y causan diversas enfermedades y patologías. Los procesos oxidativos pueden desencadenar una respuesta inflamatoria al activar monocitos o inhibir la síntesis de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) o las interleucinas-1 β (IL-1 β) o IL-17 entre otras.

La inhibición “in vivo” del NFkB podría ser el vínculo entre la oxidación e inflamación postprandial, y ha sido relacionada con la acción de los aceites ricos en fenoles en pacientes obesos. [8]

La nutrición juega un papel importante en los procesos oxidativos ya que influye en la susceptibilidad de las células a sufrir “estrés oxidativo” y en su capacidad para defenderse y prevenirlo. La grasa es un elemento crucial en la dieta debido a su capacidad de causar daño oxidativo a través de su insaturación. Las membranas biológicas adaptan su composición en fosfolípidos al perfil lipídico (ácidos grasos) de la dieta. [8] (Figura 11)

El aceite de oliva es rico en ácido oleico y antioxidantes fenólicos (vitamina E, hidroxitirosol...) lo que lo convierte en una importante forma de prevenir el estrés oxidativo a través de la nutrición. Los OOPCs son antioxidantes que protegen contra los radicales libres y también pueden influir en la expresión genética y la producción de metabolitos.

El aceite de oliva es considerado el menos oxidativo en comparación con otros aceites vegetales, tanto en su estado crudo como cuando se utiliza para freír alimentos, y destaca por sus propiedades antioxidantes. [8]



Figura 11. Informe instituto omega3 | Esencia de Olivo - Aceite de Oliva. (s. f.-c). *Factores que intervienen en el balance oxidativo celular.* <http://www.esenciadeolivo.es/informe-instituto-omega3/>

1.2.5 Propiedades antiinflamatorias

La respuesta inflamatoria juega un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis, involucrando marcadores y mediadores inflamatorios como la molécula 1 de adhesión celular intercelular y la proteína C reactiva. Como hemos visto anteriormente, el aceite de oliva es un componente clave de la dieta mediterránea debido a su alto contenido de ácidos grasos monoinsaturados. Además, contiene una amplia variedad de componentes beneficiosos como tocoferoles, fitoesteroles, flavonoides y compuestos fenólicos hidrófilos (oleuropeína, hidroxitirosol, tirosol y oleocanthal).

Estos compuestos cuentan con una declaración de propiedades saludables aprobada por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria y han demostrado tener propiedades antioxidantes y

antiinflamatorias, lo que los convierte en potenciales agentes terapéuticos para el tratamiento de diversas enfermedades. [8]

Dentro de estos compuestos, se observó que el oleocantal y la oleaceína activaron vías saludables para el envejecimiento y redujeron el estrés oxidativo. Además, estas dos moléculas inhiben la misma enzima ciclooxigenasa (COX) en la vía de la biosíntesis de prostaglandinas, lo que ayuda a reducir la respuesta inflamatoria. [9]

Por otra parte, investigadores de Estados Unidos (*Gary Beauchamp: Centro de Sentidos Químicos Monell de Filadelfia, revista Nature*) han encontrado el componente oleocantal en el jugo de la aceituna con efectos similares al fármaco ibuprofeno y que al igual que éste, inhibe la actividad de las enzimas ciclooxigenasas COX-1 y COX-2 responsables de la síntesis de eicosanoides pro-inflamatorios. Parece que ingerir diariamente 50 gramos de aceite de oliva que contiene 200 microgramos de oleocantal, equivale al 10% de la dosis recomendada de ibuprofeno para aliviar el dolor en un adulto. Este descubrimiento explica los diversos beneficios de la dieta mediterránea, siendo el oleocantal una sustancia capaz de disminuir el riesgo de sufrir infartos, cáncer o demencia. Sin embargo, éste es un comienzo para investigar otro tipo de compuestos que hasta ahora no se habían tomado en cuenta. [9]

.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal del presente trabajo es realizar una búsqueda bibliográfica sobre los efectos fisiológicos y las propiedades beneficiosas del aceite de oliva con la finalidad de centrarse en su composición nutricional, el estudio y valoración de los principales productos bioactivos, los mecanismos biológicos implicados en la salud cardiovascular y sus efectos sobre el perfil lipídico, entre otros.

Como objetivos específicos se enumeran a continuación:

1. Reconocer los principales efectos del consumo de aceite sobre la salud cardiovascular.
2. Identificar los efectos de los principales componentes del aceite sobre la salud cardiovascular.
3. Evaluar estudios en donde se identifiquen los efectos de los principales productos bioactivos sobre la salud cardiovascular.

3. METODOLOGÍA

Para elaborar esta revisión bibliográfica se ha realizado una búsqueda de información sobre los componentes biológicos del aceite de oliva y su mecanismo de acción implicado en la salud cardiovascular. Para ello, se han utilizado diferentes bases de datos y artículos científicos.

Para la introducción, se ha buscado la información principalmente en el Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) y en el Instituto Omega 3. También se ha obtenido información de bases de datos como Pubmed y Science Direct, a través de palabras claves como " virgin olive oil ", " cardiovascular diseases ", " antioxidant ", " phenolic compounds ", " hydroxytyrosol ", etc. En ocasiones para traducir, se ha utilizado el conocimiento propio sobre el idioma del inglés y en caso necesario se consultó el diccionario Wordreference o Reverso.Net.

Para seleccionar los diferentes artículos científicos, la búsqueda se ha basado en una serie de pasos: en primer lugar, se seleccionaron aquellos que detallaran información sobre el aceite para conocerlo más en profundidad, y ya luego se procedió a buscar su relación con la salud, en concreto con la cardiovascular. Una vez estudiado esto, se seleccionaron los artículos que habían sido citados mayor número de veces y se observó el año de publicación destacando aquellos con datos más actualizados, para que la información fuera más reciente.

Las imágenes, esquemas y figuras incluidas en la revisión han sido obtenidas de los diferentes artículos consultados y de Internet.

Criterios de inclusión y exclusión

En el apartado de Resultados y Discusión se han empleado algunos de los artículos utilizados para la introducción además de otros ensayos clínicos encontrados en Pubmed, Science Direct y Google Académico que incluyeran los componentes del aceite y sus efectos protectores sobre la salud cardiovascular. Se utilizaron artículos de hasta 10 años de publicación. Se excluyeron todos los artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión, así como los realizados con experimentos en animales.

Extracción de los datos

La extracción de datos formada por los datos del diseño del estudio, los participantes, el tipo de intervención, los efectos y las conclusiones ha sido realizada por diferentes investigadores.

Análisis de los resultados

Se analizaron los cambios en los valores séricos del perfil lipídico, la presión arterial y la resistencia a la insulina entre otros, al consumir aceite de oliva rico en ácido oleico y compuestos fenólicos principalmente, destacando el hidroxitirosol, la oleuropeína, el escualeno, los tocoferoles (concretamente el alfa-tocoferol), los fitoesteroles y el oleocanthal.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El consumo de aceite de oliva tiene beneficios a nivel cardiovascular mediante múltiples mecanismos más allá de la reducción del colesterol y esto podría explicar por qué es más saludable que otros aceites de cocina.

Selección de estudios

Una vez se aplicaron los filtros anteriormente descritos, se encontraron un total de 10.456 resultados que corresponden a la estrategia de búsqueda inicial. Tras leer los títulos, se eliminaron 9.062 artículos, por no ajustarse a la temática analizada y posteriormente, se eliminaron otros 1.350. Se leyeron los 44 restantes a texto completo y 35 de ellos fueron eliminados, quedando 9 artículos al finalizar el proceso de selección (Figura 1)

