

LECCIÓN INAUGURAL

Curso 2019-2020

Aceite de Oliva

Un medicamento para la salud cardiovascular

JOSÉ ANTONIO GONZÁLEZ CORREA

umaeditorial 

ACEITE DE OLIVA
UN MEDICAMENTO
PARA LA SALUD CARDIOVASCULAR

JOSÉ ANTONIO GONZÁLEZ CORREA

Aceite de Oliva
Un medicamento
para la salud cardiovascular

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
2019

© José Antonio González Correa

© UMA Editorial
Bulevar Louis Pasteur, 30 (Campus de Teatinos)
29071 - Málaga
www.umaeditorial.uma.es

Diseño y maquetación: Aurora Álvarez. UMA Editorial

ISBN: 978-84-17449-99-5

Esta obra está editada en papel.



Esta editorial es miembro de la UNE, lo que garantiza la difusión y comercialización de sus publicaciones a nivel nacional.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la Ley.

*A quien enseña y
a quien quiere aprender*

Agradecimientos

Al Prof. José P. de la Cruz Cortés, Prof. Juan A. López Villodres, Dr. José J. Reyes de la Vega, Dra. Miriam Abdel-Karím Ruiz, M.^a Dolores Rodríguez Pérez, D. José Ramón González Muñoz y D. Eduardo Martínez Montero; por sus aportaciones en la elaboración de este documento.

Poseidón, hermano de Zeus y dios del mar y Atenea, la diosa virgen nacida de la cabeza de Zeus y protectora de héroes y ciudades, se disputaban la protección de una nueva ciudad.

Cécrope actuó como árbitro y sugirió que, para resolver la disputa, cada una de las deidades hiciera un regalo práctico para la ciudad. Los dioses aceptaron la propuesta y Poseidón, golpeando la Acrópolis con su tridente, hizo brotar un hermoso caballo blanco. Atenea inclinó su lanza y en el punto dónde tocó el suelo surgió un olivo, que proporcionaría aceitunas y aceite necesario para iluminar, cocinar y perfumarse.

Cécrope, encantado con este regalo tan práctico, proclamó a Atenea como diosa protectora de la ciudad a la que en su honor dio el nombre de Atenas.

(Anónimo)

“...el olivo no es del Oriente ni del Occidente, y cuyo aceite casi alumbra aún sin haber sido tocado por el fuego.”

(Corán, 24-35)

Índice

Prólogo	9
El aceite de oliva: una breve historia a través de los siglos	10
El aceite de oliva y la dieta mediterránea	16
Efecto cardiosaludable del aceite de oliva: evidencia científica	20
Los compuestos fenólicos del aceite de oliva: la clave del efecto	27
Papel del aceite de oliva en la enfermedad cardiovascular: recomendaciones clínicas	31
Referencias bibliográficas	34

Prólogo

Cuando recibí el agradable encargo de pronunciar la lección inaugural del curso académico 2019-20 en la Universidad de Málaga, tuve claro que podía aunar los conocimientos adquiridos en estos 30 años de vida académica, en particular con la investigación sobre las propiedades cardiosaludables del aceite de oliva virgen extra y el anhelo por enraizar las vicisitudes en el cultivo del olivo y las enormes propiedades de su fruto. Así, como si la sombra de un olivo centenario hiciera de paraninfo, pretendo describir el valor cardiosaludable del aceite de oliva virgen extra, como continuación de una de las clases que impartí en la asignatura “Bases Farmacológicas de la Profilaxis y Tratamiento de la Trombosis”, junto a mi compañero el Profesor José Pedro de la Cruz Cortés.

El aceite de oliva: una breve historia a través de los siglos

La historia del aceite de oliva corresponde a una parte de la cultura mediterránea y a la evolución de su agricultura. El olivo es una de las primeras plantas cultivadas y, junto con el trigo y la uva, forma parte de la triada fundamental de la dieta mediterránea. Los usos que se han hecho del aceite de oliva a lo largo del tiempo no sólo han sido culinarios, sino que además se ha empleado en cosmética, medicina, como perfume, iluminación,... Algunos autores consideran que el cultivo del olivo se inició hace 6.000 años, posiblemente en Asia menor. En cualquier caso, su cultivo, así como la producción de aceite de oliva, han venido gobernando los destinos de las naciones e imperios del mediterráneo (Bonazzi, 1999).

Las referencias documentales y arqueológicas primigenias más fiables, acerca de la aparición y uso del aceite de oliva, provienen de la época correspondiente al Antiguo Egipto. El árbol era empleado como un símbolo y aparece representado en los sarcófagos de algunos faraones, ostentando el papel de aceite sacramental. Para los egipcios la importancia del olivo es tal que asignan a la diosa Isis el privilegio de ser quien enseñó a los hombres el cultivo del olivo. Las mayores plantaciones de olivo se encontraban en el bajo Egipto, cerca del delta del Nilo, muy próximas a la ciudad de Alejandría. Algunos auto-

res mencionan olivos en el Fayum y en el Tebaida. No obstante, los egipcios no consiguieron obtener un buen rendimiento de su cultivo, quizás por ser el clima poco apropiado para el crecimiento y desarrollo del olivo, como por el procedimiento de extracción de aceite, mediante un prensado a mano con paños de lino que posteriormente se estrujaban para recoger el aceite. Es muy posible que el consumo interno de aceite de oliva se viese completamente satisfecho con las importaciones procedentes de otros países (Anatolia y Grecia). El empleo culinario era más bien escaso, siendo derivado a la farmacopea y la cosmética (Palamarev, 2005; Lucas A, 2010).

Por el contrario, en las poblaciones foráneas egipcias de religión judía, el aceite de oliva cobraba una simbología especial. Era un ingrediente omnipresente en la gastronomía judía de la época, añadido a bebidas como el *khilmi* y el *alontit* o incluso al vino denominado *anigron* (Berry *et al.* 2011).

El olivo, sus frutos y el aceite de oliva, están muy vinculados a la cultura griega. Se atribuye la fundación de Atenas a Cécrope, hacia el siglo XVI a. C. y a su promotora y protectora, la diosa Atenea quién, según la leyenda, hizo brotar un olivo en la ciudad con la punta de su lanza. Además, a los vencedores en los juegos olímpicos griegos se les coronaba con ramas trenzadas de olivo desde la séptima olimpiada.

Los habitantes de la Grecia antigua contribuyeron mucho a mejorar su cultivo y la extracción del aceite de oliva. La importancia de ambos aspectos se comprende mejor al estudiar la severa legislación que los protegía y regulaba: quien arrancase un olivo del Areópago, cerca de la Acrópolis

de Atenas, podía verse condenado al exilio y a la confiscación de sus bienes y ningún ateniense podía talar más de dos olivos en sus propiedades. Los griegos utilizaron el aceite de oliva como alimento, como cosmético, en medicina humana y animal, y como sistema de conservación de otros alimentos (Rhizopouhu, 2007; Medina, 2011).

