

¿POR QUÉ NO TODOS LOS ACEITES DE OLIVA SON IGUALES?

Variabilidad en la composición química y en sus acciones sobre el colesterol bueno (c-HDL) y Resistencia a la Insulina en humanos.

EFFECTOS SALUDABLES DE “oHo”

Vicente G. Villarrubia¹, Juan Torres Morales²

1. Doctor en Medicina e Inmunología, Master en Epidemiología y Salud Pública, Director General e I+D, Bioaveda, Jaén, Andalucía, España
2. Ingeniero Agrónomo, Director de I+D en Olivicultura y Oleocultura, Bioaveda y Director General de Agropecuaria El Puerto, Pegalajar (Jaén), Andalucía, España

I. Introducción

Cuando en 2005 decidimos elaborar una Formulación de Aceite de Oliva Virgen Extra, al que denominamos “coupage” “oHo”®, teníamos las cosas empíricamente muy claras, aunque sin tantos argumentos sólidos como la investigación química y clínica de estos últimos tres años nos ha ido proporcionando, dándonos así la razón.

Se trataba de una Formulación, porque en ella se contenían los principios químicos necesarios de los mejores aceites de oliva vírgenes extra españoles, y a las dosis adecuadas para realizar acciones biológicas concretas en el organismo humano. Las siglas “oHo” obedecían a los fines para los que este “coupage” de Aceites de Oliva Vírgenes Extra, todos procedentes de Cultivos Ecológicos/Orgánicos, iba a ser destinado: la Salud. “oHo” es así un acrónimo del inglés “olive Health oil”, equivalente al español Aceite de Oliva Saludable.

Y decimos Saludable por tres razones: 1ª) Porque todos los aceites formulados en “oHo” proceden de cultivos ecológicos/orgánicos, estando por tanto desprovistos de herbicidas, pesticidas u otros Perturbadores Endocrinológicos, cuyos efectos sobre la salud son cada día más evidentes (consultar en esta web, Foro de Aceite y Salud, Abril 2006, “Aceite de Oliva y Pesticidas”); 2ª) Porque todos los aceites contenidos en la Fórmula son Virgen Extra y, por tanto, han sido extraídos en frío y de acuerdo a estrictas Normas de Trazabilidad Ecológica en Almazara; y, 3ª) Porque de algunos de los aceites contenidos en la Formulación, ya existía constancia en la literatura Médica de sus efectos saludables, fundamentalmente en sus aspectos antioxidantes. Nosotros, lo

único que hicimos fue interpretar estos hechos y añadir nuevos aceites que, químicamente, cumplieran los requisitos para elaborar un Alimento Funcional más equilibrado y potente en sus acciones biológicas.

La extraordinaria aceptación de “oHo”, por parte de un Mercado cada día más preocupado por su Salud, nos lleva a tratar de aclarar a los Consumidores e interesados en el tema, cuales son las razones científicas que diferencian a “oHo” de los demás aceites de oliva hasta ahora existentes en el mercado. Bioaveda cumple así su función Divulgadora Social, apoyada siempre en una correcta Divulgación Científica de sus trabajos en Investigación, Desarrollo e innovación (I+D+i), trabajos que, por otra parte, nuestro país tanto necesita para acercarnos más a Europa.

Y así, nuestro Progreso Comercial se está viendo acompañado por el reconocimiento Social y Científico de una sociedad preocupada por una Alimentación más Sana. En este sentido, y a modo de ejemplos clarificadores:

❖ **Bioaveda:**

- Aparece citada más de 350 veces en Google
- Ha aparecido como empresa destacada en I+D+i en los diarios El País, ABC, Jaén, Ideal y Sur, entre otros.
- Mereció ser destacada en prestigiosas revistas de aceite de oliva: Mercacei (editorial) y Alcuza.

❖ **Vicente G. Villarrubia:**

- Fue Conferenciante invitado al XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Estética (SEME), 21-23 Febrero, Clínica Planas, Barcelona, 2008. Título: “Vejez, Inflamación y Nutrición: Los árboles (pequeñas moléculas) no nos dejan ver el bosque (albúmina y colesterol HDL).
- Dictó la Conferencia Inaugural del XXXVI Congreso de la Sociedad Andaluza de Nefrología, 27-29 Marzo, Almería 2008. Título: “Cultura de la Alimentación y Ciencia de la Salud”.
- Ha sido nombrado Colaborador Científico de la Revista Anales Científicos del Centro Gallego de Buenos Aires, Argentina. Mayo 2008.

- Ha sido invitado a dar la conferencia: “Cytokines and Factors related with the activity of Olive Oil mixture and Obesity” (*Citocinas y factores relacionados con la actividad de un coupage de aceite de oliva y la obesidad*), que tendrá lugar durante la “5th International Conference on Functional Foods for Chronic Diseases: Obesity and other related Chronic Diseases” (*5ª Conferencia Internacional sobre Alimentos Funcionales para Enfermedades Crónica: Obesidad y otras Enfermedades Crónicas relacionadas*), October 16-18, 2008, Southern University, Baton Rouge, Louisiana, USA.

La frase de Einstein: “Si buscas resultados distintos, no hagas siempre lo mismo”, es uno de los lemas de nuestra empresa. Pero, sobre todo, lo que nuestro acervo cultural y científico nos permite, es no hacer lo que otros: en eso consiste la Innovación.

Expuestos así ciertos hechos programáticos de Bioaveda, pasamos a continuación a describir por qué no todos los aceites de oliva son iguales y cuales son las razones científicas que lo sostienen.

II. Diferencias en la composición química cuantitativa de diferentes aceites de oliva españoles

Hoy ya no cabe ninguna duda sobre la existencia de diferentes variedades de olivos, lo que en lógica hace ya suponer que se trate de árboles con ciertas diferencias genéticas o epigenéticas entre ellos. Mientras esto se estudia más a fondo, parece claro que, aunque la cualidad de los componentes sea –más o menos- la misma para todos los aceites de oliva (AO), existen variaciones en la mayor o menor generación de algunos de sus componentes esenciales. De esta manera, las Tablas 1 y 2 muestran de manera concluyente las diferencias existentes en la producción de componentes primarios y secundarios de algunas aceitunas características de determinadas regiones españolas. Como somos científicos, y no jueces, hemos decidido no citar las variedades de los diferentes aceites evaluados con letras, con el fin de no inducir a prejuicios alimentarios en el consumidor. Recordemos aquí, que el AO –cuando bien elaborado- es un alimento básico y tradicional de la denominada Dieta Mediterránea (de la cual por cierto, hay muchas, por lo que se debería hablar de Dietas Mediterráneas). Otra cosa son los

Reclamos Saludables que algunos asumen a su aceite, sin haber invertido lo más mínimo en I+D+i y sin practicar una adecuada política social de Desarrollo Sostenible.