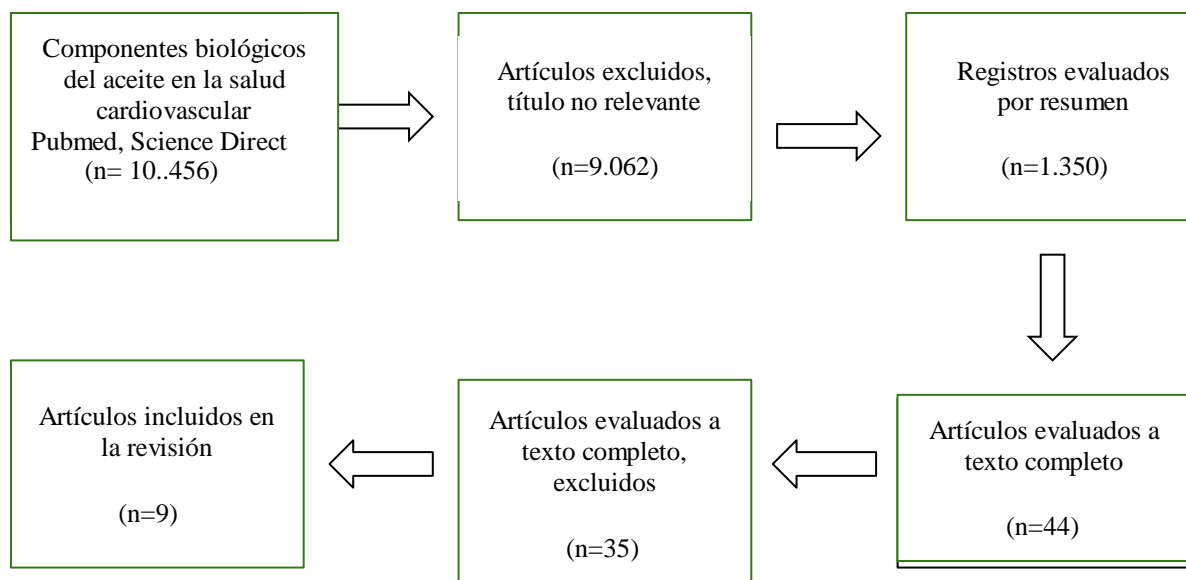


Figura 1. Diagrama de flujo con la descripción del procedimiento de la revisión sistemática

Características de los estudios seleccionados

Los 9 estudios fueron publicados en idioma inglés y español. En cada uno, han participado diferentes tipos de pacientes entre ellos obesas, hipertensas, con dislipidemia, etc. La durabilidad de las intervenciones y el tamaño de la muestra son diferentes.

Descripción de los estudios y discusión

4.1. Ácido oleico

Reducción de los niveles de lípidos en sangre

En un estudio aleatorizado y a doble ciego en el que participaron hombres y mujeres de 44 años, se evaluaron sus lípidos en ayunas y se concluyó que una dieta rica en OA que representa el 19,1% de MUFA, 7% de PUFA y 6,4% de ácidos grasos saturados había reducido el colesterol total, la LDL, la apolipoproteína B y el colesterol no HDL. Por tanto, podemos decir que el aceite con alto contenido en OA disminuye los PUFA, mejorando de esta forma la distribución de lípidos ateroscleróticos. [5]

Inhibición de los efectos reflejos posprandiales

Se ha visto que en pacientes hipertensos, el OA tiene la capacidad de proteger a nivel cardiovascular gracias a su efecto hipotensor, que a su vez podría estar relacionado con el efecto de los lípidos sobre la estructura y fisiología de la membrana celular. El acoplamiento de la proteína G con proteínas de señalización desempeña un papel importante en el control de la presión arterial y en la regulación de la hipertensión. Además, la OA regula múltiples vías de señalización que se absorben a través del intestino y se transfieren a la vasculatura. Al ingresar a la membrana celular, afecta la estructura de la membrana y reduce la acumulación de grupos de cabeza de fosfolípidos. Se ha observado que las subunidades $G\gamma$ son no laminares y las subunidades $G\alpha$ si lo son, lo que explica la disminución de la proteína $G\alpha$ en las membranas celulares después de la ingesta de OA. También, la OA promueve la secreción de vasodilatadores e inhibe la liberación de vasoconstrictores. [5]

Protección de la función endotelial vascular

Un ensayo clínico aleatorizado demostró que consumir ácidos grasos monoinsaturados como el OA durante más de 4 semanas, es eficaz para prevenir la disfunción endotelial vascular posprandial causada por el estrés oxidativo y la deposición de grasa. Si comparamos con dietas ricas en ácidos grasos saturados y en ácido alfa-linolénico, el consumo de monoinsaturados muestra una mayor biodisponibilidad de óxido de nitrógeno (NOX). Por un lado, ésto podría tener un efecto positivo sobre los lípidos y la óxido nítrico sintasa en el endotelio vascular y por otro lado, una respuesta vasodilatadora medida por el endotelio más fuerte. Además, una dieta rica en OA puede inhibir la expresión de mediadores inflamatorios inducida por la lipoproteinlipasa (LPL) en macrófagos murinos y reducir el estrés oxidativo, al inhibir la vía de señalización del factor nuclear kappa-B (NF- κ B) y suprimir la respuesta inflamatoria posprandial. [5]

Alivio de la resistencia a la insulina

Un estudio en pacientes no obesos y con obesidad mórbida, examinó los efectos de diferentes ácidos grasos en el tejido adiposo visceral. Se encontró que el OA podría mejorar la resistencia a la insulina al inhibir la fosforilación de serina IRS1, inducir la fosforilación de tirosina del sustrato 1 del receptor de insulina y activar la vía de señalización PI3K. Posteriormente, se observó un aumento de sensibilidad a la insulina. También se ha visto en las células del músculo liso vascular (VSMC), una reducción de la resistencia a la insulina al modular la NF- κ B que es activado por los ácidos grasos libres saturados. Ésta no sólo juega un papel importante en la resistencia a la insulina, sino que también es una molécula de señalización crucial para desarrollar aterosclerosis. [5]

Cuando se activa, por un lado induce la expresión de la IL-6 y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y por otro lado, promueve la expresión de las moléculas de adhesión, del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), de la proteína quimiotáctica de monocitos -1 (MCP-1) e inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) que están implicados en la inestabilidad de la placa. [5]

Experimentos in vitro mostraron que la OA inhibe la proliferación de VSMC inducida por angiotensina II, palmitato o TNF- α , lo que ayuda a reducir el crecimiento de la placa aterosclerótica. Además, la OA también disminuye la expresión de PAI-1 inducida por TNF- α en las células musculares lisas vasculares, lo que ayuda a regular la trombosis y la fibrinólisis. [5]

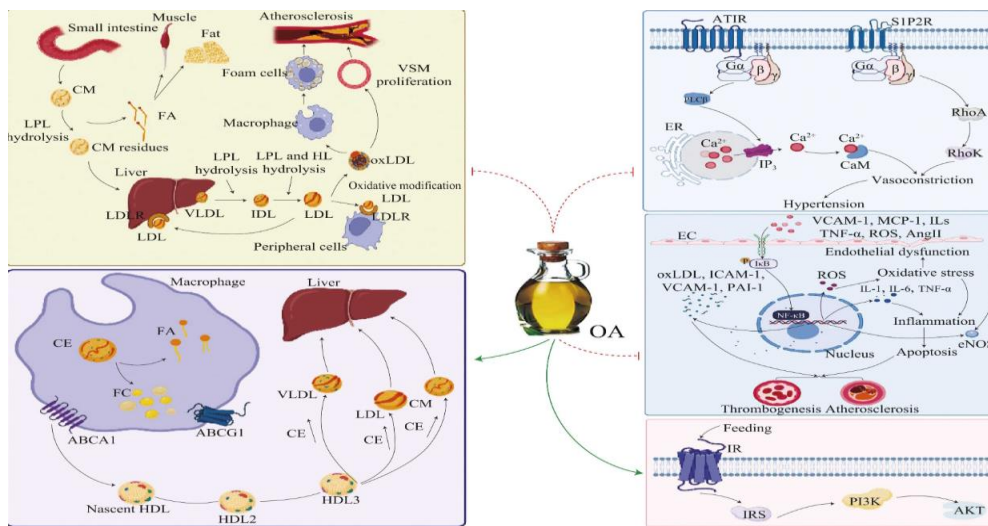


Figura 2. Lu, Y., Zhao, J., Xin, Q., Yuan, R., Yu, M., Chen, K., & Cong, W. (2024). *Protective effects of oleic acid in extra virgin olive oil on cardiovascular diseases*. Deleted Journal, 13(2), 529-540. <https://doi.org/10.26599/fshw.2022.9250047>

4.2 Polifenoles

Inhibición del estrés oxidativo

Zrelli et al. Durante unos estudios se concluyó que el hidroxitirosol tenía la capacidad de disminuir la producción de ROS modulando las vías relacionadas con el estrés oxidativo, así como de eliminar directamente las ROS. El factor de transcripción forkhead FOXO, que incluye FOXO1, FOXO3a, FOXO4 y FOXO6 es clave para bloquear el estrés oxidativo. La proteína quinasa AMPK activa directamente FOXO3 en varios sitios (Thr 179 , Ser 399 , Ser 413 , Ser 355 , Ser 588 , Ser 626 y Ser 413) para promover la expresión de genes relacionados con la resistencia al estrés celular. [5]