La dieta de la gente común en Roma se basaba en cereales, legumbres, verduras, frutas, aceite de oliva, leche, queso y cantidades moderadas de pescado y carnes. Este modelo encaja bien con lo que se considera una dieta saludable y equilibrada. En Roma, la mayor parte de los alimentos tenían que ser importados de otros lugares del imperio, cómo por ejemplo, los cereales, traídos en su mayor parte de Egipto, o productos vinícolas o aceiteros, traídos de la Magna Grecia o de la Hispania Ulterior en época Republicana o la Bética en época Imperial.

La sociedad de Al-andalus basaba su idea de la salud en la sabiduría de las Grecia clásica, en las teorías hipocrático-galénicas, así como en las culturas persas e hindú. En el siglo XII se escribieron los tratados principales de dietética y esta ciencia alcanzó su máxima expresión con personalidades tales como Ibn Wafid, Avenzoar, Averroes y Maimónides.

La dieta fue considerada como esencial para la salud y la prevención de la enfermedad. Las pautas dietéticas se describieron para diferentes grupos de edad, diferentes tipos de cuerpos y de las diferentes estaciones del año. La cantidad de alimentos, el número de comidas recomendadas y el orden en que deben ser consumidos los alimentos son cues-

tiones que se discutieron ampliamente en esta época por los autores mencionados. Cabe considerar que el aceite es *halal* con lo que su consumo es aceptado por las normas dietéticas del Islam, esto hecho contribuyó a que fuese muy popular el aceite de oliva durante la ocupación de la península ibérica (Salas-Salvadó, 2006).

Los pueblos árabes se encontraron con unas plantaciones muy productivas desde el punto de vista económico en Andalucía, ya establecidas desde la época del Imperio romano, que daban un rendimiento muy alto, promoviendo de esta forma el monocultivo en estas regiones y *alquerías* y *campiñas* formaban una red de caseríos establecidos en los distritos rurales a lo largo del territorio. Los musulmanes de Al-Ándalus distinguían entre dos tipos de aceites, aquellos que se extraían de la aceituna verde (*zayt al-unfāq*) y el aceite extraído de la aceituna madura (*zayt al-zaytūn*) (Salas-Salvadó, 2006).

A comienzos del siglo V los visigodos se establecen en Hispania mediante un nuevo *foedus* con Roma. La sociedad hispano-romana que habitaba la Península entró en contacto con las nuevas gentes del norte que traían costumbres más rudas. A la hora de cocinar la cultura visigoda utilizaba grasas animales, manteca de cerdo o el tocino. No obstante, fueron adoptando la costumbre mediterránea del consumo de aceite de oliva virgen que se asociaba a “lo civilizado”.

No obstante, la demanda de aceite de oliva cayó junto con la decadencia del Imperio romano, debido a que los pueblos conquistadores “desdeñaban” el uso de un aceite que recordaba, de alguna forma, a las costumbres romanas del pa-

sado. Poco a poco los controles estatales sobre el aceite de oliva comienzan a desaparecer y son las órdenes religiosas las que toman las riendas de la producción en la Europa Medieval. El consumo entre clérigos que habitaban en monasterios y personas de la clase alta siempre quedó garantizado.

Durante la edad moderna, en los países de la cuenca mediterránea, el consumo de aceite de oliva con fines gastronómicos sigue unas pautas similares a su consumo en la edad media. Multitud de autores médicos, apoyándose en las tesis galénico-hipocráticas, siguen defendiendo las virtudes del fruto del olivo frente a otros tipos de aceites y grasas, y es una constante la utilización de la oliva (tanto en forma triturada como en forma de aceite) como elemento principal en muchos de sus remedios.

Con el Descubrimiento de América en 1492, España llevó el olivo al otro lado del mar. Desde Sevilla parten los primeros olivos hacia las Antillas y después al continente. Se introdujo principalmente a lo largo de los siglos XVI y XVII en Perú, Chile, Argentina y México.

Hoy día nadie duda de las virtudes del aceite de oliva y de las excelencias de la dieta mediterránea, tanto al paladar como al organismo. Aunque a lo largo de los años 80 del s. XX se postuló acerca de las propiedades beneficiosas del aceite de girasol respecto al de oliva, el tiempo ha demostrado el error (digamos) de apreciación en esta afirmación.

En la actualidad, el país que más olivos posee es España, con una producción media anual de 700.000-800.000 toneladas, llegando a alcanzar el millón en algunas campañas

y, siendo, por supuesto, el primer país exportador mundial. A nivel nacional, el mayor volumen de producción de aceite de oliva se encuentra en Andalucía, aproximadamente un 80 %.

En España, la propiedad de los olivares está bastante dispersa. Existen muchas explotaciones de tamaño pequeño o mediano, a menudo situadas en zonas de baja productividad. Los recursos obtenidos no representan, por tanto, la principal fuente de ingresos. Por ello, almazaras y pequeñas cooperativas han permitido la subsistencia de este cultivo en muchas zonas, permitiendo a los propietarios mantener esas explotaciones heredadas de antepasados y, evidentemente, no renunciar a la obtención y disfrute de tan excepcional producto.

El aceite de oliva y la dieta mediterránea

La dieta mediterránea (DiM) es un patrimonio cultural, histórico, social, territorial y medioambiental transmitido de generación en generación durante siglos, y ha formado parte, como sistema alimentario y de estilos de vida de los Pueblos del Mediterráneo a lo largo de su historia (Reguant-Aleixet *al.*, 2009). En el año 2010, es reconocida como Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad por las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. Fue el resultado de un proceso internacional, coordinado desde España, por la Fundación Dieta Mediterránea. Este reconocimiento ha favorecido un mejor entendimiento de la DiM en todo el mundo (UNESCO, 2010).

En 2009, en Parma, Italia, se celebró la conferencia internacional de la Dieta Mediterránea, como modelo de dieta sostenible (organizada por CIISCAM -Centro interuniversitario internacional de estudio sobre cultura alimentaria mediterránea-, en colaboración con la FAO). Su objetivo era promover la DiM como ejemplo de una dieta sostenible, en el que la nutrición, la producción de alimentos, la biodiversidad, la cultura y la sostenibilidad estaban fuertemente interrelacionados y, además, con un bajo impacto sobre el medioambiente (Burlingame & Dernini, 2011).

Asimismo, diversas sociedades científicas y organismos internacionales se han pronunciado al respecto. Así, la Asociación Americana del Corazón emitió una recomendación científica que indicaba el papel cardiosaludable de la DiM (Kris-Etherton *et al.*, 2001). Y la OMS recomienda sustituir el consumo de grasa saturada por grasa monoinsaturada, destacando la importancia del uso del aceite de oliva (AO) (OMS, 2003).