Tabla 1. Diferencias de composición grasa (componentes primarios) entre diversos aceites de oliva monovarietales

COMPOSICIÓN (Refs.)	VARIACIONES EN LOS % CONCENTRACIÓN
COMPONENTES PRINCIPALES: TRIGLICÉRIDOS O ÁCIDOS GRASOS (1-4):	> 95%
I. Ácidos grasos saturados (SFA):	
• Palmítico	7-18
• Esteárico	0,5-5
II. Ácidos grasos insaturados:	
1. Monoinsaturados (MUFA):	
• Oleico	61-83
2. Poliinsaturados (PUFA):	
• Linoleico	2-18

SFA (saturated fatty acids), MUFA (monounsaturated fatty acids) and PUFA (polyunsaturated fatty acids) son las siglas en inglés de los principales ácidos grasos.

En el caso de los triglicéridos totales destaca la presencia de ácidos grasos saturados (SFA), de los que el más abundante es el palmítico, seguido del esteárico y el mirístico, entre otros (1).

En lo que concierne a los ácidos grasos insaturados, estos son clasificados en dos grandes grupos: monoinsaturados (MUFA) y poliinsaturados (PUFA). Entre los MUFA destaca el ácido oleico (también denominado omega 9), que es el constituyente mayoritario del AO, con valores que oscilan entre diferentes variedades (Tabla 1). Estas significativas variaciones cuantitativas en las cifras de ácido oleico, que dependen de la variedad de olivos/aceitunas, de la zona olivarera, de la cantidad de agua recibida, etc, sugiere ya, como veremos después, que los efectos biológicos en humanos de una u otra variedad de aceite van a ser diferentes. Lo mismo puede decirse para las concentraciones de SFA y PUFA.

Tabla 2. Diferencias de algunos componentes secundarios entre diversos aceites de oliva monovarietales

COMPONENTES (Refs.)	VARIACIONES EN CONTENIDO (mg/100g)
COMPONENTES SECUNDARIOS (4-8)	0,5-1% del total
I. TOCOFEROLES (4,8,9)	
• α-tocoferol (vitamina E)	1,2 – 43
II. COMPUESTOS FENÓLICOS (10-12) *	
1. Simples:	0,47 - 4,2
• Ácidos vainílico, gálico, cumárico, caféico y quínico	
• Tirosol e hidroxitirosol **	
2. Secoiridoides:	0,93 - 2,8
• Oleuropeína	
• Ligstrósido	
3. Fitoestrógenos:	
• Lignanós	0,73 - 4,15
III. HIDROCARBUROS	
• Triterpenos: escualeno (10,13)	112 – 700
• β -caroteno: provitamina o precursor de la vitamina A (4)	0,03 – 0,36
IV. ESTEROLES (Fitoesteroles) (4,8,14) ***	113 – 265
β -sitosterol	90-95% del total

* Disminuyen con el proceso de maduración de la aceituna (8); ** Son metabolitos de los secoiridoides e incrementan con la madurez de la aceituna; *** Muy influenciados por la variedad y el grado de maduración de las aceitunas (4,8).

Las funciones principales de los componentes secundarios consisten en conferir el sabor y el aroma del aceite de oliva, así como la de procurar la estabilidad del mismo, impidiendo la oxidación (enranciamiento) de los componentes grasos.

Según se ha mostrado en la Tabla 2, los tocoferoles, principalmente el α -tocoferol (vitamina E), se encuentran en cantidades extremadamente variables según los tipos de aceite, que oscilan entre 1,2 a 43 mg/100g de AO (4,8,9) y disminuyen con la maduración de la aceituna (8,9). Las cantidades de fenoles contenidas en el AO son extremadamente variables (Tabla 2) (10,11) y dependen de la variedad de la aceituna y de su grado de madurez (11,12). Así, mientras que la cantidad total de fenoles decrece durante el proceso de maduración de la aceituna (8), las cantidades de tirosol y de hidroxitirosol incrementan proporcionalmente con el grado de madurez de los frutos (12). En cualquier caso, tanto *los fenoles simples como los secoiridoides son los*

principales responsables de las características organolépticas del aceite, aroma y sabor, siendo además los principales componentes responsables de la estabilidad del aceite de oliva (8,15,16).

Otro tanto sobre la extrema variabilidad de los componentes secundarios del AO cabría decir en el caso de los hidrocarburos, de los fitoesteroles y de los fitoestrógenos (Tabla 2). Así, el principal hidrocarburo (escualeno, un triterpeno producto intermedio de la vía sintética del colesterol) se presenta en cifras extremadamente variables (10,13).

Finalmente, queremos destacar las importantes diferencias de composición existentes no solamente entre aceites de oliva virgen y refinados, todos ellos europeos (Tabla 3), sino entre aceites vírgenes extra procedentes de diferentes regiones españolas (Tabla 4)

Tabla 3. Variación en las cifras totales de compuestos fenólicos, dependiendo de los tipos de aceite elaborados: virgen extra vs refinado

	FENOLES SEGÚN TIPO DE ACEITE (mg/100g)	
COMPUESTOS	VIRGEN EXTRA	REFINADO
Fenoles simples	4,2	0,47
Secoiridoides	2,8	0,93
Lignanós	4,15	0,73
Escualeno	425	319

Los compuestos fenólicos se encuentran en mayores cantidades en la aceituna que en el aceite, sea éste del tipo que sea. La pérdida de secoiridoides, fundamentalmente la oleuropeína, explica la pérdida del sabor característico del AO en los aceites refinados. Consultar Refs. 5,8-10,17.

Estas diferencias en la composición fenólica de los aceites de oliva también se dan en los aceites españoles. De esta manera, dos estudios en humanos llevados a cabo en diferentes Comunidades Autónomas de nuestro país (18,19), además de mostrar las virtudes saludables del aceite de oliva virgen extra en comparación con el aceite refinado, ponen en evidencia lo ya señalado por nosotros sobre las diferentes composiciones de los aceites utilizados en los estudios observacionales en humanos (20). A modo de ejemplo, en la Tabla 4 se expone la extrema variación de las cifras de compuestos fenólicos contenidas en los aceites utilizados en los dos estudios citados (18,19), lo que constituye un claro ejemplo de que, entre los defectos metodológicos

cometidos en la realización de ensayos en humanos, uno de los más graves sea el de no citar la procedencia (variedad) del aceite utilizado y relacionarla así con sus mayores o menores efectos biológicos.