Además, la FOXO3a actúa directamente sobre la expresión de enzimas antioxidantes, protegiendo las células del estrés oxidativo. [5]

Mediante el mismo procedimiento experimental anterior, los investigadores han demostrado que el hidroxitirosol promueve la expresión de genes antioxidantes, como la tioredoxina reductasa y la catalasa, al activar la fosforilación de la proteína quinasa activada por adenosina-5'-monofosfato (AMPK) y la expresión de FOXO3 en el núcleo. Además, este componente biológicamente activo promueve la translocación nuclear del factor nuclear eritroide 2 (Nrf2) en las células endoteliales y hepatocitos humanos, activando a su vez la vía PI3K/proteína quinasa B (AKT) y las proteínas quinasas reguladas extracelularmente 1/2 (ERK1/2), seguida de la activación de la hemo oxigenasa-1 (HO-1). Como consecuencia, todo esto inhibe el estrés oxidativo, mejora la proliferación y la capacidad antioxidante de las células endoteliales vasculares y promueve la función de reparación. [5]

Inhibición de la respuesta inflamatoria

Mario et al. Mediante un experimento en monocitos humanos (THP-1), investigaron cómo los polifenoles inhibieron la activación de NF- κ B al bloquear la translocación nuclear de NF- κ B p65 y la unión al ADN, reduciendo así los genes relacionados con el estrés oxidativo (por ejemplo la vía de la ciclooxigenasa 2 COX-2 y la metaloproteínasa de matriz MMP 9) y los factores inflamatorios mediados por NF- κ B (por ejemplo interleucina-1, TNF- α , MCP-1, etc). Esto demostró un potencial inflamatorio mitigado en los monocitos. También, se encontró que la oleuropeína era la principal sustancia encargada de regular la MMP 9. Al investigar los mecanismos moleculares en la angiogénesis endotelial y en las células endoteliales, los resultados mostraron que el hidroxitirosol disminuyó la expresión de COX-2 y la actividad de MMP 9 en niveles pretraduccionales mediados por la interferencia con los primeros casos de la cascada de señalización, incluida la inhibición de la activación de la PKC. Ésto podría explicar el efecto mitigado sobre la activación de la inflamación vascular mediada por NF- κ B sensible a redox. El hidroxitirosol bloquea varias vías de señalización que están relacionadas con factores proinflamatorios como COX-2 y MMP9. Estos factores, a su vez, están asociados con factores de riesgo importantes para las enfermedades cardiovasculares como el estrés oxidativo, la permeabilidad y el tono vascular, la angiogénesis, entre otras. [5]

Se realizó otro estudio en 66 participantes, en los cuales se midieron las concentraciones plasmáticas de los marcadores inflamatorios al inicio del estudio, 3 y 5 años después respectivamente. Los resultados mostraron que el aceite de oliva había reducido los niveles de las moléculas inflamatorias como IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, MCP-1, TNF- α , interferón γ (IFN- γ) y había aumentado la estabilidad aterosclerótica. [5]

Otro estudio en 20 pacientes con síndrome metabólico, después de una comida rica en grasas, mostró que la ingesta de aceite redujo la respuesta inflamatoria posprandial y la expresión de genes proinflamatorios, principalmente al reducir la activación de NF- κ B o la vía del ácido araquidónico, secundaria a una disminución en la absorción intestinal de LPS. [5]

Regulación del nivel de LDL

Steinberg y cols,1989. Se vio que se podía evitar que la LDL se volviera "malo" mediante la administración de antioxidantes para suprimir el estrés oxidativo. Cuando la LDL se modifica oxidativamente, es fagocitado por los macrófagos, lo que lleva a la formación de células espumosas lipídicas ricas en colesterol. Las células endoteliales median la LDL oxidada a través del receptor 1 de LDL oxidada, lo que acelera la respuesta al estrés oxidativo y reduce la generación de óxido nítrico (NO). Esto podría promover la formación de placas ateroscleróticas de forma sinérgica. [5]

La lipoproteinlipasa (LPL) es la principal enzima implicada en la eliminación de los triglicéridos de la sangre y tiene un papel similar al de los receptores de LDL. El aumento de la actividad de la LPL contribuye a la hidrólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos como la LDL, lo que mejora el estado oxidativo y reduce el riesgo de aterosclerosis. Al no poder ser identificadas con precisión por las LPL, las LDL pequeñas y densas son más aterogénicas, se oxidan con mayor facilidad y están mayormente asociadas con los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares. [5]

Se realizó un estudio en el que participaron 278 pacientes con dislipidemia para investigar el efecto de los polifenoles del aceite en las concentraciones de LDL. Los resultados mostraron que después del consumo de polifenoles, las partículas de LDL se agotaron en un 15,3%. Como consecuencia, no hubo desarrollo de placas ateroscleróticas. Por tanto, podemos observar un estado oxidativo mejorado, una mayor capacidad antioxidante de LDL y la disminución de pequeñas partículas de LDL gracias a un aumento de la LPL. [5]

Regulación del nivel de HDL

Equipo de Pedret. El primer estudio que analizó el efecto de los polifenoles sobre la HDL, se llamó “Virgin Olive Oil and HDL Functionality” (VOHF) e incluyó ensayos controlados aleatorios. El equipo encontró que los polifenoles del aceite, por un lado, aumentaron el tamaño de las HDL y la cantidad grande de HDL (I-HDL) y por el otro, disminuyeron el número de HDL pequeñas (s-HDL). El cambio en estos tamaños se correspondieron al mismo tiempo con aumentos en la capacidad de salida de colesterol, la lecitina-colesterolaciltransferasa (LCAT) y las actividades CETP, capacidades

antioxidantes, antiinflamatorias y vasodilatadoras. Las principales enzimas antioxidantes del HDL son la familia de las paraoxonasas (PON), el factor activador de plaquetas acetilhidrolasa (PAF-AH) y la glutatión selenoperoxidasa-3 (GSPx-3). Niveles elevados de PON1 son perjudiciales para las enfermedades cardiovasculares mientras que el aumento de los niveles de PON3 resultan beneficiosos. [5]

Equipo de Farràs. Demostró que el consumo de aceite de oliva con alto contenido de polifenoles en pacientes hipercolesterolémicos durante 3 semanas, redujo la expresión de PON1, aumentó la actividad de PON3 y mejoró la actividad relacionada con PON1 (paraoxonasa y lactonasa), siendo esto importante para mejorar la función de HDL y la homeostasis oxidativa. Por otro lado, la apolipoproteína (ApoA-I) activa ABCA1, miembro 1 de la subfamilia A del casete de unión de ATP, que es una proteína esencial para iniciar la producción de HDL y revertir el colesterol, mejorando su capacidad antiaterogénica. En el estudio VOHF, se encontró que un HDL con más antioxidantes podría beneficiar a la ApoA-I al proporcionarle un entorno antioxidante mejorado. [5]

Protección de la función endotelial vascular

El hidroxitirosol puede regular los niveles de NO/endotelina-1 (ET-1) en células endoteliales en un entorno in vitro con glucosa alta y ácidos grasos libres elevados. Los polifenoles aumentan la formación de NO a través de la activación de la vía PI3K/AKT, lo que resulta en la fosforilación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) en Ser1177. [5]

Storniolo y cols. Se ha encontrado que el hidroxitirosol puede estimular la fosforilación de eNOS en el sitio Ser1177 a través de p38, ERK y AKT y que los polifenoles pueden regular la generación de NO modulando la fosforilación de Ser1177 eNOS y Ca²⁺. Además de los efectos sobre la eNOS, el hidroxitirosol posee efectos antiinflamatorios y antioxidantes en los monocitos al reducir la expresión de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). También se ha demostrado que activa potencialmente el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), produciendo una vasodilatación dependiente del endotelio. [5]

Estos resultados mostraron que el aceite de oliva con alto contenido de polifenoles podría ser mucho más beneficioso que el aceite de semilla con alto contenido de ácido oleico sin polifenoles para los eventos patológicos de disfunción endotelial. [5]

Alivio de la hipertensión

Moreno-Luna et al. En un entorno aleatorizado y simple ciego en el que participaron 24 pacientes hipertensos, se demostró que los polifenoles poseen un significativo efecto hipotensor al disminuir la concentración sérica de dimetilarginina asimétrica (ADMA) y aumentar aún más la utilización de NO, así como también se observó que inducen vasodilatación en respuesta a la isquemia posprandial transitoria. Incluso se vio que los polifenoles son mucho más eficaces en hipertensos graves. [5]