Aunque no existe una DiM única, se considera que sus principales características son: *a)* alto consumo de grasas (incluso superior al 40 % de la energía total), principalmente en forma de aceite de oliva; *b)* elevado consumo de cereales no refinados, fruta, verdura, legumbres y frutos secos; *c)* consumo moderado-alto de pescado; *d)* consumo moderado-bajo de carne blanca (aves y conejo) y productos lácteos, principalmente en forma de yogur o queso fresco; *e)* bajo consumo de carne roja y productos derivados de la carne, y *f)* consumo moderado de vino con las comidas. Actualmente se destacan otros aspectos relacionados con hábitos de vida como el ejercicio físico, la sociabilidad y compartir la mesa con familiares y amigos (Bach-Gaig *et al.*, 2011).

La principal fuente de grasa en la DiM es el AO. En las poblaciones mediterráneas se estima que el consumo por persona/día rondaría los 25-50 ml. Recientes estudios han desvelado que el consumo recomendado de aceite de oliva virgen extra (AOVE) estaría en aproximadamente 40 mL (Rodríguez-Morató *et al.*, 2015).

El AOVE contiene dos fracciones, una fracción saponificable y otra insaponificable. La fracción saponificable representa más del 98 %, y comprende triglicéridos y ácidos grasos, que pueden ser saturados e insaturados. En relación con estos últimos, se encuentra el ácido oleico (monoinsaturado) y los ácidos linoleico y linolénico (poliinsaturados). Por otro lado, se encuentra la fracción insaponificable, aproximadamente un 2 %, que comprende más de 230 compuestos químicos (hidrocarburos, alcoholes alifáticos y triterpénicos, esteroides libres, ceras, compuestos volátiles y antioxidantes, entre los que se encuentran los compuestos fenólicos) (Muniz, 2009; Servili *et al.*, 2007)

De entre los componentes que forman el AOVE, tres destacan por sus efectos sobre la salud; el ácido oleico, el escualeno y los componentes fenólicos.

El **ácido oleico** (18:1n9) es el componente principal (55-83 %) de la fracción saponificable. Históricamente, los efectos beneficiosos para la salud del AO se le atribuía al ácido oleico (Hannachi *et al.*, 2008). Sin embargo, otros aceites de semilla como: girasol, soja y colza contienen altas cantidades de grasas monoinsaturadas y son ineficaces sobre la prevención de enfermedades crónicas (Di Vaio, *et al.*, 2013; Vinha *et al.*, 2005). No obstante, el papel del ácido oleico en la formación de prostanooides de la serie 1 y sobre el descenso del colesterol-LDL, merece ser considerado.

El escualeno es un hidrocarburo triterpénico, uno de los compuestos principales de la fracción insaponificable, e importante intermediario en la biosíntesis de colesterol.

Los componentes fenólicos, principales antioxidantes junto con los carotenos, están relacionados con las propiedades saludables del AOVE y están asociados con la estabilidad a la oxidación y al sabor característico de AOVE. El contenido de estos componentes en el AO varía dependiendo de la variedad de la aceituna, el clima, la maduración en la cosecha, el sistema de tratamiento utilizado y las condiciones de almacenamiento (Di Giovacchino *et al.*, 2002; Servili *et al.*, 2007). Las concentraciones de estos compuestos varían entre los frutos y aceites de las variedades *Arbequina*, *Cornicabra*, *Morisca*, *Picolimón*, *Chorreao de Montefrío*, *Picudo* y *Picual*, así como a tres índices de maduración diferentes (verde, envero y negra).

Los compuestos fenólicos, a bajas concentraciones, funcionan como antioxidantes. Esta propiedad es beneficiosa tanto para el alimento en sí como en el organismo después de haberlo ingerido, ya que en ambos casos evitan la oxidación de otros componentes importantes del alimento o de las células del cuerpo humano. Esta actividad antioxidante está relacionada con el efecto que se le atribuye a los compuestos fenólicos, como cardioprotectores, neuroprotectores, antiinflamatorios, antimutagénicos, anticarcinogénicos, moduladores hormonales, protectores endoteliales, protectores del sistema inmunológico, antialérgicos y antidiabéticos (Cicerale *et al.*, 2010; Han *et al.* 2007).

Efecto cardiosaludable de la dieta mediterránea y el aceite de oliva: evidencia científica

La primera causa de morbilidad y mortalidad en el siglo XXI continúa siendo la enfermedad cardiovascular y, con seguridad, la situación no variará en las próximas décadas (Roger *et al.*, 2012). Esta situación podría limitarse o incluso reducirse con un cambio de la sociedad a un estilo de vida y una alimentación más sanos como, por ejemplo, la dieta mediterránea (DiM) (Arós & Etruch, 2013). Hace años la baja incidencia de morbimortalidad por enfermedad coronaria en los países mediterráneos despertó un gran interés. De hecho, el número de publicaciones en el metabuscador PubMed sobre este tema, se ha visto incrementado, de menos de 10 en 1985, a 6416 en 2019. Muchos de estos artículos son estudios observacionales o de experimentación animal, en los que un incremento en la adherencia a la DiM o el uso de aceite de oliva se acompaña de una reducción de marcadores de riesgo cardiovascular. Asimismo, numerosos ensayos clínicos han observado los efectos de esta dieta o de sus principales componentes en variables intermedias de riesgo vascular, como presión arterial, perfil lipídico, resistencia a la insulina o función endotelial, hecho que ha añadido plausibilidad a los estudios epidemiológicos, al po-

ner de manifiesto posibles mecanismos de protección cardiovascular de la DiM (Serra-Majem *et al.*, 2006). No obstante, en la era de la medicina basada en la evidencia, las recomendaciones nutricionales deberían basarse en estudios aleatorizados de intervención, en los que se valoren variables de resultado finales «duras» como muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus. En este sentido, el ensayo clínico PREDIMED (en el que ha participado el Prof. De la UMA Enrique Gómez Gracia), ha puesto de manifiesto el papel cardiosaludable del aceite de oliva virgen extra.

Existen numerosas evidencias científicas de que la gran mayoría de las enfermedades crónicas, incluidas las enfermedades cardiovasculares, son en gran medida prevenibles con medidas higiénicas y dietéticas, de ahí las recomendaciones de numerosas sociedades científicas y organismos oficiales en este sentido. No obstante, tanto en el ámbito de la atención primaria como en la especializada, los tratamientos «preventivos» más utilizados son los fármacos, hipolipemiantes, antihipertensivos, antiagregantes, ..., entre otros, en vez de dar prioridad a la educación para modificar los estilos de vida poco saludables. Sin negar la eficacia de estos fármacos, la postergación de la prevención primaria con medidas higiénico-dietéticas, además de incrementar enormemente el gasto farmacéutico, no alcanza la efectividad deseada porque se suele llegar tarde. Los resultados de los estudios prospectivos de grandes cohortes justifican la recomendación de seguir una dieta saludable. Estos estudios aportan suficiente evidencia científica para asegurar que una dieta como la DiM previene las enfermedades

cardiovasculares. Así, los resultados de diferentes metaanálisis indican que el incremento en dos puntos en una escala de adherencia a la DiM tradicional se asocia con una reducción significativa en la mortalidad total, incidencia o mortalidad cardiovascular, incidencia o mortalidad por cáncer y enfermedades degenerativas (Martínez-González *et al.*, 2005; Sofi *et al.*, 2010; Arós & Estruch, 2013).