En cualquier caso, estos datos corroboran esta demostración sobre las diferencias existentes entre los diferentes aceite de oliva y justifican la armonización del aceite de oliva mediante la elaboración de “coupages”, destinados a rescatar los mayores beneficios posibles que el aceite ofrece para la salud humana.

Tabla 4. Diferencias halladas en las cifras de compuestos fenólicos presentes en el aceite de oliva utilizado en dos estudios en humanos. Comparación entre los dos aceites vírgenes extra y entre aceite de oliva virgen extra y aceite refinado

ESTUDIOS CLÍNICOS, Referencias	COMPUESTOS FENÓLICOS (mg/Kg)	
	Aceite Virgen Extra	Aceite Refinado
(18)	800 [300]	60 [200]
(19)	161	14,7

Las cifras de tocoferol (vitamina E) se recogen entre corchetes.

Otro aspecto definitivo a la hora de considerar la variabilidad de los tipos de aceite es el referido a la presencia de tocoferoles (vitamina E) en aceites, otros que los españoles. De esta manera, los datos proporcionados por autores de diversos países, con diferentes tipos de olivo/aceituna a los nuestros, nos enseñan de las extremas variaciones inter e intra-aceites en este componente secundario (Tabla 5), que es esencial en los aspectos nutricionales y clínicos del aceite de oliva.

Tabla 5. Variación en las cifras totales de tocoferoles (vitamina E) reportados por diferentes autores extranjeros y españoles para diferentes tipos de aceite

Referencias	Vitamina E (mg/100g)
(8)	24 – 43
(9)	12 – 25
Media reportada (4-9)	12 – 43

En resumen, los datos científicos referidos a la composición química indican que hablar de un único aceite de oliva no es, como empíricamente se suponía, correcto, y sí lo es hablar de diferentes aceites de oliva, en base a las diferencias cuantitativas inter-aceites e intra-aceites halladas en los mismos (Tabla 1-5). En tanto que estas diferencias pueden no ser muy importantes a la hora de considerar simplemente los aspectos nutritivos de los diferentes aceites de oliva, no cabe duda que ellas se hacen cruciales cuando se contemplan las posibles repercusiones que los diferentes aceites de oliva virgen extra pudieran tener para la salud humana. *En este sentido, bastaría simplemente con citar un reciente estudio, que demuestra que existe una relación lineal entre determinados efectos biológicos (entre ellos los niveles de c-HDL) y la diferente cantidad de fenoles contenida en los diversos aceites de oliva utilizados en el ensayo (21).*

Es por ello que, en su momento, consideramos que la **Optimización Científica del Aceite de Oliva Virgen Extra** debía ser el primer paso crucial en la elaboración de aceites destinados a la mejora de la salud humana, de ahí la elaboración de nuestra **Formulación de Aceite de Oliva** o “coupage” “**oHo**”. Este trabajo mereció la concesión de un Programa Campus, primero que se daba a Jaén, por parte de la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía (Resolución 6PR0104216).

Tras lo hasta ahora descrito, la pregunta que surge es obvia: ¿Tienen estas variaciones cuantitativas químicas alguna repercusión biológica en humanos? Para contestarla, nada mejor que revisar exhaustivamente los efectos de diversos aceites de oliva, nacionales e internacionales, sobre uno de los parámetros que más repercuten en la Salud Cardiovascular: el colesterol HDL, también denominado “colesterol bueno”). Pero no queremos privarles de conocer otros aspectos biológicos relacionados con estas diferencias, cual es el caso de la Resistencia a la Insulina, que son los que se exponen a continuación.

III. Diferencias entre los efectos de diversos aceites de oliva sobre el colesterol HDL (colesterol bueno) en humanos. Un apunte sobre la Resistencia a la Insulina.

Abreviaturas utilizadas en esta parte del escrito:

DP: diálisis peritoneal; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FAO: formulaciones de aceite de oliva; HD: hemodiálisis; MUFA: monounsaturated fatty acids: oleico; PCR: proteína C reactiva; RI: resistencia a la insulina.

III.1. Aceites de oliva y efectos positivos sobre el c-HDL: El papel de “oHo”

En un estudio piloto en pacientes con ERC en prediálisis (llevado a cabo por nuestro grupo), se mostró la habilidad de una formulación de aceites de oliva (FAO) vírgenes extra orgánicos para incrementar significativamente los niveles de c-HDL (Tablas 6 y 7) y, sorprendentemente, los de albúmina, así como para disminuir el cociente de riesgo colesterol total/c-HDL. Al mismo tiempo se observó una tendencia a la disminución de la RI medida por índice HOMA (22) (Tabla 6). Los mismos resultados con FAO, referidos al c-HDL y cociente de riesgo cardiovascular, se observaron en un grupo de ancianos de una residencia geriátrica cerrada institucionalizada (23). En ambos casos se produjeron también reducciones significativas de su cuadro de estreñimiento, siendo importante destacar que todos los efectos descritos se consiguieron tras 30 días de la administración de la FAO y desaparecieron a los 30 días de la interrupción de la misma (período de seguimiento). Estos prometedores resultados (que pueden ser consultados en esta web) dieron lugar a la formación de un grupo andaluz de investigación en Nefro-Immuno-Nutrición, dedicado a investigar los efectos de este especial aceite de oliva en pacientes con ERC en HD y DP.

Por el contrario, en un estudio anterior al nuestro, la administración de un aceite de oliva (AO) (utilizado como placebo frente a aceite de pescado/n-3/omega3, en pacientes con ERC en prediálisis similares a los nuestros), fue incapaz de mejorar el metabolismo lipídico; de hecho, no se observaron cambios en las cifras de triglicéridos, colesterol total, c-LDL, c-HDL (Tabla 6), ni en las de lipoproteína (a) ni apolipoproteína B (24). En un trabajo posterior de los mismos autores, en pacientes en HD y con un diseño similar al anterior, tampoco se observaron cambios significativos en las cifras plasmáticas de los diversos lípidos analizados (25). Igualmente (Tabla 6), en un ensayo italiano en pacientes en HD crónica, en los que un AO era utilizado como placebo frente a n-3/omega3, la administración de AO durante 3 meses tampoco provocó cambios

sustanciales en los niveles de lípidos y albúmina, ni cambios en la tensión sanguínea, ni en determinados factores inflamatorios (PCR) y de coagulación (26).