En concreto, el hidroxitirosol aumenta los niveles plasmáticos de nitrato y nitrito, que son los donantes clave para la formación de NO, y ha demostrado ser mucho más eficaz que el ácido oleico para inhibir la expresión de endotelina-1, un potente factor contráctil relacionado con la presión arterial elevada. [5]

Algunas personas afirmaron que la presión arterial sistólica y diastólica disminuyó de manera significativa después de consumir oleuropeína. No obstante, ésta se hidroliza en hidroxitirosol cuando ingresa al tracto gastrointestinal, por lo que la reducción de la presión arterial se podría atribuir principalmente al hidroxitirosol. [5]

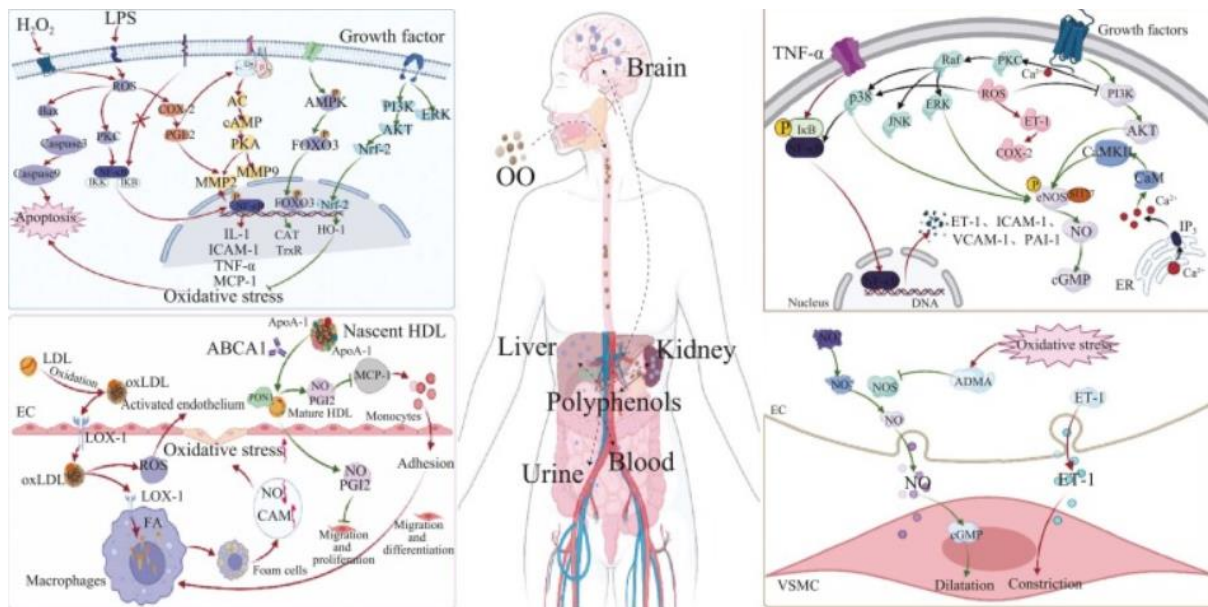


Figura 3. Lu, Y., Zhao, J., Xin, Q., Yuan, R., Yu, M., Chen, K., & Cong, W. (2024). *Protective effects of polyphenols in extra virgin olive oil on cardiovascular diseases*. Deleted Journal, 13(2), 529-540.

<https://doi.org/10.26599/fshw.2022.9250047>

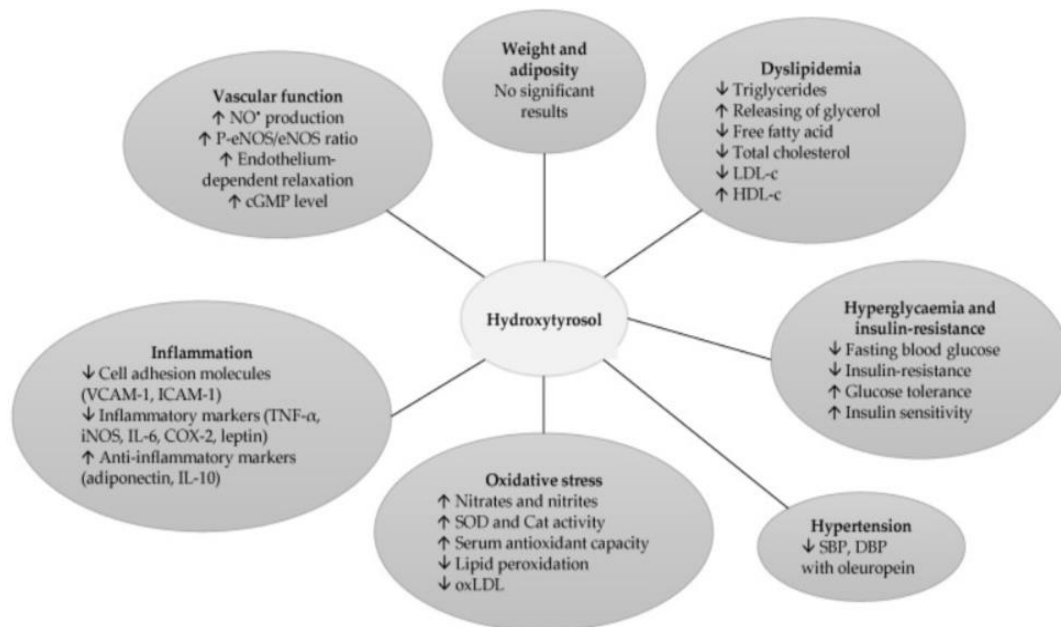


Figura 4. Peyrol, J., Riva, C., & Amiot, M. J. (2017). *Hydroxytyrosol in the Prevention of the Metabolic Syndrome and Related Disorders. Nutrients*, 9(3), 306. <https://doi.org/10.3390/nu9030306>

4.2.1 Oleuropeína

Efecto antioxidante

De la Puerta et al. La oleuropeína inhibe de forma potente la oxidación de la LDL inducida por sulfato de cobre y aumenta la expresión de la iNOS en la célula. También se ha demostrado su capacidad para eliminar el NO y una sustancia oxidativa producida por los neutrófilos durante la inflamación, que puede dañar las proteínas incluyendo las enzimas, y que se conoce como ácido hipocloroso (HOCL). [6]

Otros estudios han demostrado que los principales compuestos fenólicos presentes en el aceite de oliva (hidroxitirosol, tirosol, oleuropeína y ácido cafeico) tienen efectos antioxidantes y antiinflamatorios en leucocitos. [6]

Visioli et al. La administración de oleuropeína en voluntarios suplementados demostró una reducción de la peroxidación lipídica *in vivo*, al disminuir de forma dosis-dependiente la excreción urinaria de 8-iso-PGF2 α . [6]

Efecto antiinflamatorio

Visioli et al. La oleuropeína induce la forma inducible de la enzima óxido nítrico sintasa aumentando la producción de óxido nítrico en macrófagos expuestos a lipopolisacáridos, por lo que mejora la actividad funcional de estas células inmunocompetentes. También se ha demostrado que posee efectos antiinflamatorios debido a que por un lado, inhibe la actividad de la lipoxigenasa, la producción del leucotrieno B₄, las citocinas proinflamatorias y por otro lado, modula los parámetros inflamatorios. [6]

Khalatbary et al. La respuesta inflamatoria involucra componentes celulares y no celulares, como las citocinas proinflamatorias TNF- α e IL-1 β . Estas citocinas se sintetizan inmediatamente después de la lesión y participan en la permeabilidad vascular, el reclutamiento de células inflamatorias y la inducción de iNOS inducible y COX-2 en el sitio de la lesión. iNOS es una de las tres enzimas que producen NO, un gas importante en la respuesta inflamatoria. Por otro lado, la expresión de COX-2, una enzima relacionada con la generación de mediadores inflamatorios, también está influenciada por TNF- α e IL-1 β . Los resultados concluyen que la oleuropeína atenúa la expresión de TNF- α y de iNOS y COX-2. [6]

Puel et al. Los compuestos fenólicos derivados del olivo, como la oleuropeína, pueden reducir la producción de mediadores inflamatorios monocíticos, disminuyendo la producción de IL-1 β en cultivos de sangre entera humana estimulados con monocitos activados por LPS. Además, los compuestos fenólicos del aceite de oliva disminuyen las concentraciones circulantes de IL-6, un agente proinflamatorio. También se ha visto que la oleuropeína puede proteger contra la pérdida ósea en un modelo de ovariectomía al modular parámetros de inflamación como el fibrinógeno y el peso del bazo. [6]