Además, en una revisión sistemática de la literatura médica, de 32 posibles candidatos entre diferentes dietas y alimentos saludables, la DiM se perfiló como el candidato nutricional con mayor probabilidad de ejercer un efecto protector del sistema cardiovascular (Mente *et al.*, 2009).

Sin embargo, sigue sorprendiendo que, tanto en guías alimentarias poblacionales, como en la práctica clínica habitual, se siga abogando por disminuir el consumo de todo tipo de grasas, saturadas e insaturadas, como paradigma de dieta saludable. Más aun cuando va en contra de los resultados de uno de los ensayos clínicos más importantes realizados, basado en una iniciativa de modificación dietética para la salud de las mujeres (*Women's Health Initiative Dietary Modification Trial*). Un ensayo clínico en el que se incluyeron 48.835 mujeres, a las que se asignó aleatoriamente a una dieta baja en grasas (DBG) o a un grupo control, con un seguimiento medio de 8 años. La intervención se centró en la utilización de patrones alimentarios completos. Su resultado no fue el esperado. Tras observar 3.445 eventos cardiovasculares mayores, no se evidenció que la DBG redujese los riesgos de enfermedad coronaria, ictus y enfermedad cardiovascular total. Así pues, se deduce que la

clave para la reducción del riesgo cardiovascular no radica en una reducción de la ingesta total de grasas. Por tanto, era necesario analizar otro tipo de paradigma de «dieta saludable», como un patrón alimentario tipo mediterráneo, rico en grasas de origen vegetal, que es un modelo teóricamente excelente de dieta saludable y, como resulta mucho más apetecible, es más fácil de mantener en el tiempo (Arós & Estruch, 2013; Howard *et al.* 2006).

Es importante no olvidar que si se reduce excesivamente la ingesta de grasa, la fuente principal de energía pasa a ser los hidratos de carbono, y las dietas ricas en éstos conllevando un aumento del riesgo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus, dos factores de riesgo vascular muy importantes.

El aldabonazo definitivo en forma de evidencia científica llega con el estudio primario PREDIMED (Estruch *et al.*, 2013). Un ensayo clínico aleatorizado, realizado entre octubre de 2003 y junio de 2009 (y publicado en el año 2013), con una muestra de 7447 pacientes con alto riesgo cardiovascular seleccionados en España, que fueron asignados a tres grupos: dieta mediterránea + aceite de oliva virgen extra (1L/semana para el participante y su familia), dieta mediterránea + frutos secos (30 g/día de mezcla de nueces, de los cuales 15 g eran de nueces, 7,5 g de avellanas y 7,5 g de almendras) y grupo control con dieta baja en grasa. El objetivo de este estudio era evaluar la eficacia de dos dietas mediterráneas suplementadas con aceite de oliva virgen extra o nueces comparado con una dieta baja en grasa, sobre la prevención primaria de un evento cardiovascular. Los resultados más destacados que se

obtuvieron en este estudio fueron que una dieta mediterránea, suplementada con aceite de oliva virgen extra o nueces, provocó una reducción del riesgo absoluto de aproximadamente 3 eventos cardiovasculares mayores por cada 1000 personas y año en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

En la misma línea, diferentes variantes del ensayo clínico PREDIMED han constatado hechos indudables sobre la protección cardiovascular. En este sentido, se ha comprobado que por cada 10 gramos de aceite de oliva virgen extra que se añadían a la ingesta diaria de aceite de oliva, se reducía un 10 % la incidencia de eventos cardiovasculares y un 16 % el riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con alto riesgo cardiovascular (Guasch *et al.*, 2014).

Por otro lado, se ha observado una reducción del 38 % del riesgo relativo en la incidencia de fibrilación auricular (patología asociada con accidentes cerebrovasculares). Dicha reducción se explica por dos razones: debido a la propiedad antiinflamatoria del aceite de oliva y a la reducción del estrés oxidativo que actúa previniendo el origen de la fibrilación auricular (Martínez-González *et al.* 2014). Otro efecto que se le atribuye al aceite de oliva virgen extra es su capacidad para revertir el síndrome metabólico, el cual viene definido por la presencia de tres o más enfermedades de las siguientes: obesidad central, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol HDL e hiperglucemia. El aceite de oliva no reduce la incidencia, pero sí disminuye la prevalencia, gracias a una reducción de la obesidad central y de la hiperglucemia (Mitjavila *et al.* 2013).

La presión arterial elevada constituye un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, en este sentido, varios estudios han constatado que tras el consumo de aceite de oliva virgen extra se observó una disminución en la presión arterial sistólica y diastólica en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Dicha reducción está explicada por la actuación de los compuestos fenólicos del aceite de oliva, que inducen la producción de óxido nítrico plasmático, con importante efecto vasodilatador, reduciendo de esta manera la presión arterial. Este hallazgo es importante, ya que una reducción de 5 o 10 mm de Hg en la presión arterial sistólica o diastólica, puede suponer a largo plazo un descenso del 40 % y del 30 % en la aparición de ictus o infarto agudo de miocardio, respectivamente (Toledo *et al.* 2013; Medina-Remón *et al.* 2015; Casas *et al.* 2014; Fitó *et al.* 2014; Rozati *et al.* 2015).

Otro predictor de riesgo cardiovascular es el perfil plasmático lipídico. En este sentido, en varios estudios, se ha objetivado un descenso del colesterol total, del colesterol LDL, así como un aumento en el colesterol HDL. Estos hallazgos son importantes ya que los niveles de lípidos están considerados como uno de los indicadores más eficientes en el origen de procesos aterogénicos. Además, los cambios que el aceite de oliva virgen extra produce en la composición de los lípidos se encuentran inversamente relacionados con la oxidación lipídica, el cual es otro indicador de riesgo cardiovascular. Por lo que, el consumo de aceite de oliva virgen extra, de esta manera, produce mejoras en el perfil lipídico, reduciendo el riesgo cardiovascular (Casas *et al.* 2014; Fitó *et al.* 2014; Covas *et*

al. 2006; Cicero *et al.* 2008; de la Torre-Carbot *et al.* 2010; Venturini *et al.* 2015; Violante *et al.* 2009; Bogani *et al.* 2007).