Tabla 6. Efectos biológicos del aceite de oliva, relacionados con su posible acción protectora cardiovascular en humanos

EFECTOS BIOLÓGICOS	Sujetos y (refs.)
<p>Perfil nutricional: Aumento albúmina y proteínas totales (efectos indirectos)</p>	<p>ERC en prediálisis (22) [24] y en HD [25,26]</p>
<p>Perfil lipídico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑ c-HDL 	<p>ERC en prediálisis (22) [24] y en HD [25,26] Ancianos (23) Sujetos sanos (21) (27,28)* [30-34,38-42,44,46-48,52-54,56] Pacientes con riesgo de ECV (28) [43,45,49,51,55] Pacientes con ECV previa [35-37]**</p>
<p>Disminución Resistencia a la Insulina</p>	<p>ERC en prediálisis (22, observación preliminar) [24] y en HD [25,26] Sujetos sanos (27,40) [42] Sujetos en riesgo de ECV (28,38,39) [41-43]</p>

Solamente se considera al aceite de oliva virgen. Las referencias entre corchetes y cursiva indican ausencia de actividad sobre el parámetro citado. No existen datos en la literatura sobre aceite de oliva y Diálisis Peritoneal. ERC: pacientes con enfermedad renal crónica; HD: pacientes en hemodiálisis; c-HDL: colesterol HDL; ECV: enfermedad cardiovascular; * Cuando el aceite se administraba en el contexto de una Dieta Mediterránea (DM); ** Con DM incluida. Las referencias 22 y 23 son de “oHo”.

En lo que concierne a los efectos de diversos AO sobre la ECV en pacientes sin ERC, un estudio prospectivo cordobés en pacientes obesos, con diabetes tipo II y RI, mostró que los pacientes consumidores de una Dieta Mediterránea (rica en ácidos grasos monoinsaturados: MUFA del aceite de oliva), mejoraban su índice HOMA-RI y mostraban incrementos rápidos y posprandiales de c-HDL (Tabla 6) y del péptido-1 tipo glucagón (GLP-1), cuando se comparaba con una dieta rica en hidratos de carbono (27). Estos efectos de la Dieta Mediterránea sobre el c-HDL y la RI están de acuerdo con un elegante estudio en personas de alto riesgo cardiovascular, que señalan sus beneficios sobre el c-HDL, glucemia y presión sanguínea sistólica como debidos al consumo de AO y nueces, entre otros componentes como verduras, frutas, etc (28). Finalmente, los

datos reportados por el EUROLIVE Study Group, en sujetos jóvenes-maduros sanos, confirman la capacidad de un AO para aumentar las cifras de c-HDL y disminuir los niveles de triglicéridos y de LDL-ox (21). A destacar que estos incrementos del c-HDL fueron muy pequeños, como así lo destacan los propios autores en una nota de cautela en su publicación (21) (Tabla 6).

La importancia de aumentar el c-HDL es comprensible, cuando se tiene en cuenta que cada incremento plasmático de 1mg/dl se asocia a un 2-3% de disminución del riesgo de padecer enfermedad coronaria cardiaca (ECC) (29). En este sentido, el análisis comparativo entre los 5 estudios positivos citados (Tabla 6), muestra la diferente potencia de actuación sobre el c-HDL de los diversos aceites de oliva evaluados (Tabla 7). De acuerdo a estos datos, en la misma tabla se reflejan los potenciales porcentajes de disminución del riesgo de ECC que pueden ser conseguidos por la ingesta de los diferentes AO referidos.

Tabla 7. Efectos de diferentes aceites de oliva vírgenes sobre los incrementos de colesterol HDL, y disminuciones esperadas del riesgo de enfermedad coronaria cardiaca (ECC), en los estudios referenciados

TIPO DE ACEITE (Dosis)	SUJETOS DE ESTUDIO (Refs.)	INCREMENTO* HDL (mg/dl)	% DISMINUCIÓN Riesgo ECC
Virgen (25 ml/día x 21 días)	Voluntarios sanos, jóvenes-maduros, sexo masculino (21)	1,74	3,48-5,22
Virgen+DM (1L/semana x 3meses)	Personas asintomáticas con riesgo cardiovascular, 55-80 años (28)	2,4	4,80-7,20
Virgen+DM (55 ml/día x 28 días)	Personas con RI, 53-72 años, ambos géneros (27)	2,35	4,70-7,05
“oHo” (60 ml/día x 30 días)	Pacientes con ERC, 50-70 años, ambos géneros (22)	10	20-30
	Ancianos sanos, 67-86 años, ambos géneros (23)	3,58	7,16-10,74

* Se trata de la media de los incrementos; c-HDL: colesterol HDL; DM: Dieta Mediterránea; AO: aceite de oliva; ERC: enfermedad renal crónica en prediálisis; RI: resistencia a la insulina.

Estos beneficiosos efectos de “oHo” son también sorprendentes, en cuanto que se demuestra: a) que los niveles de c-HDL sanguíneo son superiores a los conseguidos por los otros dos aceites, incluidos los que llevan asociada DM; b) que su actividad funcional sobre el c-HDL es superior en aquellas personas con más alto riesgo de ECV, como es el caso de los pacientes con ERC. En cualquier caso, los estudios actualmente en marcha con “oHo” en pacientes en HD y DP (los de más alto riesgo cardiovascular) nos ayudarán a confirmar estos datos.

III.2. Aceites de oliva, oleico y efectos nulos o negativos sobre el c-HDL

Contrariamente a lo expuesto anteriormente, muchos de los estudios de la literatura al uso niegan el papel positivo del AO sobre el c-HDL. Así, diversos ensayos del grupo cordobés antes citado describen, en modelos diferentes –fundamentalmente sujetos sanos-, que la administración de una Dieta Mediterránea rica en MUFA no modifica los niveles de c-HDL (30-34) (Tabla 6), si bien impide el deterioro posprandial de la función endotelial (31), reduce las concentraciones plasmáticas de factor VII activado (32), disminuye la activación del factor de transcripción κ B (33) e incrementa el tamaño de las partículas LDL (34), entre otros beneficiosos efectos cardiovasculares adscritos al AO. Un estudio catalán con AO en pacientes con enfermedad coronaria estable, demuestra también los efectos antiinflamatorios del AO, aunque sin modificaciones en las cifras de c-HDL (35). Igualmente, en un ensayo italiano en pacientes que habían sufrido infarto de miocardio, se vio que la administración de un AO (utilizado como placebo frente a n-3) disminuía los niveles de colesterol total y c-LDL, pero sin modificar las cifras de c-HDL (36). En la misma dirección, pero mucho más contundentemente, otros autores niegan a la Dieta Mediterránea cualquier tipo de beneficio sobre marcadores inflamatorios o metabólicos de riesgo en pacientes con enfermedad coronaria arterial (37) (Tabla 6).