Efecto antiaterogénico y antitrombótico

Carluccio et al. Se descubrió que la oleuropeína disminuye la adhesión de las células monocitoides al endotelio estimulado, el ARNm y reduce la expresión de la molécula 1 de adhesión a las células vasculares (VCAM-1). [6]

Maná y col. En corazones isquémicos pretratados con oleuropeína, se observó una reducción de la liberación de glutatión oxidado previniendo la peroxidación lipídica de la membrana y por tanto la aterosclerosis. [6]

Efecto hipotensor

Perrinjaquet-Mocchetti et al. En un ensayo clínico participaron 40 gemelos monocigóticos con hipertensión límite. Se asignaron a un grupo de control y a dos de tratamiento y recibieron 500 o 1000 mg de oleuropeína al día durante 8 semanas. A intervalos de 2 semanas, se midieron el peso corporal, la frecuencia cardíaca, la glucosa, los lípidos y la presión arterial. Al final del estudio, la presión arterial

media de 500 mg se mantuvo igual mientras que hubo una disminución significativa en la presión arterial sistólica en el grupo de 1000 mg. Dentro de los otros parámetros que se midieron, se encontró una reducción también del colesterol en todos los participantes. [6]

Cherif et al. En otro ensayo clínico en hipertensos que recibieron 400 mg de oleuropeína cuatro veces al día durante 3 meses se observaron disminuciones significativas de la presión arterial media. [6]

Efecto antiagregante plaquetario

Petroni et al. Los componentes fenólicos del aceite de oliva y los polifenoles de la hoja de olivo inhiben la función plaquetaria *in vitro* en la sangre y la formación de eicosanoides como el tromboxano B2 y el ácido 12-hidroxicosatotetraenoico (12-HETE). [6]

En estudios que se hicieron en 11 varones sanos y no fumadores, se encontró que los polifenoles de la hoja de olivo, en concentraciones crecientes de oleuropeína, tuvieron un efecto supresor significativo y dependiente de la dosis en la liberación de ATP plaquetaria y en la agregación plaquetaria. [6]

Singh et al. En otro estudio en el que participaron también voluntarios sanos, se les tomó una muestra de sangre venosa y se concluyó que la oleuropeína también inhibe la agregación plaquetaria al inhibir la cAMP-PDE, una de las vías de señalización más importantes implicadas en la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). [6]

4.2.2 Escualeno

Efecto anticolesterolémico

Chan et al. El consumo prolongado de escualeno a una dosis de 0,86 g/día durante 20 semanas redujo el colesterol sérico, incluyendo el colesterol total y el LDL-C, y aumentó los niveles de HDL-C. Se cree que este efecto se debe a la regulación negativa de la actividad de la HMG CoA reductasa, una enzima limitante de la velocidad de la vía del mevalonato (biosíntesis de colesterol) y que se inhibe debido a la síntesis mejorada de colesterol, derivada del escualeno. Se realizaron los mismos estudios pero con diferencias en el período de intervención: [10]

Miettinen y Vanhanen (nueve semanas con 1 g/día de escualeno y seis semanas con 0,5 g/día)

Strandberg et al. (siete a treinta días con 0,9 g/día de escualeno) [10]

No obstante, resulta necesario un período de intervención adecuado para confirmar la eficacia y sostenibilidad de un tratamiento, ya que el cuerpo humano puede necesitar tiempo para alcanzar un efecto estable en los criterios de evaluación y medidas de resultado. Por ello, el estudio de Chan et al.

en el que se llevó a cabo una intervención prolongada, puede ser más efectiva y sostenible en comparación con los otros dos. [10]

Granados-Principal et al. Se demostró la capacidad del escualeno de reducción de la formación de placas ateroscleróticas al disminuir la expresión del receptor CD36 de oxLDL en monocitos y macrófagos, lo que reduce la captación de oxLDL. También presenta un efecto antiproliferativo en estos tipos de células, lo que contribuye a la disminución de la aterosclerosis. [10]

Otros estudios han identificado que la activación de los receptores X hepáticos (LXR) está involucrada en los efectos del escualeno, relacionados con la homeostasis del colesterol, los ácidos grasos y la glucosa. Un estudio reciente muestra que el escualeno actúa como un modulador selectivo de LXR en macrófagos, inhibiendo la acumulación de colesterol y promoviendo su salida. Además, el escualeno activa PPAR α en los hepatocitos, regulando la expresión de genes relacionados con la absorción y oxidación de ácidos grasos, la cetogénesis y el metabolismo del transporte inverso del colesterol.

Por tanto, podemos decir que el escualeno es un compuesto natural que puede ser utilizado en pacientes con dislipidemia sin causar efectos secundarios negativos de los medicamentos estándar. [10]

Efecto antihipertensivo

Varios estudios han demostrado que la disfunción endotelial es un factor común y temprano en la hipertensión, caracterizada por un deterioro en las vías fisiológicas que controlan el tono vascular, especialmente la vía del óxido nítrico. Se ha visto que la explosión de ROS en células endoteliales disfuncionales produce peroxinitrito (ONOO⁻), que puede oxidar proteínas y disminuir la producción de NO al desacoplar eNOS. Además, los altos niveles de ROS mejoran la señalización de angiotensina II en las arterias de resistencia y causan hipertrofia en las células del músculo liso vascular. [11]

Efecto antiinflamatorio

Cardaño et al. Se vio que el escualeno disminuyó la expresión de las metaloproteinasas (MMP) y aumentó el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ) en células humanas tratadas con LPS. Las MMP-9, especialmente durante el desarrollo de la aterosclerosis, desempeñan un papel importante en la degradación de la matriz celular y la ruptura de las placas ateroscleróticas. También, PPAR γ , presente en células del músculo liso vascular y macrófagos, reduce la expresión de MMP e impide la migración de células del músculo liso vascular, evitando así que se rompa la placa. Por tanto, podemos decir que el escualeno tiene la capacidad de regular negativamente las MMP y positivamente PPAR γ siendo beneficioso para la salud cardiovascular, especialmente en la aterosclerosis. [12]

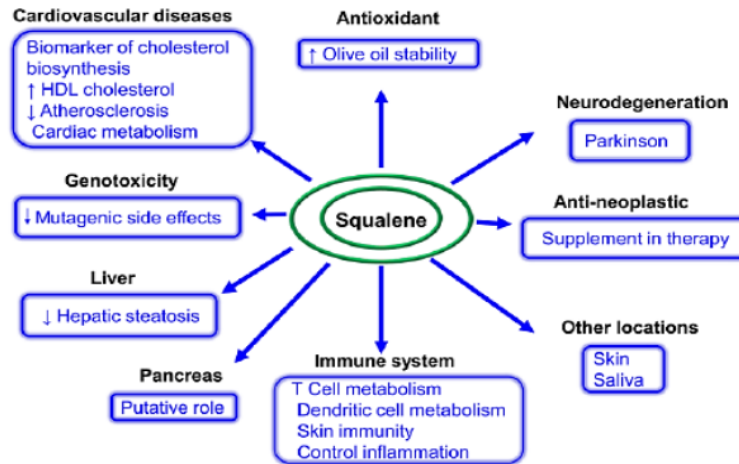


Figura 5. Lou-Bonafonte, J. M., Martínez-Beamonte, R., Sanclemente, T., Surra, J. C., Herrera-Marcos, L. V., Sanchez-Marco, J., Arnal, C., & Osada, J. (2018). *Current Insights into the Biological Action of Squalene*. *Molecular Nutrition & Food Research*, 62(15). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800136>

4.3 Tocoferoles

Efecto regulador

Varios estudios poblacionales han demostrado el papel preventivo del α -tocoferol en las enfermedades cardiovasculares debido a su capacidad para regular las vías de señalización y la expresión genética, el metabolismo del colesterol y mantener la estabilidad de la placa. [13]

Investigadores de la Universidad de Cambridge. Han demostrado que el tratamiento con α -tocoferol reduce la incidencia de ataques cardíacos y muestra efectos beneficiosos después de 1 año. [13]

Zh et al. Ensayos controlados aleatorios han demostrado la disminución significativa de colesterol total y un aumento de los niveles de HDL-C con una duración de más de 12 semanas, gracias a la suplementación del α -tocoferol. Un metanálisis que utilizó la combinación tanto de α -tocoferol como de los tocotrienoles (otra forma de vitamina E) concluyó una mejora del control glucémico en aquellos diabéticos tipo 2 con un control glucémico inadecuado y cuyo nivel sérico de vitamina E al inicio del estudio estaba por debajo del rango normal. [13]

Devaraj et al. La suplementación combinada de α -tocoferol y γ -tocoferol ha demostrado mitigar el estrés oxidativo y de nitrógeno, así como la inflamación en pacientes con síndrome metabólico. [13]

Efecto antioxidante

En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo realizado en pacientes con síndrome metabólico, se investigó el efecto de 800 mg/día de α -tocoferol, 800 mg/día de γ -tocoferol o una combinación de ambos, durante seis semanas. [14]

Los resultados mostraron que la combinación de las dos formas de vitamina E redujo el nivel de PCR y

los marcadores de estrés oxidativo. [14]

Efecto antiinflamatorio

Varios estudios clínicos y metanálisis que investigaron el efecto antiinflamatorio de los tocoferoles, encontraron que dosis inferiores a 400 UI/día no tuvieron efecto sobre los marcadores inflamatorios, pero dosis de 600-1200 UI/día redujeron significativamente los niveles de PCR, IL-6 y TNF- α .

Un metaanálisis reciente con 33 ensayos y realizado en 2102 individuos, encontró que la suplementación con vitamina E reducía la PCR y, en dosis altas (≥ 700 mg/día), los niveles de TNF- α . El α -tocoferol fue el vitámero de vitamina E más beneficioso para mejorar la inflamación de bajo grado. [14]

4.4 Fitoesteroles

Ras et al. Un metaanálisis de 124 ensayos clínicos encontró una relación dosis-respuesta entre los fitoesteroles y la reducción del colesterol: una mayor ingesta de fitoesteroles de 0,6 a 3,3 g/día redujo significativamente los niveles de LDL-C entre un 6% y un 12%. No hubo cambios en los niveles de HDL-C, pero se observó una pequeña reducción de los niveles de triacilglicéridos solo en aquellos con niveles iniciales elevados. [15]

Ying et al. Un metaanálisis encontró sobre todo que el sitosterol y el sitostanol, tienen efecto hipocolesterolemico. Se examinaron ensayos controlados aleatorios y se demostró que los niveles altos de sitosterol y sitostanol reducen significativamente los niveles de LDL-C en comparación con los niveles bajos. En general, se observó una reducción significativa de los niveles séricos de LDL-C. [14]

Gylling et al. El consumo diario de 2 g de fitoesteroles en alimentos puede reducir el LDL-C en un 8% a 10%, lo que podría ayudar a disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y mejorar la salud en personas con ECV. [15]

Silverman et al. Un estudio encontró que una reducción de 1 mmol/L en el nivel de C-LDL en la sangre se relaciona con una disminución del 23% en el riesgo de eventos vasculares importantes. [15]

4.5 Oleocantal

Beauchamp, GK et al. El oleocantal, al igual que el ibuprofeno, provoca una sensación de hormigueo en la garganta al ser ingerido. Los investigadores se preguntaron si este compuesto también tenía propiedades antiinflamatorias similares al ibuprofeno, y se encontró que suprime la actividad de las enzimas responsables de la producción de mediadores proinflamatorios (ciclooxigenasa-1 y -2) de manera dependiente de la dosis. Por ello, se le reconoce como un AINE natural. [16]

Además, se demostró una mayor capacidad para inhibir la actividad enzimática de la COX-1 y la COX-2 en comparación con el ibuprofeno, lo que lo convierte en un prometedor antiinflamatorio. [16]

Carpi, S et al. El oleocanthal es un regulador potente que suprime la expresión de genes relacionados con la inflamación en los adipocitos, factores de angiogénesis (factor de crecimiento endotelial vascular/receptor de dominio de inserción de quinasa (VEGF/KDR), metaloproteinasas de matriz-2 (MMP-2)) y estrés oxidativo. También refuerza la actividad de enzimas antioxidantes como SOD (superóxido dismutasa) y GPX (glutatión peroxidasa). Por otro lado, se vio una reducción en la quimioatracción y la infiltración de leucocitos mejorando la expresión de PPAR γ , un mediador influyente en respuestas antiinflamatorias y metabólicas. [16]

Agrawal, K et al. Se estudió la capacidad antiplaquetaria debido a su papel en los procesos inflamatorios de la enfermedad cardiovascular y un ensayo aleatorio demostró que en los hombres adulto sanos, el oleocanthal puede afectar las respuestas de agregación plaquetaria actuando como un fármaco antiplaquetario. [16]

Gabbia, D et al. Se vio que el oleocanthal tiene la capacidad de reducir la expresión de genes proinflamatorios y aumentar la expresión de genes antiinflamatorios en las células HepG2, lo que la convierte en un posible agente antiinflamatorio. Además, en las células hepáticas también reduce los niveles de estrés oxidativo. [16]

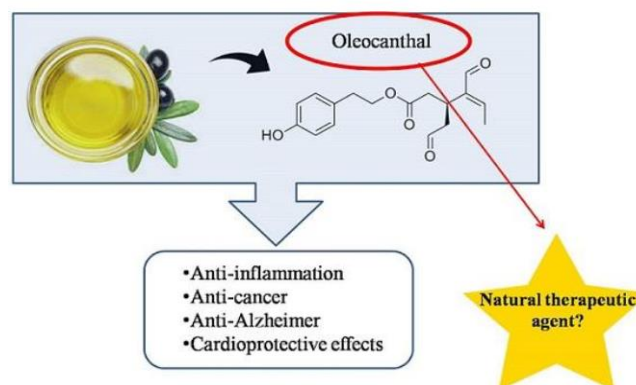


Figura 6. Segura-Carretero, A., & Curiel, J. A. (2018). Current Disease-Targets for Oleocanthal as Promising Natural Therapeutic Agent. *International Journal Of Molecular Sciences*, 19(10), 2899. <https://doi.org/10.3390/ijms19102899>

5. CONCLUSIONES

El aceite de oliva debe formar parte de nuestra alimentación cotidiana. Su perfil lipídico es rico en ácido oleico aunque también aporta ácidos grasos poliinsaturados esenciales (linoleico y α -linolénico). Además, cuenta con una fracción insaponificable formada principalmente por constituyentes fenólicos con interesantes actividades antiinflamatoria, antioxidante, antitrombótica, entre otras. Tras realizar la revisión bibliográfica, se obtienen una serie de conclusiones como resultado del desarrollo del trabajo:

1. Con respecto a los beneficios clínicos de su uso, nos encontramos con múltiples campos de estudio que han demostrado la capacidad del aceite de oliva para reducir la mortalidad cardiovascular y la incidencia de evento cardiovascular mayor.
2. El efecto protector del aceite sobre el sistema cardiovascular está respaldado por evidencias científicas que demuestran su capacidad para mejorar múltiples biomarcadores de salud cardiovascular como la inflamación, la función endotelial, el perfil lipídico, etc.
3. El ácido oleico, principal componente del aceite, mejora el perfil lipídico, protege la función endotelial, mantiene la presión arterial estable y mejora la sensibilidad a la insulina.
4. Los polifenoles poseen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que mejoran el perfil lipídico y la hipertensión y también protegen la función endotelial.
5. El tratamiento de enfermedades cardiovasculares comunes como la hipercolesterolemia o la hipertensión con una dieta enriquecida con escualeno, muestra resultados prometedores en la extinción de radicales libres. Se sugiere investigar el vínculo entre el escualeno y los LXR en células cardiovasculares, y se necesitan más ensayos en humanos para comprender completamente su efecto en la regulación de la producción de radicales libres.
6. La vitamina E (especialmente el alfa-tocoferol) tiene un gran potencial en la prevención y tratamiento de enfermedades inflamatorias y malignas, convirtiéndola en un candidato prometedor para mitigar patologías relacionadas con el envejecimiento.
7. Para tratar la hipercolesterolemia y otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular se requiere una ingesta diaria de aproximadamente 2 g de fitoesteroles, lo que reduce el LDL-C en un 10% junto con cambios en la dieta y el estilo de vida.
8. El oleocanthal recientemente, se considera un agente terapéutico prometedor que inhibe la ciclooxigenasa-1 y 2 de forma dosis dependiente, lo que lo convierte en un AINE natural.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre recomendaciones dietéticas sostenibles y recomendaciones de actividad física para la población española. (2022, 27 julio). Recuperado 27 de julio de 2022.
2. Integrales, L. S. (s. f.). *AGROPECUARIA GRANADINA*.
<https://www.aggranada.com/paginas/Permanencia.asp>
3. Unknow. *Composición del aceite de oliva*. dokumen.tips. (2022d, octubre 2).
4. Fundación Española del Corazón. [portal de internet]. *El aceite de oliva virgen extra, un aliado contra las enfermedades del corazón*. (2018b, junio 21). Disponible en:
<https://fundaciondelcorazon.com/prensa/notas-de-prensa/2638-aceite-de-oliva-virgen-extra-aliado-contra-enfermedades-del-corazon-.html?highlight=WyJhbnRpb3hpZGFudGVzII0=>
5. Lu, Y., Zhao, J., Xin, Q., Yuan, R., Miao, Y., Yang, M., Mo, H., Chen, K., & Cong, W. (2024). Protective effects of oleic acid and polyphenols in extra virgin olive oil on cardiovascular diseases. *Deleted Journal*, 13(2), 529-540.
6. Barbaro, B., Toietta, G., Maggio, R., Arciello, M., Tarocchi, M., Galli, A., & Balsano, C. (2014). Effects of the Olive-Derived Polyphenol Oleuropein on Human Health. *International Journal Of Molecular Sciences*, 15(10), 18508-18524.
7. Schwingshackl, L., Krause, M., Schmucker, C., Hoffmann, G., Rucker, G., & Meerpohl, J. J. (2019). Impact of different types of olive oil on cardiovascular risk factors: A systematic review and network meta-analysis. *NMCD. Nutrition Metabolism And Cardiovascular Diseases*, 29(10), 1030-1039.
8. *Informe instituto omega3 | Esencia de Olivo - Aceite de Oliva*. (s. f.-d).
<http://www.esenciadeolivo.es/informe-instituto-omega3/>
9. Downloads *Asignatura Alimentos Funcionales/NAF15_Aceite_Oliva Efectos Fisiológicos%20.pdf*
10. Ibrahim, N. '., Fairus, S., Zulfarina, M. S., & Mohamed, I. N. (2020b). The Efficacy of Squalene in Cardiovascular Disease Risk-A Systematic Review. *Nutrients*, 12(2), 414.
11. Micera, M., Botto, A., Geddo, F., Antoniotti, S., Bertera, C. M., Levi, R., Gallo, M. P., & Querio, G. (2020). Squalene: More than a Step toward Sterols. *Antioxidants*, 9(8), 688.
12. Ibrahim, N. '., & Mohamed, I. N. (2021). Interdependence of Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Squalene—Implication for Cardiovascular Health. *Life*, 11(2), 103.
13. Rychter, A. M., Hryhorowicz, S., Słomski, R., Dobrowolska, A., & Krela-Kaźmierczak, I. (2022). Antioxidant effects of vitamin E and risk of cardiovascular disease in women with obesity – A narrative review. *Clinical Nutrition*, 41(7), 1557-1565.
14. Mohammad, A., Falahi, E., Barakatun-Nisak, M. Y., Hanipah, Z. N., Redzwan, S. M., Yusof, L. M., Gheitasvand, M., & Rezaie, F. (2021). Systematic review and meta-analyses of vitamin E (alpha-tocopherol) supplementation and blood lipid parameters in patients with diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 15(4), 102158.
15. Kaur, R., & Myrie, S. B. (2020). Association of Dietary Phytosterols with Cardiovascular Disease Biomarkers in Humans. *Lipids*, 55(6), 569-584.
16. González-Rodríguez, M., Edjoudi, D. A., Cordero-Barreal, A., Farrag, M., Varela-García, M., Torrijos-Pulpón, C., Ruiz-Fernández, C., Capuozzo, M., Ottaiano, A., Lago, F., Pino, J., Farrag, Y., & Gualillo, O. (2023). Oleocanthal, an Antioxidant Phenolic Compound in Extra

Virgin Olive Oil (EVOO): A Comprehensive Systematic Review of Its Potential in Inflammation and Cancer. *Antioxidants*, 12(12), 2112.

7. ANEXOS

Anexo 1. Resultados de los efectos del ácido oleico incluidos en la revisión. [5]

Estudio	Enfermedad/ Condición	Población	Metodología	Resultados	Comentarios
Aleatorizado y a doble ciego	Hiperlipidemia	Hombres y mujeres de 44 años	Evaluación de lípidos en ayunas	OA redujo colesterol total, LDL, Apo-B y no HDL	Aceite con ↑ OA disminuye los PUFA y mejora la distribución de lípidos ateroscleróticos
	Hipertensión	Pacientes hipertensos		Protección a nivel cardiovascular	Promueve secreción de vasodilatadores Inhibe liberación de vasoconstrictores Regula múltiples vías de señalización
Ensayo clínico aleatorizado	Disfunción endotelial		Consumo OA + 4 semanas	Prevención de la disfunción endotelial vascular causada por estrés oxidativo y deposición de grasa	Mayor biodisponibilidad de NOX Efecto + sobre lípidos y óxido nítrico sintasa ↓ estrés oxidativo Supresión de respuesta inflamatoria posprandial

Estudios	Enfermedad/ Condición	Población	Metodología	Resultados	Comentarios
	Resistencia a la insulina	Pacientes no obesos y con obesidad mórbida	Análisis de los efectos de diferentes ácidos grasos en tejido adiposo visceral	Inhibe IRS 1 Induce sustrato 1 receptor de insulina Activa P13K Modula NF-kB	Mejora de resistencia a la insulina ↑ sensibilidad a la insulina
Experimentos in vitro	Resistencia a la insulina			Inhibe proliferación de VSMC ↓ expresión de PAI-1	↓ Crecimiento de placa aterosclerótica Regula trombosis y fibrinólisis

Anexo 2. Resultados de los efectos de los polifenoles incluidos en la revisión. [5]

Estudios	Enfermedad/ Condición	Población	Metodología	Resultados	Comentarios
Zrelli et al.	Estrés oxidativo			Hidroxitiroso: ↓ Producción y elimina ROS Promueve la expresión de genes antioxidantes Promueve translocación nuclear de Nrf2 Activa la AKT, ERK1/2 Y HO-1	Inhibición del estrés oxidativo Mejora de la proliferación y capacidad antioxidante de células endoteliales vasculares Promueve función de reparación
Stornio y cols.	Disfunción endotelial			Estimulación fosforilación eNOS Regular generación de NO Reducir expresión iNOS Activa GMPc	Aceite de oliva con ↑ polifenoles + beneficioso que aceite de semilla con ↑ OA sin polifenoles para disfunción endotelial
Moreno-Luna et al.	Hipertensión	24 pacientes hipertensos	Consumo de aceite de oliva rico en polifenoles	↓ ADMA ↑ utilización de NO ↓ niveles plasmáticos de nitrato y nitrito	Significativo efecto hipotensor del hidroxitiroso

Estudios	Enfermedad/ Condición	Población	Metodología	Resultados	Comentarios
Mario et al.	Respuesta inflamatoria	Monocitos humanos		Inhibición de la activación de NK-kB y factores inflamatorios mediados por NF-kB Oleuropeína regula MMP9 Hidroxitiroso ↓ expresión de COX-2 y act de MMP9	Potencial inflamatorio mitigado en monocitos Efecto mitigado sobre la activación de inflamación vascular mediada por NF-kB sensible a redox
	Respuesta inflamatoria	66 participantes	Medición de concentraciones plasmáticas de marcadores inflamatorios al inicio, 3 y 5 años después	↓ Niveles IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, MCP-1, TNFα, IFNγ	↑ estabilidad aterosclerótica

	Respuesta inflamatoria	20 pacientes con síndrome metabólico	Análisis de la respuesta inflamatoria tras una comida rica en grasas	↓ Respuesta inflamatoria posprandial y expresión de genes proinflamatorios al ↓ NF-kB	
--	------------------------	--------------------------------------	--	---	--

Estudios	Enfermedad/ Condición	Población	Metodología	Resultados	Comentarios
Steinberg y cols, 1989.	Regulación LDL		Administración de antioxidantes para suprimir estrés oxidativo	LDL no se vuelve malo	Mejora del estado oxidativo ↓ riesgo de aterosclerosis
	Regulación LDL	278 pacientes con dislipidemia	Investigar efecto de los polifenoles del aceite en concentraciones de LDL	Partículas de LDL se agotaron en un 15,3%.	Mejora del estado oxidativo Mayor capacidad antioxidante de LDL ↓ pequeñas partículas LDL gracias a ↑ LPL

Estudios	Enfermedad/ Condición	Población	Metodología	Resultados	Comentarios
Equipo de Pedret	Regulación HDL		Investigar efecto de los polifenoles sobre la HDL	↑ tamaño HDL ↓ HDL pequeñas	↑ capacidad antioxidante, antiinflamatoria y vasodilatadora
Equipo de Farras	Regulación HDL	Pacientes hipercolesterolémicos	Consumo de aceite de oliva con ↑ polifenoles durante 3 semanas	↓ expresión de PON1 ↑ actividad PON3 ApoA-I activa ABCA1	Mejora de la capacidad antiaterogénica Entorno antioxidante mejorado

Anexo 3. Resultados de los efectos de la oleuropeína incluidos en la revisión. [6]

Estudios	Enfermedad/ Condición	Población	Metodología	Resultados	Comentarios
Petroni et al.	Agregación plaquetaria	11 varones sanos y no fumadores		Efecto supresor significativo y dependiente de la dosis ATP plaquetaria y agregación plaquetaria	Inhibición función plaquetaria in vitro en la sangre y formación de tromboxano B2 Y 12-HETE
Singh et al.	Agregación	Voluntarios	Muestra de	Inhibe cAMP-	

	plaquetaria	sanos	sangre venosa	PDE y por tanto agregación plaquetaria	
--	--------------------	--------------	----------------------	---	--

Estudios	Enfermedad/ Condición	Población	Metodología	Resultados	Comentarios
De la Puerta et al.	Estrés oxidativo			Inhibe oxidación LDL ↑ expresión iNOS Elimina NO y HOCL	
Visioli et al.	Estrés oxidativo	Voluntarios suplementados		↓ peroxidación lipídica in vivo ↓ dosis dependiente excreción urinaria 8-iso-PGF2α	

Estudios	Enfermedad/ Condición	Población	Metodología	Resultados	Comentarios
Visioli et al.	Inflamación			Induce óxido nítrico sintasa Inhibe lipooxigenasa, producción de leucotrieno B4 y citocinas proinflamatorias Modula parámetros inflamatorios	
Khalatbari et al.	Inflamación			↓ expresión TNFα, iNOS y COX-2	
Puel et al.	Inflamación			↓ mediadores inflamatorios monocíticos ↓ IL-6 Modula fibrinógeno y peso del bazo	

Estudios	Enfermedad/ Condición	Población	Metodología	Resultados	Comentarios
Carluccio et al.	Trombosis y placa aterogénica			↓ adhesión células monocitoides al endotelio estimulado, ARNm ↓ expresión VCAM-1	
Maná y col.	Trombosis y placa aterogénica	Corazones isquémicos		↓ glutatión oxidado	Previene peroxidación lipídica de la membrana y aterosclerosis

Estudios	Enfermedad/ Condición	Población	Metodología	Resultados	Comentarios
Perrinjaquet- Mocchetti et al.	Hipertensión	40 gemelos monocigóticos con hipertensión límite	Grupo de control y a dos de tratamiento consumiendo 500 o 1000 mg de oleuropeína durante 8 semanas	= presión arterial media de 500 mg ↓ PAS con 100 mg ↓ colesterol en todos	
Cherif et al.	Hipertensión	Hipertensos	400 mg de oleuropeína 4 veces/día durante 3 meses	↓ presión arterial media	

Anexo 4. Resultados de los efectos del escualeno incluidos en la revisión. [10]

Estudios	Enfermedad/ Condición	Población	Metodología	Resultados	Comentarios
Chan et al.	Hipercolesterolemia		Consumo prolongado de 0,86 g/día escualeno durante 20 semanas	↓ colesterol sérico, total y LDL-C ↑ niveles HDL-C	Regulación - de la act HMG CoA
Miettinen et al.	Hipercolesterolemia		Consumo prolongado de 1 g/día escualeno durante 9 semanas y 0,5 g/día en 6 semanas	Se requiere periodo de intervención adecuado para confirmar eficacia y sensibilidad de tto	Estudio de Chan et al. + efectivo y sostenible
Strandberg et al.	Hipercolesterolemia		Consumo prolongado de 0,9 g/día escualeno durante 7-30 días	Se requiere periodo de intervención adecuado para confirmar eficacia y sensibilidad de tto	Estudio de Chan et al. + efectivo y sostenible
Granados-Principal et al.	Hipercolesterolemia			↓ formación de placas ateroscleróticas ↓ captación oxLDL	Efecto antiproliferativo ↓ aterosclerosis
	Hipercolesterolemia			Inhibe acumulación de colesterol y promueve su salida Activa PPAR α en hepatocitos Regula abs, ox, cetogénesis y metabolismo de colesterol	Se utiliza en pacientes con dislipidemia sin causar efectos secundarios negativos de los medicamentos estándar

[11] [12]

Estudios	Enfermedad/ Condición	Población	Metodología	Resultados	Comentarios
	Hipertensión			Explosión de ROS produce ONOO- ↓producción de NO al desacoplar eNOS ↑niveles de ROS mejoran señalización de angiotensina II y causan hipertrofia en VSMC	
Cardeño et al.	Inflamación			↓expresión MMP ↑PPAR γ ↑PPAR γ ↓ expresión MMP e impide migración de VSMC	Capacidad de regular - la MMP y + PPAR γ

Anexo 5. Resultados de los efectos de los tocoferoles incluidos en la revisión. [13]

Estudios	Enfermedad/ Condición	Población	Metodología	Resultados	Comentarios
Universidad de Cambridge	Enfermedad cardíaca		Consumo de α -tocoferol 1 año	↓incidencia ataques cardíacos	
Zh et al.	Hipercolesterolemia		Suplementación α -tocoferol +12 semanas	↓colesterol total ↑niveles HDL-C	
Metanálisis	Diabetes		α -tocoferol + tocotrienoles	Mejora de control glucémico (previamente inadecuado y con ↓ vit.E al inicio)	
Devaraj et al.	Estrés oxidativo e inflamación	Pacientes con síndrome	α -tocoferol + γ tocoferol	↓ estrés oxidativo e	

		metabólico		inflamación	
--	--	------------	--	-------------	--

[14]

Estudios	Enfermedad/ Condición	Población	Metodología	Resultados	Comentarios
Doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	Estrés oxidativo	Pacientes con síndrome metabólico	Investigar efecto 800 mg/día α -tocoferol, γ tocoferol o ambos durante 6 semanas	Ambos ↓ nivel PCR y marcadores de estrés oxidativo	
Clínicos y metanálisis	Inflamación		Investigar efecto antiinflamatorio	< 400 UI/día no efecto 600-1200 UI/día ↓ niveles PCR, IL-6 y TNF α	
33 ensayos	Inflamación	2102 individuos	Suplementación vit.E	↓ niveles PCR >700 UI/día ↓ TNF α	α -tocoferol vitamero + beneficioso para mejorar inflamación de bajo grado

Anexo 6. Resultados de los efectos de los fitoesteroles incluidos en la revisión. [15]

Estudios	Enfermedad/ Condición	Población	Metodología	Resultados	Comentarios
Ras et al.	Hipercolesterolemia		0,6-3,3 g/día fitoesteroles	↓ LDL-C entre un 6-12% ↓ niveles triacilgliceroles (previamente↑)	
Ying et al.	Hipercolesterolemia			↑ Sitosterol y sitostanol ↓ LDL-C	
Gylling et al.	Hipercolesterolemia		2 g/día fitoesteroles diarios	↓ LDL-C entre un 8-10%	↓ riesgo de ECV y mejora la salud
Silverman et al.	Hipercolesterolemia			↓ 1 mmol/L LDL-C	↓ 23% riesgo de eventos vasculares importantes

Anexo 7. Resultados de los efectos del oleocanthal incluidos en la revisión. [16]

Estudios	Enfermedad/ Condición	Población	Metodología	Resultados	Comentarios
Beauchamp, GK et al.	Inflamación			↓ COX-1 y COX-2 ↑ capacidad inhibición COX-1 y COX-2	AINE natural Prometedor antiinflamatorio
Carpi, S et al.	Inflamación			↓ VEGF/KDR, MMP-2 y estrés oxidativo Refuerza act SOD y GPX Mejora PPAR γ	Potente regulador
Gabbia, D et al	Inflamación			↓ expresión genes proinflamatorios ↑ expresión genes antiinflamatorios en células HepG2 ↓ estrés oxidativo en células hepáticas	Posible agente antiinflamatorio
Agrawal, K et al.	Agregación plaquetaria	Hombres adultos sanos		Fármaco antiplaquetario	