Continuando con la oxidación lipídica nombrada anteriormente, en varios estudios, se hace referencia al descenso del daño oxidativo a los lípidos tras el consumo de aceite de oliva virgen extra provocado, principalmente, por el contenido en compuestos fenólicos presentes en este tipo de aceite. Recordemos que a menor presencia de daño oxidativo en los lípidos, menor es el riesgo de aterosclerosis, y por tanto, menor riesgo de eventos cardiovasculares (Mitjavila *et al.* 2013; Covas *et al.* 2006; Cicero *et al.* 2008; de la Torre-Carbot *et al.* 2010; Venturini *et al.* 2015; Bogani *et al.* 2007; Ramírez-Tortosa *et al.* 1999).

Por último, varios estudios evidencian un efecto anti-inflamatorio tras el consumo de aceite de oliva virgen extra, debido a su alta composición en antioxidantes, como son los compuestos fenólicos, y a su alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados. Es conocido que la inflamación determina en gran medida el comienzo de la aterosclerosis, por lo que una reducción de los marcadores inflamatorios se vincula a una menor tasa de incidentes cardiovasculares (Casas *et al.* 2014; Bogani *et al.* 2007).

Los compuestos fenólicos del aceite de oliva: la clave del efecto

Los compuestos fenólicos que contiene el aceite de oliva son muy variados. Se agrupan en fenoles hidrofílicos, como alcoholes y ácidos fenólicos, flavonoides, lignanos y secoiridoides; y fenoles lipofílicos, que incluyen tocoferoles.

Los secoiridoides principales en la aceituna son oleuropeína y ligustrósido, que son formas glucosiladas de esteres del ácido elenólico, principalmente hidroxitirosol y tirosol (Ghanbari *et al.*, 2012; Soler-Rivas *et al.*, 2000).

La cantidad de polifenoles en el AO oscila entre 200 y 1000 mg/kg, dependiendo de la variedad y las prácticas agrícolas. Por lo tanto, la dosis diaria para HT (que combina el volumen de AO y la cantidad de polifenoles) estaría en aproximadamente 7 mg / día (Rodríguez-Morató *et al.*, 2015).

Son numerosos los estudios que demuestran los efectos biológicos de los compuestos fenólicos del aceite de oliva, responsables en gran medida de las propiedades cardiosaludables del mismo.

Los compuestos fenólicos del aceite de oliva, principalmente, tirosol, hidroxitirosol y oleuropeína, son potentes antioxidantes y captadores de radicales libres (Tucks *et al.*, 2002). Teniendo en cuenta este efecto, su consumo ayudaría a revertir el desequilibrio resultante por el incremento del estrés

oxidativo y la disminución de la defensa antioxidante, que afecta la función endotelial, causante de la progresión de la enfermedad aterosclerótica.

Se ha demostrado la relación que existe entre el estrés oxidativo y la función endotelial alterada en modelos animales experimentales de aterosclerosis, hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes (Ohara *et al.*, 1993; Keaney *et al.*, 1995; Cai & Harrison, 2000). La escasa biodisponibilidad del óxido nítrico en un medio con niveles elevados de anión superóxido condiciona la disfunción endotelial. Efecto que puede ser revertido con la administración de agentes capaces de captar los radicales libres, como es el caso de los antioxidantes en general y de los compuestos fenólicos en particular (Ting y cols., 1997; Levine y cols., 1996; Heitzer y cols., 1996; Jackson y cols., 1998).

El contenido fenólico del aceite de oliva beneficia el perfil lipídico del plasma en comparación con el contenido en ácido monoinsaturado (Covas, 2008). El aceite de oliva con un alto contenido de compuestos fenólicos (366 mg/Kg) incrementa HDL colesterol además de reducir los niveles de triglicéridos en comparación con aceite de oliva con bajo contenido en polifenoles. (Covas y cols., 2006a).

Los resultados del estudio EUROLIVE demostraron que el aceite de oliva rico en polifenoles, como es el aceite de oliva virgen extra, reduce el daño oxidativo de los lípidos en mayor proporción que otro tipo de aceites (Covas y cols., 2006a). Existe una relación sinérgica entre el daño oxidativo y la inflamación y ambos, a su vez, están relacionados con la

disfunción endotelial. Se ha comprobado que la oxidación de LDL es inhibida por los compuestos fenólicos del aceite de oliva como oleuropeína e hidroxitirosol (Caruso y cols., 1999; Fitó y cols., 2000; Visioli & Galli, 1998b). Como comentaba anteriormente, el estrés oxidativo (a través de la producción de anión superóxido) disminuye la disponibilidad del óxido nítrico. Y, por otro lado, la oxidación de LDL condiciona una inhibición de la enzima óxido nítrico sintasa (fuente fisiológica de producción de óxido nítrico.) Por tanto, la reducción de parte de las LDL oxidada conlleva una disminución de la presión arterial (evitando un factor importante de riesgo de enfermedad cardiovascular) (Fitó *et al.*, 2007).

Tanto el ácido oleico como los polifenoles, a concentraciones nutricionales, inhiben la disfunción endotelial y el reclutamiento de monocitos, explicando de esta manera la protección aterogénica observada en modelos animales y las propiedades beneficiosas de la dieta mediterránea (Carluccio *et al.*, 1999, 2003; Dell'Agli *et al.*, 2006 y 2008; Vissers *et al.*, 2002).

Desde un punto de vista farmacológico, es muy interesante, como hemos podido comprobar, que muchos de los efectos saludables asociados al AOVE se centran en sus compuestos fenólicos, concretamente el hidroxitirosol.

El HT tiene propiedades antiaterogénicas por su elevado efecto antioxidante. Esta característica es responsable de su efecto en la aterosclerosis, caracterizada por la entrada de partículas de LDL oxidadas en el interior de la íntima arterial. Al evitar la oxidación de estas lipoproteínas por macrófagos

impide la progresión de la enfermedad (Granados-Principal, *et al.*, 2010).

El HT neutraliza los radicales libres derivados del oxígeno producidos por los neutrófilos y otros fagocitos, reduciendo la disfunción endotelial, la inflamación vascular y, por tanto, riesgo de aterosclerosis y enfermedad coronaria (Grignaffini *et al.*, 1994; Rafehiet *al.*, 2012; Salami *et al.*, 1995). Por otro lado, presenta efecto sobre la función plaquetaria, estrechamente relacionada con la inflamación, dado que inhibe la inducción química de la agregación, la acumulación del pro-agregante tromboxano y la producción de moléculas pro-inflamatorias (González-Correa *et al.*, 2009; González-Correa, *et al.*, 2008).

En este sentido, la reducción de la actividad inflamatoria a nivel vascular y de la formación de trombos (mediados por la hiperagregabilidad plaquetaria) disminuye de forma considerable la aparición de un evento cardiovascular.

Papel del aceite de oliva en la enfermedad cardiovascular: recomendaciones clínicas

Pocos fármacos son capaces de reducir un 30 % la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores como lo ha conseguido una intervención con DiM.

El aceite de oliva virgen extra, como se ha relatado en esta exposición es responsable de gran parte de los efectos cardiosaludables atribuidos a la DiM. No podemos renunciar a estos efectos, por lo que su concurso en nuestra alimentación debe ser atendido a diario.