Finalmente, queremos citar que existen más estudios nacionales e internacionales que demuestran la ausencia de actividad de diversos AO sobre las cifras plasmáticas de c-HDL (Tabla 6). De esta manera, dos revisiones de diferentes trabajos llevados a cabo con ácido oleico, demuestran categóricamente su habilidad para disminuir los niveles de colesterol total (CT) y de LDL en sujetos sanos, aunque no se observan cambios en las cifras plasmáticas de HDL, incluso cuando el oleico es consumido en grandes cantidades; eso sí, ello se traduce por disminuciones significativas en la proporción LDL/HDL de colesterol en sangre (38,39).

Dos meta-análisis de diferentes publicaciones mostraron los mismos hechos negativos, señalando uno (40) que los cambios del LDL corren paralelos a los del CT y que no se predicen cambios en los niveles de HDL, y mostrando el otro (41) que, en general, todos los ácidos grasos aumentan el HDL cuando se sustituyen por carbohidratos, pero que su efecto disminuye a medida que aumenta su grado de insaturación grasa. Otro estudio con una dieta rica en oleico de aceite de girasol, demostró los mismos efectos sobre los niveles de CT y LDL en sujetos sanos (42). Igualmente, un interesante estudio de intervención nutricional, en el que se sustituye una mezcla de aceite culinario (oliva + girasol) por aceite de oliva virgen extra, demuestra los mismos hechos sobre el colesterol (disminuciones del CT y LDL, sin cambios en HDL), a los que añade la disminución de la apo AII y la disminución del riesgo cardiovascular a 10 años, todo ello en mujeres post-menopáusicas sanas (43).

Para no ser reiterativos, digamos que esta ausencia de efectos sobre el HDL también se dan en otros 13 ensayos más (44-55), si bien debemos destacar entre ellos que: a) un ensayo con una dieta rica en AO aumenta, desgraciadamente, las concentraciones de LDL (46); b) otro estudio muestra que esta ausencia de actividad sobre el c-HDL se produce en ancianos (53). Como ya hemos visto (Tabla 6), “oHo” exhibe claros efectos positivos sobre el c-HDL en la población anciana (23); y, c) un elegante estudio, que evalúa los efectos del consumo moderado de AO en hombres sanos de regiones no Mediterráneas (norte y centro Europa) y Mediterráneas (Italia y España), demuestra que la ingesta de AO no modifica el perfil lipídico en ninguno de ellos (56).

En breve, de un total de 34 publicaciones, incluyendo 2 meta-análisis, dedicadas a analizar los efectos de diversos AO sobre las cifras de c-HDL (Tabla 6), solamente 5 (2 de ellas con “oHo”) coinciden en destacar aumentos en las cifras sanguíneas de c-HDL (21-23,27,28). La intensidad de estos aumentos conseguidos con “oHo” es definitivamente superior a las obtenidas con AO solo o con AO+DM (Tabla 7), como lo es también la probabilidad de reducir el riesgo de enfermedad coronaria cardiaca en personas con el más alto riesgo de ECV: pacientes con ERC y ancianos (Tabla 7).

III.2. Apuntes sobre Aceites de Oliva y Resistencia a la Insulina (RI)

En el caso de la RI, los resultados hasta ahora publicados con AO son también paradójicos (Tabla 6). Así, unos autores señalan sus efectos positivos (27,57-59), en tanto que otros no observan cambios significativos (60-62), por poner solamente unos

pocos ejemplos de la literatura. Como nota de cautela, debemos señalar a los investigadores sobre estos temas, que la mayoría de los estudios sobre RI en animales de experimentación ofrecen resultados muy pobres o francamente negativos (63,64), como también sucede para el c-HDL (50). Ello se debe a las diferentes condiciones de regulación metabólica entre humanos y ciertos animales, que no son motivo de discusión aquí.

IV. Eficacia, Tolerancia y efectos sobre la Calidad de Vida de “oHo”

Como siempre ocurre en Medicina, los resultados positivos esperados no se producen nunca en el 100% de los casos tratados. Los datos obtenidos con “oHo” en los ensayos en pacientes con ERC (22,23) y en ancianos (23), muestran los siguientes valores de eficacia y tolerancia (Tabla 8), lo que sitúa a esta Formulación de Aceites de Oliva Vírgenes Extra Orgánicos como un excelente Alimento Funcional para ser utilizado solo o, lo que es mejor, asociado a una correcta Dieta Mediterránea y a una Moderada Actividad Física.

Tabla 8. Eficacia y seguridad de “oHo” en las personas controladas y tratadas. Análisis preliminar

PARÁMETROS/PERSONAS	% EFICACIA	% SEGURIDAD
Colesterol HDL		
❖ Pacientes con ERC	94,7	100
❖ Ancianos	92,3	100
Estreñimiento		
❖ Pacientes con ERC	94,1	100
❖ Ancianos	100	100

ERC: enfermedad renal crónica. Aunque todavía es temprano para realizar un estudio exhaustivo, los datos Bioaveda sobre Vigilancia Epidemiológica, sugieren que estos porcentajes se mantienen en los consumidores habituales de “oHo”.

La Tolerancia fue también excelente, no se observaron efectos secundarios y las personas que sufrían de estreñimiento mejoraron subjetivamente en su Calidad de Vida. *Finalmente, no queremos dejar de resaltar que además de sus efectos cardiovasculares, el c-HDL juega un importante papel antiinflamatorio ante*

situaciones de desafío infeccioso (65) y que niveles fisiológicos/altos de c-HDL se asocian a un mayor rendimiento físico (“performance”) en sujetos mayores de 80 años (66), lo que claramente implica a esta molécula en el mantenimiento de la calidad de vida de los mayores. En este sentido, parece claro que la sensación de salud experimentada por las personas de ambos sexos, incluidas en el Oslo Health Study (18.770 personas, con edades entre 30 y 76 años), estaba directamente relacionada con sus niveles sanguíneos de c-HDL: cuanto más c-HDL, mejor sensación personal de salud (67).

Esta misma sensación de salud, pero ahora en la PIEL, fue observada tanto en ancianos como en pacientes con ERC. En este sentido, las personas que toman “oHo” manifiestan tener menor sensación de prurito (picor) y la piel más lisa y tersa. Por ello, Bioaveda adelantó sus planes de acción y ha comenzado a elaborar diversos géles y cremas para uso Dermocosmético. Claro que, como no todos los aceites de oliva pueden ser usados en la piel, pronto aparecerá otra publicación nuestra dedicada a analizar estos aspectos.

Conclusiones

En resumen, parece hoy clara la capacidad de algunos (los mejor elaborados) AO vírgenes para disminuir las cifras de triglicéridos, colesterol total, c-LDL y c-LDL-ox, y ejercer efectos antiinflamatorios y antitrombóticos, si bien sus acciones sobre el c-HDL y la RI son controvertidas (Tabla 6).

Desde nuestro punto de vista, uno de los aspectos más interesantes de esta controversia tiene que ver con la calidad de los AO utilizados en los diferentes estudios. En este sentido, es evidente que no hay una única Dieta Mediterránea (68), como tampoco hay un único AO. Dejando aparte a los aceites refinados, pobres en fenoles (Tablas 3 y 4) y muchos de ellos en oleico, las diferencias alcanzan también al denominado aceite virgen, cuyos contenidos naturales en oleico y otros ácidos grasos (Tabla 1) y fenoles (Tablas 2-4) varían según los diversos AO analizados. A modo de ejemplo, y dado el carácter del incremento lineal en los niveles de c-HDL, observados para aceites con bajo, medio y alto contenido en polifenoles (21), se entiende que aquellos AO monovarietales que, de manera natural, son bajos en contenido fenólico, ejercerán acciones menos consistentes sobre el c-HDL y algunos marcadores oxidativos. Y lo mismo puede decirse para el ácido oleico, el que las diferencias cuantitativas varían, de manera natural, de una variedad de olivo a otra (69). Y todo ello, sin mencionar los

cambios experimentados en ambos parámetros, que son dependientes de multitud de variables agrológicas, de la metodología de extracción y conservación, etc (70-73).

Finalmente, no deben de olvidarse dos hechos fundamentales: 1º) que los pacientes con ERC se hallan sometidos a un estricto control de su dieta alimenticia, lo que muchas veces impide la administración de una correcta Dieta Mediterránea; 2º) que los pacientes con ERC a menudo exhiben tal ausencia de regulación inflamatoria y metabólica, que se hallan en un verdadero descarrilamiento de estas funciones reguladoras, lo que exigirá de una potencia terapéutica superior a la necesitada en otras situaciones más leves, como son los casos de los sujetos sanos, asintomáticos con riesgo de ECV, etc. En este sentido, las recientes llamadas a incrementar las dosis de estatinas en pacientes de alto riesgo cardiovascular, como es el caso de los pacientes con ERC (74), pueden ser equiparables a las nuestras sobre el uso de AO vírgenes más equilibrados en sus contenidos graso y fenólico, entre otros componentes, así como a la necesidad de ser administrados a dosis más altas (22,23).

En el desarrollo correcto de esta última propuesta, la colaboración entre nefrólogos, endocrinólogos, inmunólogos y nutricionistas, es imprescindible, si bien todos deben de conocer que las necesidades energéticas del paciente con ERC, y de muchos ancianos, son muchas veces superiores a las de los sujetos sanos y a las de otros pacientes en riesgo de ECV. De esta colaboración y de la realización de más estudios controlados, podrán obtenerse resultados que contribuyan, posiblemente, a la mejor calidad de vida y menores tasas de morbimortalidad en nuestros pacientes con ERC, bien que se hallen en tratamiento con HD o DP.

En estos nuevos intentos terapéuticos, la asociación de estatinas con “oHo” podría jugar un importante papel en la definitiva reducción del riesgo residual de ECV en estas y otras personas: ancianos, personas obesas (consultar al nutricionista), sujetos en situaciones de estrés psicofísico, etc. Pero además, los beneficiosos efectos de “oHo” sobre el perfil protéico en pacientes con ERC (Tabla 6), sugieren su uso en otras condiciones patológicas que llevan asociadas un estado de desnutrición, cuales serían las de los pacientes con cáncer, Sida, anorexia nerviosa, etc, sin olvidarnos de la hambruna, que constituye la mayor preocupación social y médica de los hombres y mujeres que formamos Bioaveda.

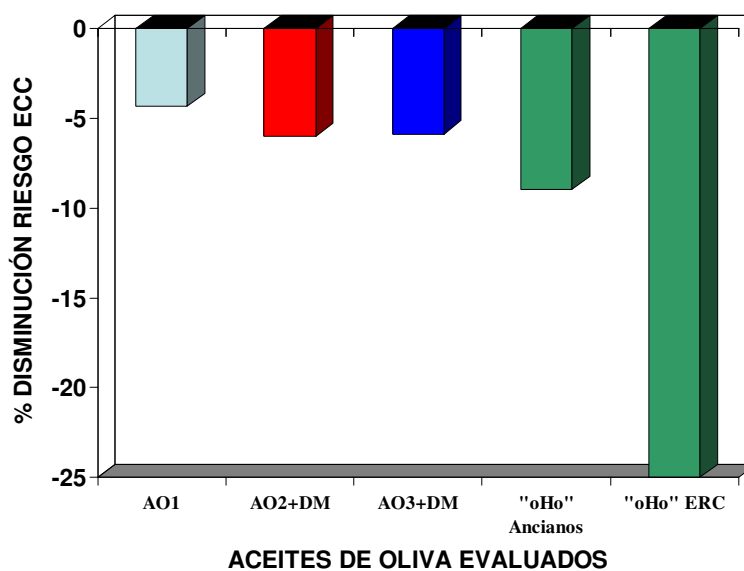
APÉNDICE

Tabla 8. Número de estudios evaluados en este trabajo, destinados a analizar los efectos de diferentes aceites de oliva sobre el colesterol HDL.

Total Estudios Evaluados	Efectos sobre el colesterol HDL: número y %	
	Positivos	Nulos o negativos
34	5 (15)*	29 (85)

* 2 son con "oHo" y otros 2 combinan aceite de oliva con Dieta Mediterránea (ver Tabla 6).

Fig. 1. Efectos de diferentes aceites de oliva vírgenes, asociados o no a la Dieta Mediterránea (DM), sobre la reducción media esperada del riesgo de enfermedad coronaria cardiaca. (AO: aceite de oliva; los números 1, 2 y 3 señalan que se trata de tres aceites diferentes)



DM: Dieta Mediterránea; ERC: pacientes con Enfermedad Renal Crónica. Son las personas con riesgo más alto de Enfermedad Cardiovascular

Referencias bibliográficas

(Las referencias a la bibliografía han sido obtenidas, en su gran mayoría, del servicio web PubMed (www.pubmed.gov), un servicio de la U.S National Library of Medicine and the National Institutes of Health, USA).