La agencia americana Food and Drugs Administration (FDA) autorizó la difusión de un mensaje en salud en relación con *lo recomendable* de una ingesta de 23 g de aceite de oliva al día, reemplazando la misma cantidad de grasa saturada, para prevenir el riesgo coronario (FDA, 2004). Y en 2013, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), aprueba una *declaración* sobre la capacidad que confiere la ingesta de 5 mg/día de HT en la prevención de la oxidación de lipoproteínas de baja densidad.

Resulta complicado, en ocasiones, atribuir los efectos cardiosaludables exclusivamente a un alimento. Por lo tanto, la recomendación debería estar basada en una dieta mediterránea, en la que la cantidad de aceite de oliva virgen extra no baje de

40-50 mL al día, sin olvidar la actividad física diaria (adecuada al perfil de cada individuo) y socializar la alimentación, lejos del estrés diario que obliga a deglutir más que a alimentarse.

Cuando la prevención de la enfermedad cardiovascular puede depender de medidas tan sencilla y eficaces, cuesta imaginar porque las desdeñamos en aras de tratar lo que era evitable (recuerden 50 mL de AOVE al día). Siempre podremos recurrir a los medicamentos, pero no olvidemos que su uso no está exento de riesgo, y se lo dice un farmacólogo.

Parafraseando a Hipócrates, “... *que la comida sea tu alimento y tu alimento, tu medicina*”.

Hasta aquí, queda narrado en un breve resumen el porqué el aceite de oliva virgen extra debe ser considerado un medicamento para la salud cardiovascular. Hay mucho más alrededor del olivo que no ha sido tratado y otras tantas historias que han cantado los poetas, como Antonio Machado:

“¡Olivar y olivaderos,
bosque y raza,
campo y plaza
de los fieles al terruño
y al arado y al molino,
de los que muestran el puño
al destino,
los benditos labradores,
los bandidos caballeros,
los señores
devotos y matuteros!...

¡Ciudades y caseríos
en la margen de los ríos,
en los pliegues de la sierra!...
¡Venga Dios a los hogares
y a las almas de esta tierra
de olivares y olivares!”

Antonio Machado

Compañeras y compañeros, buen curso académico.

Referencias bibliográficas

- ARÓS F, ETRUCH R. Dieta mediterránea y prevención de la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(10):771-774.
- BABIO N., TOLEDO E., ESTRUCH R., ROS E., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ M. A., CASTAÑER O, *et al.* Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ.* 2014;186(17):E649-57.
- BACH-FAIG A., BERRY E. M., LAIRON D., REGUANT. J, TRICHOPOULOU A, DERNINI S., *et al.* Mediterranean diet pyramid today. Science and Cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011;14:2274-84.
- BERRY E. M., ARNONI Y., AVIRAM M. “The Middle Eastern and biblical origins of the Mediterranean diet”. *Public Health Nutrition:* 2011, 14(12A), 2288-2295.
- BOGANI P, GALLI C., VILLA M., VISIOLI F. Postprandial anti-inflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil. *Atherosclerosis.* 2007;190(1):181-6.
- BONAZZI M. Entre hombres y dioses en el Mediterráneo. Introducción a la cultura del olivo, Jaén. 1999.
- BURLINGAME, B., & DERNINI, S. Sustainable diets: the Mediterranean diet as an example. *Public Health Nutr.* 2011; 14 (Special Issue 12A): 2285-2287.
- CAI H., HARRISON D. G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ. Res.* 2000; 87:840-4.
- CARLUCCIO M. A., MASSARO M., BONFRATE C., SICULELLA L. *et al.* Oleic acid inhibits endothelial activation: A direct vascular antiatherogenic mechanism of a nutritional component in the mediterranean diet. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 220-8.
- CARLUCCIO M. A., SICULELLA L., ANCORA M. A., MASSARO M., SCODITTI E., STORELLI C. *et al.* Olive oil and red wine antioxidant polyphenols

- inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23(4): 622-9.
- CARUSO D., BERRA B., GIAVARINI F., CORTESI N. *et al.* Effect of virgin olive oil phenolic compounds on in vitro oxidation of human low density lipoproteins. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 1999; 9: 102-7.
- CASAS R., SACANELLA E., URPI-SARDÀ M., CHIVA-BLANCH G., ROS E., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ M. A., *et al.* The effects of the mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. *PLoS ONE*. 2014;9(6) e100084. doi: 10.1371/journal.pone.0100084.
- CASTAÑER O., FITÓ M., LÓPEZ-SABATER M. C., POULSEN H. E., NYSSÖNEN K., SCHRÖDER H., *et al.* The effect of olive oil polyphenols on antibodies against oxidized LDL. A randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2011;30(4):490-3.
- CICERALE, S., LUCAS, L., & KEAST, R. Biological Activities of Phenolic Compounds Present in Virgin Olive Oil. *International Journal of Molecular Sciences* 2010; 11(2): 458-479.
- CICERO A. F. G., NASCETTI S., LÓPEZ-SABATER M. C., ELOSUA R., SALONEN J. T., NYSSÖNEN K., *et al.* Changes in LDL fatty acid composition as a response to olive oil treatment are inversely related to lipid oxidative damage: The EUROLIVE study. *J. Am. Coll Nutr.* 2008;27(2):314-20.
- COVAS M. I., NYSSÖNEN K., POULSEN H. E., KAIKKONEN J., ZUNFT H. J., KIESEWETTER H., GADDI A., DE LA TORRE R., MURSU J., BÄUMLER H., NASCETTI S., SALONEN J. T., FITÓ M., VIRTANEN J., MARRUGAT J., EUROLIVE STUDY GROUP. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2006a; 145: 333-41.
- COVAS M. I., DE LA TORRE K., FARRE-ALBALADEJO M., KAIKKONEN J. *et al.* Postprandial LDL phenolic content and LDL oxidation are modulated by olive oil phenolic compounds in humans. *Free Radic. Biol. Med.* 2006b; 40: 608-16.