1. Infoagro. El aceite de oliva (Apartado 5.) 2006. (Disponible en: www.infoagro.com/olivo/aceite_de_oliva2.asp.)
2. Universidad de Jaén (UJA) 2005. (Disponible en: www.ujaen.es/huesped/aceite/variedades/picual.htm).
3. Universidad de Jaén (UJA) 2005. (Disponible en: www.ujaen.es/huesped/variedades/corni.htm)
4. Kiritsakis A, Markakis P. Olive oil: a review. *Adv Food Res* 1987; 31:453-82.
5. Montedoro G, Servili N, Baldioli M, Miniati E. Simple and hydrolyzable phenolic compounds in virgin olive oil: their extraction, separation, and quantification and semiquantitative evaluation by HPLC. *J Agric Food Chem* 1992; 40:1571-6.
6. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev* 1998; 56:317-33.
7. Visioli F, Bellomo G, Galli C. Free radical-scavenging properties of olive oil polyphenols. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:60-4.
8. Gutiérrez F, Jiménez B, Ruiz A, et al. Effect of olive ripeness on the oxidative stability of virgin olive oil extracted from the varieties picual and hojiblanca and on the different components involved. *J Agric Food Chem* 1999; 47:121-7.
9. Psomiadou E, Tsimidou M, Boskou D. Alpha-tocopherol content of Greek virgin olive oils. *J Agric Food Chem* 2000; 48:1770-5.
10. Owen RW, Mier W, Giacosa A, et al. Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoiridoids, lignans and squalene. *Food Chem Toxicol* 2000; 38:647-59.
11. Assmann G, Wahrburg U. Health effects of the minor components of olive oil (Part 1). En 2004: <http://europa.eu.int/comm/agriculture/prom/olive/medinfo/es/factsheets/fact9.htm>
12. Brenes M, García A, García P, et al. Phenolic compounds in Spanish olive oils. *J Agric Food Chem* 1999; 47:3535-40.
13. Smith TJ. Squalene: potential chemopreventive agent. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9:1841-8.
14. Jones PJ, MacDougall DE, Ntanios F, et al. Dietary phytosterols as cholesterol-lowering agents in humans. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75:217-27.
15. Baldioli M, Servili M, Perretti G, et al. Antioxidant activity of tocopherols and phenolic compounds of virgin olive oil. *JAACS* 1996; 73:1589-93.
16. Aparicio R, Roda L, Albi MA, Gutiérrez F. Effect of various compounds on virgin olive oil stability measured by Rancimat. *J Agric Food Chem* 1999; 47:4150-5.

17. Visioli F, Galli C. Natural antioxidants and prevention of coronary heart disease: the potential role of olive oil and its minor constituents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1995; 5:306-14.
18. Ramirez-Tortosa MC, Urbano G, Lopez-Jurado M, 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; 129:2177-83.
19. Fito M, Cladellas M, de la Torre R, et al. Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomised, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis* 2005; 181:149-58.
20. Villarrubia VG, González Álvarez P, Torres Morales J. Aceitenos* y pesticidas: ¿Un ataque furtivo al aceite de oliva saludable? Implicaciones en cáncer. Asma y la Hipótesis inmunológica de la higiene. (Accesible desde Abril 2006 en: <http://www.bioaveda.com/salud/aolivapesticidas.pdf>).
21. Covas MI, Nyssönen K, Poulsen HE, et al. The effects of polyphenols in olive oil on Heart disease risk factors. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145:333-41.
22. Pérez-Bañasco V, Gil-Cunquero JM, Borrego-Utiel F, Gassó M, Segura-Torres P, Warleta F, Lozano-Peña JL, Costa LA, Torres-Morales J, Gaforio JJ y Villarrubia VG. Estudio preliminar sobre eficacia y tolerancia de un “coupage” de aceite de oliva en pacientes con enfermedad renal crónica. Evaluación del estado de nutrición. *Nefrología* 2007; 27:472-81.
23. Villarrubia VG, Gil-Cunquero JM, Albacete E, Borrego F, Torres J, Costa L, Pérez-Bañasco. Efectos de un “coupage” de aceite de oliva de alta calidad sobre el colesterol HDL, albúmina y el estreñimiento en personas de edad avanzada: sanos y con enfermedad renal crónica. *An Cient Centro Gallego Buenos Aires* 2007; 1:6-15.
24. Svensson M, Christensen JH, Solling J, Schmidt EB. The effect of n-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins and blood pressure in patients with CRF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:77-83.
25. Svensson M, Schmidt EB, Jorgensen KA, et al. The effect of n-3 fatty acids on lipids and lipoproteins in patients treated with chronic hemodialysis: a randomized placebo-controlled intervention study. *Nephrol Dial Transplant* 2008 [doi: 10.1093/ndt/gfn180].
26. Vernaglion L, Cristofano C, Chimienti S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and proxies of cardiovascular disease in hemodialysis: a prospective cohort study. *J Nephrol* 2008; 21:99-105.
27. Paniagua JA, de la Sacristana AG, Sánchez E, et al. A MUFA-rich diet improves postprandial glucosa, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J Am Coll Nutr* 2007; 26:434-44.
28. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145:1-11.
29. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein-the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 1989; 321:1311-6.
30. Pérez-Martínez P, Pérez-Jiménez F, Ordovás JM, et al. The APOB-516C/T polymorphism has no effect on lipid and apolipoprotein response following changes in dietary fat intake in a healthy population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17:224-9.
31. Fuentes F, López-Miranda J, Pérez-Martínez P, et al. Chronic effects of a high-fat diet enriched with virgin olive oil and a low-fat diet enriched with alpha-linolenic acid on postprandial endothelial function in healthy men. *Br J Nutr* 2008 [doi: 10.1017/S0007114508888708].

32. Gómez P, Fernández de la Puebla RA, Castro P, et al. Effect of the Mediterranean Diet on fasting concentrations of activated factor VII in healthy persons. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58:285-9.
33. Pérez-Martínez P, López-Miranda J, Blanco-Colio L, et al. The chronic intake of a Mediterranean diet enriched in virgin olive oil, decreases nuclear transcription factor κ B activation in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Atherosclerosis* 2007; 194:141-6.
34. Moreno JA, Pérez-Jiménez F, Marín C, et al. The effect of dietary fat on LDL size is influenced by apolipoprotein E genotype in healthy subjects. *J Nutr* 2004; 134:2517-22.
35. Fitó M, Cladellas M, de la Torre R, et al. Anti-inflammatory effect of virgin olive oil in stable coronary disease patients: a randomized, crossover, controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62:570-4.
36. Del Turco S, Basta G, Lazzerini G, et al. Effect of the administration of n-3 polyunsaturated fatty acids on circulating levels of microparticles in patients with a previous myocardial infarction. *Haematologica* 2008; 93:892-9.
37. Michaelsen A, Lehmann N, Pithan C, et al. Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk factors in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:478-85.
38. Assmann G, Wahrburg U. Scientific evidence for olive oil and its effects on lipid metabolism. En 2004: <http://europa.eu.int/comm/agriculture/prom/olive/medinfo/es/factsheets/fact1.htm>
39. Gardner CD, Kraemer HC. Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. *Artheroscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1917-27.
40. Hegsted DM, Ausman LM, Johnson JA, Dallal GE. Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr* 1993; 57:875-83.
41. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992; 12:911-9.
42. Allman-Farinelli MA, Gomes K, Favalaro EJ, Petocz P. A diet rich in high-oleic-acid sunflower oil favourably alters low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and factor VII coagulant activity. *J Am Diet Assoc* 2005; 105:1071-9.
43. Ródenas S, Rodríguez-Gil S, Merinero MC, Sánchez-Muñiz FJ. Dietary exchange of an olive oil and sunflower oil blend for extra virgin olive oil decreases the estimate cardiovascular risk and LDL and apolipoprotein AII concentrations in postmenopausal women. *J Am Coll Nutr* 2005; 24:361-9.
44. Kris-Etherton PM, Pearson TA, Wan Y, et al. High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:1009-15.
45. Mori TA, Burke V, Puddey IB, et al. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1085-94.
46. Pedersen A, Baumstark MW, Marckmann P, et al. An olive oil-rich diet results in higher concentrations of LDL cholesterol and a higher number of LDL subfraction particles than rapeseed oil and sunflower oil diets. *J Lipid Res* 2000; 41:1901-11.
47. Vissers MN, Zock PL, Wiseman SA, et al. Effect of phenol-rich extra virgin olive oil on markers of oxidation in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55:334-41.
48. Sanders TA. Olive oil and the Mediterranean diet. *Int J Vitam Nutr Res* 2001; 71:179-84.

49. Jespersen L, Jakobsen MU, Hasseldam H, Marckmann P. The effect of dietary oils on blood lipids and the risk of ischemic heart disease with special emphasis on olive oil. A literature review. *Ugeskr Laeger* 2001; 163:4736-40. [Revisado solamente Abstract en Entrez PubMed].
50. Gorinstein S, Leontowicz H, Lojek A, et al. Olive oils improve lipid metabolism and increase antioxidant potential in rats fed diets containing cholesterol. *J Agric Food Chem* 2002; 50:6102-8.
51. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:1007-15.
52. Pérez-Martínez P, Ordovás JM, López-Miranda J, et al. Polymorphism exon 1 variant at the locus of the scavenger receptor class B type I gene: influence on plasma LDL cholesterol in healthy subjects during the consumption of diets with different fat contents. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:809-13.
53. Haban P, Klvanova J, Zidekova E, Nagyova A. Dietary supplementation with olive oil leads to improved lipoprotein spectrum and lower n-6 PUFAs in elderly subjects. *Med Sci Monit* 2004; 10:PI49-54.
54. Singer P, Wirth M. Can n-3 PUFA reduce cardiac arrhythmias? Results of a clinical trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 71: 153-9.
55. Gaullier J-M, Halse J, Hoye K, et al. Supplementation with conjugated linoleic acid for 24 months is well tolerated by and reduces body fat mass in healthy, overweight humans. *J Nutr* 2005; 135:778-84.
56. Bondía-Pons I, Schroder H, Covas MI, et al. Moderate consumption of olive oil by healthy European men reduces systolic blood pressure in non-Mediterranean participants. *J Nutr* 2007; 137:84-7.
57. Rivellese AA, De Natale C, Lilli S. Type of dietary fat and insulin resistance. *Ann NY Acad Sci* 2002; 967:329-35.
58. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292:1440-6.
59. Pérez-Martínez P, Pérez-Jiménez F, Bellido C, et al. A polymorphism exon 1 variant at the locus of the scavenger receptor class B type I (SCARB1) gene is associated with differences in insulin sensitivity in healthy people during the consumption of an olive oil-rich diet. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2297-300.
60. Mayer-Davis EJ, Monaco JH, Hoen HM, et al. Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Am J Clin Nutr* 1997; 65:79-87.
61. Lovejoy JC, Smith SR, Champagne CM, et al. Effects of diets enriched in saturated (palmitic), monounsaturated (oleic), or trans (elaidic) fatty acids on insulin sensitivity and substrate oxidation in healthy adults. *Diabetes Care* 2002; 25:1283-8.
62. Risérus U, Vessby B, Arnlov J, et al. Effect of cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid supplementation on insulin sensitivity, lipid peroxidation, and proinflammatory markers in obese men. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:279-83.

63. Peyron-Caso E, Fluteau-Nadler S, Kabir M, et al. Regulation of glucose transport and transporter 4 (GLUT-4) in muscle and adipocytes of sucrose-fed rats: effects of N-3 poly- and monounsaturated fatty acids. *Horm Metab Res* 2002; 34:360-6.
64. Buettner R, Parhofer KG, Woenckhaus M, et al. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. *J Mol Endocrinol* 2006; 36:485-501.
65. Birjmohun RS, van Leuven SI, Levels JH, et al. High-density lipoprotein attenuates inflammation and coagulation response on endotoxin challenge in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:1153-8.
66. Landi F, Russo A, Cesari M, et al. HDL-cholesterol and physical performance: results from the ageing and longevity study in the sirente geographic area (iLSIRENTE Study). *Age Ageing* 2007; 36:514-20.
67. Tomten SE, Hostmark AT. Self-rated health showed a consistent association with serum HDL-cholesterol in the cross-sectional Oslo Health Study. *Int J Med Sci* 2007; 4:278-87.
68. Serrano-Martínez M, Martínez-González A. Effects of Mediterranean diets on plasma biomarkers of inflammation. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61:1035-6 [Letter to the Editor].
69. Haddada FM, Manaï H, Oueslati I, et al. Fatty acid, triacylglycerol, and phytosterol composition in six Tunisian olive varieties. *J Agric Food Chem* 2007; 55:10941-6.
70. Gimeno E, Castellote AI, Lamuela-Raventós RM, et al. The effect of harvest and extraction methods on the antioxidant content (phenolics, α -tocopherol, and β -carotene) in virgin olive oil. *Food Chem* 2002; 78:207-11.
71. Fitó M, de la Torre R, Farré-Albadalejo M, et al. Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenolic compounds in humans: a review. *Ann Ist Super Sanità* 2007; 43:375-81.
72. Bendini A, Cerretani L, Carrasco-Pancorbo A, et al. Phenolic molecules in virgin olive oils: a survey of their sensory properties, health effects, antioxidant activity and analytical methods. An overview of the last decade. *Molecules* 2007; 12:1679-719.
73. Allouche Y, Jiménez A, Gaforio JJ, et al. How heating affects extra virgin olive oil quality indexes and chemical composition. *J Agric Food Chem* 2007; 55:9646-54.
74. Paraskevas KI. Statin therapy in peritoneal dialysis patients: effects beyond lipid lowering. *Int Urol Nephrol* 2008; 40:165-70.