- COVAS M. I. Olive oil and the cardiovascular system. *Pharmacol. Res.* 2007; 55: 175-86.
- COVAS, M. I., DE LA TORRE, K., FARRÉ-ALBALADEJO, M., KAIKKONEN, J., FITÓ, M., LÓPEZ-SABATER, C., ... DE LA TORRE, R. Postprandial LDL phenolic content and LDL oxidation are modulated by olive oil phenolic compounds in humans. *Free Radical Biology & Medicine* 2006; 40(4): 608-616.
- COVAS, M. I., DE LA TORRE, R., & FITÓ, M. Virgin olive oil: a key food for cardiovascular risk protection. *The British Journal of Nutrition* 2015; 113 (Suppl 2): S19-28.
- DE LA TORRE-CARBOT K., CHÁVEZ-SERVÍN J. L., JAÚREGUI O., CASTELLOTE A. I., LAMUELA-RAVENTÓS R. M., NURMI T., *et al.* Elevated circulating LDL phenol levels in men who consumed virgin rather than refined olive oil are associated with less oxidation of plasma LDL. *J Nutr.* 2010;140(3):501-8.
- DELL'AGLI M., FAGNANI R., MITRO N., SCURATI S. *et al.* Minor components of olive oil modulate proatherogenic adhesion molecules involved in endothelial activation. *J. Agric. Food Chem.* 2006; 54: 3259-64.
- DELL'AGLI M., MASCHI O., GALLI G. V., FAGNANI R., DAL CERO E., CARUSO D., BOSISIO E. Inhibition of platelet aggregation by olive oil phenols via cAMP-phosphodiesterase. *Br. J. Nutr.* 2008; 99(5): 945-51.
- DI GIOVACCHINO, L., SESTILI, S., & DI VINCENZO, D. Influence of olive processing on virgin olive oil quality. *European Journal of Lipid Science and Technology* (2002); 104(9-10): 587-601.
- DI VAIO, C., NOCERINO, S., PADUANO, A., & SACCHI, R. Influence of some environmental factors on drupe maturation and olive oil composition. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2013; 93(5): 1134-1139.
- ESTRUCH, R., ROS, E., SALAS-SALVADÓ, J., COVAS, M.-I., CORELLA, D., ARÓS, F., ... MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *New England Journal of Medicine* 2013; 368(14): 1279-1290.

- FITÓ M., COVAS M. I., LAMUELA-RAVENTOS R. M., VILA J., TORRENTS L.; DE LA TORRE C *et al.* Protective effect of olive oil and its phenolic compounds against low density lipoprotein oxidation. *Lipids*. 2000; 35: 633-8.
- FITÓ M., DE LA TORRE R., COVAS M. I. Olive oil and oxidative stress. *Mol. Nutr. Food Res.* 2007b; 51: 1215-24.
- FITÓ M., DE LA TORRE R., FARRÉ-ALBALADEJO M., KHYMENETZ O., MARRUGAT J., COVAS M. I. Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenolic compounds in humans: a review. *Ann. Ist. Super Sanita*, 2007c; 43: 375-81.
- FITÓ M., ESTRUCH R., SALAS-SALVADÓ J., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ M. A., ARÓS F., VILA J., *et al.* Effect of the Mediterranean diet on heart failure biomarkers: a randomized sample from the PREDIMED trial. *Eur J. Heart Fail.* 2014;16(5):543-50.
- FITÓ M., GUXENS M., CORELLA D., SAEZ G., ESTRUCH R., DE LA TORRE, R. *et al.* Effect of a traditional mediterranean diet on lipoprotein oxidation. A randomized controlled trial. *Arch. Intern. Med.* 2007a; 167 (11): 1195-203.
- FITÓ, M., DE LA TORRE, R., FARRÉ-ALBALADEJO, M., KHYMENETZ, O., MARRUGAT, J., & COVAS, M. I. Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenolic compounds in humans: a review. *Annali dell'Istituto Superiore Di Sanità* 2007; 43(4): 375-381.
- GHANBARI, R., ANWAR, F., ALKHARFY, K. M., GILANI, A.-H., & SAARI, N. Valuable Nutrients and Functional Bioactives in Different Parts of Olive (*Olea europaea* L.)—A Review. *International Journal of Molecular Sciences* 2012; 13(3): 3291-3340.
- GONZÁLEZ-CORREA J. A., LÓPEZ-VILLODRES J. A., ASENSI R., ESPARTERO J. L., RODRÍGUEZ-GUTIÉRREZ G., DE LA CRUZ J. P. Virgin olive oil polyphenol hydroxytyrosol acetate inhibits in vitro platelet aggregation in human whole blood: comparison with hydroxytyrosol and acetylsalicylic acid. *Br. J. Nutr.* 2009; 101:1157-1164.
- GONZÁLEZ-CORREA J. A., NAVAS M. D., MUÑOZ-MARÍN J., TRUJILLO M., FERNÁNDEZ-BOLAÑOS J., DE LA CRUZ J. P. Effects of hydroxytyrosol and hydroxytyrosol acetate administration to rats on platelet function

- compared to acetylsalicylic acid. *J. Agric Food Chem* 2008; 56:7872-7876.
- GRANADOS-PRINCIPAL, S., QUILES, J. L., RAMIREZ-TORTOSA, C. L., SANCHEZ-ROVIRA, P., & RAMIREZ-TORTOSA, M. C. Hydroxytyrosol: from laboratory investigations to future clinical trials. *Nutrition Reviews* 2010; 68(4): 191-206.
- GRIGNAFFINI, P., ROMA, P., GALLI, C., & CATAPANO, A. L. Protection of low-density lipoprotein from oxidation by 3,4-dihydroxyphenylethanol. *Lancet* 1994; 343(8908): 1296-1297.
- GUASCH-FERRÉ M., HU F. B., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ M. A., FITÓ M., BULLÓ M., ESTRUCH R., *et al.* Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med.* 2014;13:12-78.
- HAN, X., SHEN, T., & LOU, H. Dietary Polyphenols and Their Biological Significance. *International Journal of Molecular Sciences* 2007; 8(9): 950-988.
- HANNACHI, H., BRETON, C., MSALLEM, M., BEN EL HADJ, S., EL GAZZAH, M., & BERVILLÉ, A. Differences between native and introduced olive cultivars as revealed by morphology of drupes, oil composition and SSR polymorphisms: A case study in Tunisia. *Scientia Horticulturae* 2008; 116(3): 280-290.
- HEITZER T., JUST H., MÜNDEL T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996; 94: 6-9.
- HOWARD B. V., VAN HORN L., HSIA J., MANSON J. E., STEFANICK M. L., WASSERTHEIL-SMOLLER S., *et al.* Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA.* 2006;295:655-66.
- JACKSON T. S., XU A., VITA J. A., KEANEY J. F. JR. Ascorbate prevents the interaction of superoxide and nitric oxide only at very high physiological concentrations. *Circ. Res.* 1998; 83(9): 916- 22.
- KEANEY J. F. JR, VITA J. A. Atherosclerosis, oxidative stress, and antioxidant protection in endothelium-derived relaxing factor action. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1995; 38:129-54.

- KRIS-ETHERTON, P., ECKEL, R. H., HOWARD, B. V., ST. JEOR, S., BAZZARRE, T. L., & Nutrition Committee Population Science Committee and Clinical Science Committee of the American Heart Association.. 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* 2001; 103(13): 1823-1825.
- LEVINE G. N., FREI B., KOULOURIS S. N., GERHARD M. D., KEANEY J. F. JR, VITA J. A. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93(6): 1107-13.
- LUCAS A. *Ancient Egyptian Materials and Industries*. Kessinger Publishing. Whitefish MT. 2010.
- MARTÍNEZ-GONZÁLEZ M. A., DE IRALA J. Medicina preventiva y fracaso clamoroso de la salud pública: llegamos mal porque llegamos tarde. *Med. Clin. (Barc)*.2005;124:656-60.
- MEDINA F. XAVIER. "Food consumption and civil society: Mediterranean diet as a sustainable resource for the Mediterranean area". *Public Health Nutrition*: 2011, 14(12A): 2346-2349
- MEDINA-REMÓN A., TRESSERRA-RIMBAU A., PONS A., TUR J. A., MARTORELL M., ROS E., *et al*. Effects of total dietary polyphenols on plasma nitric oxide and blood pressure in a high cardiovascular risk cohort. The PREDIMED randomized trial. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2015;25(1):60-7.
- MENTE A., DE KONING L., SHANNON H. S., ANAND S. S. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch. Intern. Med*. 2009;169:659-69.
- MITJAVILA M. T., FANDOS M., SALAS-SALVADÓ J., COVAS M. I., BORRERO S., ESTRUCH R., *et al*. The Mediterranean diet improves the systemic lipid and DNA oxidative damage in metabolic syndrome individuals. A randomized, controlled, trial. *Clin Nutr*. 2013;32(2):172-8.
- MUNIZ, F. J. S. Aceite de oliva, clave de vida en la Cuenca Mediterránea. *Anales de La Real Academia Nacional de Farmacia* 2009; 73(3). Retrieved from <http://analesranf.com/index.php/aranf/article/view/100>

- OHARA Y, PETERSON T. E., HARRISON D. G. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 2546-51.
- PALAMAREV, E. Paleobotanical evidences of the Tertiary history and origin of the Mediterranean sclerophyll dendroflora. 2005. 93-107.
- RAFEHI, H., VERVERIS, K., & KARAGIANNIS, T. C. Mechanisms of Action of Phenolic Compounds in Olive. *Journal of Dietary Supplements* 2012; 9(2): 96-109.
- RAMÍREZ-TORTOSA M. C., URBANO G., LÓPEZ-JURADO M., NESTARES T., GÓMEZ M. C., MIR A, *et al.* Extra-virgin olive oil increases the resistance of LDL to oxidation more than refined olive oil in free-living men with peripheral vascular disease. *J. Nutr.* 1999;129(12):2177-83.
- REGUANT-ALEIX, J., ARBORE, M. R., BACH-FAIG, A., & SERRA-MAJEM, L. Mediterranean Heritage: an intangible cultural heritage. *Public Health Nutrition* 2009; 12(Special Issue 9A): 1591-1594.
- RHIZOPOUHU, S. «*Olea europaea* L. A Botanical Contribution to Culture». *American-Eurasian J. Agric. & Environ.* 2007; 2 (4): 382-387.
- RODRÍGUEZ-MORATÓ, J., XICOTA, L., FITÓ, M., FARRÉ, M., DIERSSEN, M., & DE LA TORRE, R. Potential Role of Olive Oil Phenolic Compounds in the Prevention of Neurodegenerative Diseases. *Molecules* 2015; 20(3): 4655-4680.
- ROGER V. L., GO A. S., LLOYD-JONES DM, BENJAMIN EJ, BERRY JD, BORDEN WB, *et al.* Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125:e2-220.
- ROZATI M., BARNETT J., WU D., HANDELMAN G., SALTZMAN E., WILSON T., *et al.* Cardio-metabolic and immunological impacts of extra virgin olive oil consumption in overweight and obese older adults: a randomized controlled trial. *Nutr. Metab.* 2015;12:28. DOI 10.1186/s12986-015-0022-5
- Rubió, L., Macià, A., Valls, R. M., Pedret, A., Romero, M. P., Solà, R., & Motilva, M. J. A new hydroxytyrosol metabolite identified in human plasma: Hydroxytyrosol acetate sulphate. *Food Chemistry* 2012; 134(2), 1132-1136.

- SALAMI, M., GALLI, C., DE ANGELIS, L., & VISIOLI, F. Formation of F2-isoprostanes in oxidized low density lipoprotein: inhibitory effect of hydroxytyrosol. *Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society* 1995; 31(5): 275-279.
- SALAS-SALVADO, J., HUETOS-SOLANO, M. D., GARCÍA-LORDA, P., y BULLO, M. Diet and dietetics in al-Andalus. *Br. J. Nutr.* 2006; 96 (Suppl. 1): S100-S104.
- SERRA-MAJEM L., ROMAN B., ESTRUCH R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr. Rev.* 2006;64:S27-47.
- SERVILI, M., TATICCHI, A., ESPOSTO, S., URBANI, S., SELVAGGINI, R., & MONTEDORO, G. Effect of olive stoning on the volatile and phenolic composition of virgin olive oil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2007; 55(17): 7028-7035.
- SOFI F, ABBATE R., GENISINI G. F., CASINI A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010;92:1189-96.
- SOLER-RIVAS, C., ESPÍN, J. C., & WICHERS, H. J. Oleuropein and related compounds. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2000; 80(7): 1013-1023.
- TING H. H., TIMIMI F. K., HALEY E. A., RODDY M. A., GANZ P., CREAGER M. A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia. *Circulation.* 1997; 95(12): 2617-22.
- TOLEDO E., HU F. B., ESTRUCH R., BUIL-COSIALES P., CORELLA D., SALAS-SALVADÓ J., *et al.* Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med.* 2013;19:11-207.
- TUCK K. L., HAYBALL P. J., STUPANS I. Structural characterization of the metabolites of hydroxytyrosol, the principal phenolic component in olive oil, in rats. *J. Agric. Food Chem.* 2002; 50(8): 2404-9.
- TUCK K. L., HAYBALL P. J. Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects. *J. Nutr. Biochem.* 2002; 13(11): 636-44.

- VENTURINI D., SIMÃO A. N. C., URBANO M. R., DICI I. Effects of extra virgin olive oil and fish oil on lipid profile and oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *Nutrition*. 2015;31(6):834-40.
- VINHA, A. F., FERRERES, F., SILVA, B. M., VALENTÃO, P., GONÇALVES, A., PEREIRA, J. A., ANDRADE, P. B., *et al.* Phenolic profiles of Portuguese olive fruits (*Olea europaea* L.): Influences of cultivar and geographical origin. *Food Chemistry* 2005; 89(4): 561-568.
- VIOLANTE B., GERBAUDO L., BORRETTA G., TASSONE F. Effects of extra virgin olive oil supplementation at two different low doses on lipid profile in mild hypercholesterolemic subjects: a randomised clinical trial. *J. Endocrinol. Invest.* 2009;32(10):794-6.
- VISIOLI F., GALLI C. The effect of minor constituents of olive oil on cardiovascular disease: new findings. *Nutr. Rev.* 1998b; 56: 142-7.
- VISSERS M. N., ZOCC P. L., ROODENBURG A. J., LEENEN R., KATAN M. B. Olive oil phenols are absorbed in humans. *J. Nutr.* 2002; 132: 409-17.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA