

**ACEITE DE OLIVA Y/EN LA PIEL: NI TODOS LOS ACEITES NI TODAS  
LAS PIELES. FISIOPATOLOGÍA DE LOS LÍPIDOS CUTÁNEOS  
(Olive Oil and/within the Skin. Not all oils nor all skins. Skin lipids  
pathophysiology)**

**Vicente G. Villarrubia**

1. Dptº de I+D+i, Inmunología, Bioaveda, Jaén, España

Correspondencia:

**Vicente García Villarrubia**

**Dptº de I+D+i, Bioaveda**

**C/ Sauce 28**

**23005 Jaén**

**Correo-e: [villarrubia@bioaveda.com](mailto:villarrubia@bioaveda.com)**

**Financiado en parte por un Proyecto Campus de la Consejería de Innovación,  
Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía (Resolución 6PR0104216).**

## RESUMEN

El autor analizan diversos aspectos del aceite de oliva (AO) en relación a sus efectos sobre la piel, con excepción del cáncer cutáneo. Solamente los AO de alta calidad química y organoléptica (virgen y virgen extra) parecen aportar algún beneficio cuando administrados por vía oral. La función de los ácidos grasos libres de la piel y sus enzimas reguladoras es contemplada positivamente en relación a sus efectos modeladores de las membranas celulares y a su capacidad antibiótica e inmunomoduladora. El papel de las especies reactivas del oxígeno (EROx) es contemplado en su doble vertiente positiva (defensiva) y negativa (estrés oxidativo). Las alteraciones de estos mecanismos ligados a las grasas cutáneas se manifiestan en la vejez y en enfermedades como la psoriasis, dermatitis atópica y acné vulgaris, entre otras. Finalmente, se analizan los efectos nocivos de herbicidas y pesticidas, grasas *trans*, de agentes antioxidantes que se comportan como pro-oxidantes y de agentes químicos que perturban la función endocrina (EDCs: endocrine disrupting chemicals).

**Palabras clave:** aceite de oliva, piel, ácidos grasos, inmunidad, oxidación, grasas *trans*, antioxidantes/pro-oxidantes, EDCs

## ABSTRACT

The author update on the effects of olive oil (OO) on skin, with the exception of skin cancer. Only organic OOs of top organoleptic and chemical quality are functionals when orally given to humans. The role of skin fatty acids and their regulatory enzymes is positively related to their actions on cell membrane remodelling and to their antibiotic and immunomodulatory properties. The function of reactive oxygen species (ROS) is contemplated as beneficial (natural resistance) or harmful (oxidative stress) for the host. Alterations of skin fats are seen in the elderly, psoriasis, atopic dermatitis, acne vulgaris. Finally, the harmful effects of pesticides, *trans* fats, antioxidants that work as pro-oxidants and endocrine disrupting chemicals (EDCs) is critically reviewed.

**Key words:** Olive oil, skin, fatty acids, immunity, oxidation, *trans* fats, antioxidants/pro-oxidants, EDCs

## INTRODUCCIÓN

Aunque el aceite de oliva (AO) ha sido tradicionalmente considerado para su uso externo como agente “protector e hidratante” de la piel, no existen apenas argumentos científicos que justifiquen estas aplicaciones. No obstante, el mejor conocimiento de la estructura molecular cutánea, con su riqueza de lípidos y sus complicados procesos metabólicos de renovación y diferenciación celular, junto con la mejora alcanzada en los procesos de elaboración del AO, permiten actualmente recomponer la situación ([www.bioaveda.com](http://www.bioaveda.com)), haciendo más racionales algunos supuestos de la denominada “medicina popular” sobre el AO y la piel.

Esta racionalización contempla en primer lugar al aceite de oliva en algunos de sus aspectos físico-químicos, que nos pueden ayudar a entender por qué unos AO son biológicamente funcionales y otros no, o el por qué de la diferente potencia de actuación entre diversos AO vírgenes (AOV). Digamos ya, que los procesos de cultivo y recolección de la aceituna, junto con los mecanismos de extracción y conservación del AO, son los que van a definir la calidad del aceite para su uso en humanos (1-3).

En segundo lugar, este proceso de interpretación debe extenderse no solamente a la aplicación tópica del AO sino, lo que parece más importante, a los beneficios cutáneos derivados de su administración oral. Así, mientras la aplicación tópica es difícil de solventar, en gran parte por el olor y la textura del AO, los efectos beneficiosos derivados de la administración oral se apoyan en consistentes argumentos científicos, en cuya base se sitúan complejos procesos fisiológicos sistémicos y locales del metabolismo graso, que son adecuadamente mantenidos con una correcta alimentación.

Igualmente, parece hoy claro que en muchas de las alteraciones cutáneas –sobre todo en las provocadas por la luz- subyacen fenómenos derivados de la oxidación de ciertas grasas cutáneas (peroxidación lipídica), por lo que en este trabajo se analizarán algunos de los hechos citados, apoyándonos en tres puntales básicos del conocimiento: 1º) la crucial importancia de los ácidos grasos (AG) esenciales, muchos de ellos presentes en el AO, en los mecanismos de renovación de las membranas celulares y, por ende, en la vida; 2º) la reconocida inestabilidad de algunos AG, que les hace susceptibles a los fenómenos oxidativos en los órganos expuestos, fundamentalmente la piel; y, 3º) la reciente demostración de los efectos beneficiosos cutáneos del aceite de oliva de la alimentación (4).

De igual manera hay que destacar, que los métodos de cultivo actuales del olivar conllevan la utilización de sustancias químicas destinadas a evitar el desarrollo de

plagas que afectan a la cosecha (pesticidas y herbicidas, fundamentalmente), y que algunas de estas sustancias se comportan como biológicamente poco aceptables en humanos (2,3). Dado que muchas de ellas se encuentran presentes en el AO y en otros extractos vegetales de origen natural, y que algunas se comportan como agentes químicos que perturban la función endocrina (“endocrine disrupting chemicals”: EDC) (2,5), se entiende el extremo cuidado a tener con la selección de aceites de oliva u otros productos naturales destinados a su usos como nutrientes cutáneos (nutracéuticos), cosméticos o cosmeceúticos.

Finalmente, gran parte del escrito irá destinado a definir el significado biológico de la palabra oxidación, que es frecuentemente malinterpretado y ha conducido a la moda por el uso exagerado de antioxidantes nutracéuticos y cosmeceúticos, muchos de los cuales se comportan como pro-oxidantes en determinadas situaciones fisiopatológicas, con la consiguiente repercusión clínica que ello conlleva.

## **ACEITE DE OLIVA Y SALUD**

En los últimos 15 años estamos asistiendo a la aparición de multitud de trabajos científicos, destinados a corroborar e interpretar lo que la tradición señalaba: qué los índices de morbilidad y mortalidad por cualquier causa, pero fundamentalmente los debidos a enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer, eran sensiblemente inferiores en aquellas poblaciones consumidoras de un tipo especial de dieta, la Mediterránea (6). Dado que el AO era el elemento omnipresente en todas las poblaciones consumidoras de este tipo de alimentación, la mayoría de los estudios de interpretación racional derivaron hacia el AO como el elemento positivamente responsable de gran parte de estos efectos.

El AO está actualmente implicado en los beneficios de la Dieta Mediterránea sobre muchos procesos patológicos, algunos de los cuales se resumen en la Tabla 1. A pesar de esta aparente panacea adscrita al AO, hay que resaltar que en todos ellos subyace un mecanismo común de actuación, que es debido a la capacidad del AO para oponerse a los procesos de oxidación celular/tisular generados en el curso de respuestas inflamatorias aberrantes, cual sucede en algunos tipos de cáncer y en determinados procesos degenerativos cardiovasculares y neuronales (10). En estos procesos, el AO se comporta como uno de los antioxidantes naturales más potentes conocidos (10,26-29). Así, existen datos fisiopatológicos contundentes, otros que los derivados de las observaciones epidemiológicas descritas en la Tabla 1, sobre los efectos antioxidantes

del AO en la enfermedad cardiovascular (ECV), con resultados clínicamente muy satisfactorios (30-36). En el caso del cáncer de mama, no cabe hoy duda de la capacidad del ácido oleico, constituyente esencial del AO, para inhibir la expresión de determinados oncogenes en líneas tumorales de cáncer de mama (24,25,40), lo que soporta científicamente los hechos epidemiológicos descritos en la Tabla 1.

**Tabla 1. Implicaciones preventivas y/o terapéuticas del Aceite de Oliva Virgen y Virgen Extra en humanos**

<b>EFFECTOS BENEFICIOSOS DEL ACEITE DE OLIVA VIRGEN* (refs)</b>	
<b>SISTÉMICOS</b>	<b>CUTÁNEOS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Enfermedad cardiovascular</b> (1,2,6-13,33-39)</li> <li>• <b>Obesidad y diabetes tipo 2</b> (2,14)</li> <li>• <b>Regularización funciones metabólicas del tracto gastrointestinal</b> (15)</li> <li>• <b>Hipertensión</b> (2,8-10)</li> <li>• <b>¿Prevención de enf. de Alzheimer?</b> (16)</li> <li>• <b>Modulación inmunológica/inflamatoria</b> (2)</li> <li>• <b>Prevención del riesgo de algunos tipos de cáncer:</b> -Colon (2,3,17-19,41) -Mama (2,3,17,20-25,40)</li> </ul>	<p><b>Administración oral:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución arrugas (4)</li> <li>- Coadyuvante al Trº antibiótico frente a E. aureus (86)</li> <li>- Otros efectos germicidas (91)</li> </ul> <p><b>Aplicación tópica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prevención cáncer de piel (158)**</li> <li>- Efectos germicidas (91)</li> </ul>
<p><b>Mecanismo común de acción:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. En enfermedades degenerativas o por depósito: Efectos antiinflamatorios/antioxidantes.</li> <li>2. Efectos germicidas y tumoricidas: Modulación de la síntesis endógena de ácidos grasos y sustitución por nuevos ácidos grasos de la alimentación.</li> </ol>	
<p><b>LOS EFECTOS BIOLÓGICOS DEL ACEITE DE OLIVA COMPLETO SON SUPERIORES A LOS EXHIBIDOS POR CUALQUIERA DE SUS COMPONENTES POR SEPARADO (ver texto)</b></p>	

\*Algunos de estos efectos podrían ser anulados o enmascarados por la presencia de pesticidas en el aceite de oliva, además de los posibles efectos secundarios provocados por los mismos (2,3). Igualmente, el aceite de oliva tiene caducidad variable (dependiendo de la variedad de aceitunas) (50-52), por lo que debe prestarse atención a este hecho en la elaboración de jabones u otros productos cosméticos. \*\* Los efectos antitumorales del aceite de oliva serán descritos en otro trabajo (95).

Finalmente, y dada su repercusión en el interés de este trabajo, hay que citar que los efectos protectores mostrados por el AO en cáncer de colon (Tabla 1) podrían deberse a interesantes procesos de regulación inmunológica/inflamatoria, que hacen intervenir a mecanismos inhibidores de la expresión de la enzima proinflamatoria cicloxigenasa 2 (COX2), en los que la producción endógena de interleucina 10 (IL-10) inducida por el

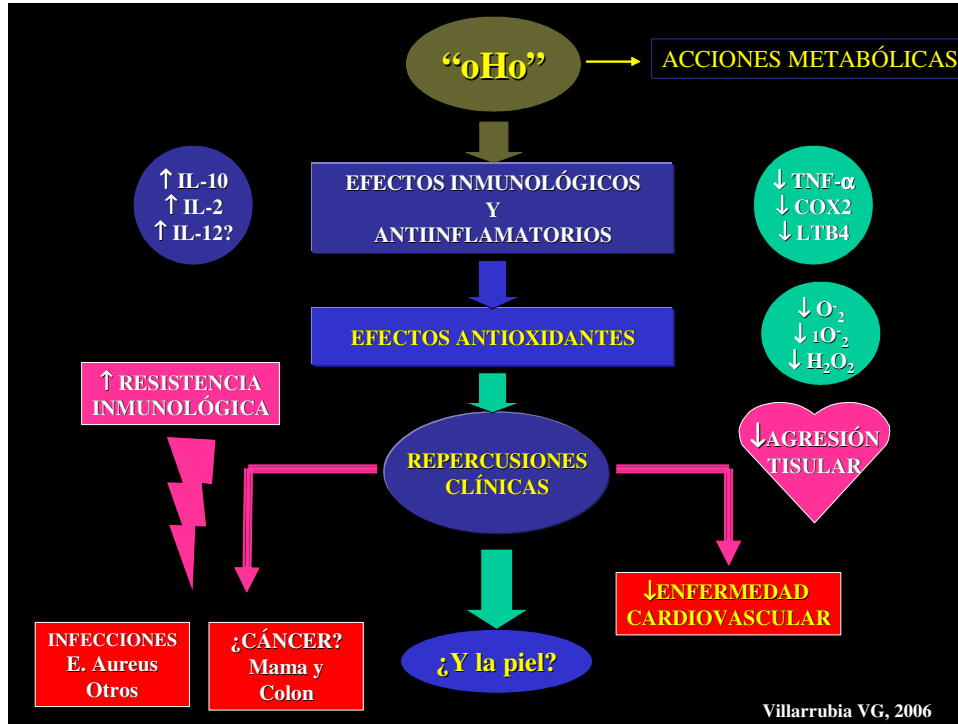
AO (en animales “knock out” para esta citocina) juega un papel preponderante (41). De la misma manera, la potencia antiinflamatoria del AO se manifiesta experimentalmente *in vivo* por la mayor supervivencia de los animales letalmente desafiados con lipopolisacárido bacteriano (LPS), que se relaciona con la supresión sistémica de la producción del factor alfa de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) (42), qué, como se sabe, está seriamente implicado en muchos de los procesos inflamatorios que acontecen en la piel (43). En ambos casos, estos efectos antiinflamatorios del AO se traducen por la inhibición de la generación de diversas especies reactivas del oxígeno (EROx), con la consiguiente supresión de los fenómenos de peroxidación lipídica, que son los últimos responsables del daño tisular sistémico.

Así pues, los definitivos efectos inmunológicos y antiinflamatorios del AO de la alimentación, se traducen por potentes acciones antioxidantes en diversos modelos experimentales y en diferentes procesos patológicos en humanos, que se manifiestan por una disminución de la agresión tisular, junto a la preservación de los mecanismos de resistencia antiinfecciosa y antitumoral (Fig. 1). Teniendo en cuenta el carácter sistémico de estas acciones, se puede racionalmente sugerir que debe de existir alguna traducción cutánea en los efectos sistémicos del AO, y a ella dedicamos este escrito, si bien –desafortunadamente-, son pocos los estudios científicos destinados a evaluar los efectos del AO sobre la piel. Por el contrario, los efectos de vitaminas y ácidos grasos esenciales han sido profusamente analizados, aunque con resultados contradictorios en la mayoría de los casos (44).

Antes, sin embargo, queremos resaltar: 1º) que existe consenso científico a la hora de considerar las importantes repercusiones de la Nutrición sobre la piel, lo que ha llevado a decir que “la función y el atractivo de la piel dependen de la Nutrición” (44); y, 2º) que el mecanismo de acción exhibido en la Fig. 1: a) solamente puede ser adscrito a nuestra Formulación de aceites de oliva vírgenes orgánicos (“oHo”, Bioaveda, España), y no a otros AO de los que desconocemos su procedencia, metodología de extracción y conservación, contenido químico, etc; b) está basado en nuestras propias investigaciones con este particular AO en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y ancianos (37-39). En estos estudios, la ingesta de “oHo” durante 30 días consecutivos demostró aumentar las cifras plasmáticas de colesterol HDL y de albúmina, y disminuir el estreñimiento y la resistencia a la insulina de las personas tratadas, procurando además una notable mejoría en la Calidad de Vida de los pacientes. Otros estudios más mecanísticos, nos permiten sugerir éste modelo de actuación (Fig. 1)

para nuestro aceite “oHo”, modelo que irá siendo completado con el devenir de nuevos resultados en los ensayos ya en marcha.

**Fig. 1. Efectos biológicos relacionados con la ingesta de una Formulación de aceite de oliva virgen extra (“oHo”®), Bioaveda, España)**



IL: interleucinas; TNF- $\alpha$ : factor alfa de necrosis tumoral; COX2: ciclooxigenasa 2; LTB4: leucotrieno B4.

**AO completo frente a compuestos individuales. No todos los aceites de oliva son iguales**

Debe quedar claro, sin embargo, que estos efectos beneficiosos del AO genérico, aunque también observados con algunos de sus constituyentes individuales [ácido oleico y polifenoles, fundamentalmente] (2,34), se manifiestan de manera más rotunda con el uso de AO completo, lo que implica la actuación sinérgica y/o aditiva de muchos constituyentes presentes en el mismo (2,26-29,34,45). Esta es la razón que explica las acciones antioxidantes del AO, a pesar de que la cantidad de polifenoles de la dieta es demasiado pequeña para producir efectos cuantificables y biológicamente significativos en humanos (46). A modo de otros ejemplos clarificadores, se sabe de la necesidad de los ácidos ferúlico (47,48) (presente en el AO de calidad, cual sucede en “oHo”) y  $\alpha$ -lipoico (49) para que la vitamina E ejerza sus acciones antioxidantes en condiciones de

estrés oxidativo. En uno de los casos citados, el ácido ferúlico actúa como estabilizante de las vitaminas E y C para que estas exhiban adecuadamente sus efectos fotoprotectores cutáneos (48). De igual manera, los polifenoles del AO se comportan como potentes estabilizadores de la vitamina E y, así, cuando estos desaparecen con la conservación del AO durante mucho tiempo (¡caducidad!) o por el calentamiento (Tabla 1), se pierden las acciones de la vitamina E (50-52).

Finalmente hay que destacar, que no todos los AO son capaces de provocar estos efectos saludables, estando restringidos solamente a los AO de alta calidad, Virgen y Virgen Extra (1-3,10,30,33-39), que hayan sido extraídos de acuerdo a normas estrictas de trazabilidad en campo y en almazara (1,2). De igual manera, parece hoy claro que la variedad de los olivos de procedencia influye de manera determinante en la calidad organoléptica, composición química y efectos saludables del AO (1-3) (Tabla 1).

En resumen, a pesar de lo que la tradición Mediterránea sostiene sobre el beneficioso uso tópico del AO, solamente una mínima proporción de publicaciones científicas (Tabla 1), cómo veremos, aluden a los efectos cutáneos del AO, estando la mayoría de ellas dedicadas a glosar sus efectos nutricionales. Por ello, en este trabajo analizaremos algunas de las circunstancias fisiológicas y fisiopatológicas que pueden conducir al uso racional del AO en determinadas enfermedades cutáneas o en el mantenimiento cosmético de la piel.

### **ACEITE DE OLIVA Y PIEL: Condiciones de salubridad para el uso nutricional o dermocosmético del AO u otros compuestos naturales**

De acuerdo a lo expuesto, al menos tres condiciones deben de ser tenidas en cuenta a la hora de considerar el uso, nutricional o cutáneo, del AO: 1<sup>a</sup>) Solamente los AO Virgen y Virgen Extra se muestran biológicamente funcionales en humanos, exhibiendo definitivas acciones tróficas, antiinflamatorias y antioxidantes; 2<sup>a</sup>) El calentamiento del AO o su refinado conducen a la pérdida de gran parte de estas actividades funcionales, que se acompañan, además, de la generación de sustancias tóxicas y claramente proinflamatorias (3,30,50-52); 3<sup>a</sup>) La presencia de pesticidas y herbicidas en el AO, a veces en cantidades mayores que las contenidas en las propias aceitunas (53), sugiere cautela en el uso de estos aceites en humanos. Mientras que, cómo se ha dicho por alguno de nosotros (2,3), no existen datos concluyentes –pero sí sugerentes- que relacionen a los pesticidas con la aparición de una enfermedad concreta, el carácter



larvado de sus acciones, junto a los efectos EDC y moduladores inflamatorios de algunos (2,3,5), deben hacernos tener cautela con su uso médico.

Y todo lo expuesto es también válido para otros productos de origen natural, a veces de procedencia exótica, en donde herbicidas y pesticidas campean a sus anchas, y a los que los investigadores solamente dedicamos las “glorias” de sus efectos beneficiosos antiinflamatorios y/o antioxidantes, sin saber que muchos de ellos exhiben *per se* claras acciones antiinflamatorias y/o antioxidantes que pudieran “tóxicamente” ser las responsables de los “beneficiosos” efectos observados (2,3). En este sentido debemos citar la repercusión que pesticidas y herbicidas (Tabla 2), por su elevado poder de penetración dérmica (54,55) y depósito en los pelos (56), tienen sobre la incidencia de dermatitis de contacto (57,58), pénfigo vulgar (59), daño oxidativo cutáneo (60) y posiblemente cáncer de piel (61), lo que ha conducido a la reciente preocupación de algunos grupos investigadores por la detección de algunos de estos agentes en productos cosméticos y protectores solares (62-64).

El aviso es tan serio (Tabla 2), que se extiende a la posible relación entre cosméticos y algunos EDC en la cada día más elevada incidencia de cáncer de mama (65) y cáncer de piel (66), en los que el estrés oxidativo provocado por estas sustancias juega un papel primordial.

**Tabla 2. Implicaciones de pesticidas, herbicidas y otros agentes perturbadores del metabolismo endocrino (EDC: “endocrine disrupting chemicals”) en procesos patológicos de la piel**

<b>ENFERMEDADES</b>	<b>Refs.</b>
<b>Dermatitis Alérgica de Contacto</b>	57,58
<b>Pénfigo Vulgar</b>	59
<b>Daño Oxidativo Cutáneo</b>	60
<b>Cáncer de Piel</b>	61
<b>La presencia de EDC en cosméticos parece asociarse a la mayor incidencia de cánceres de mama (65) y piel (66)</b>	

La mayoría de los EDC tienen un elevado poder de penetración dérmica (54,55) y de depósito crónico en los pelos (56).

## **Ácidos grasos (AG) y oxidación: Un mecanismo crucial de supervivencia ¡Yo no quiero morir antioxidado!**

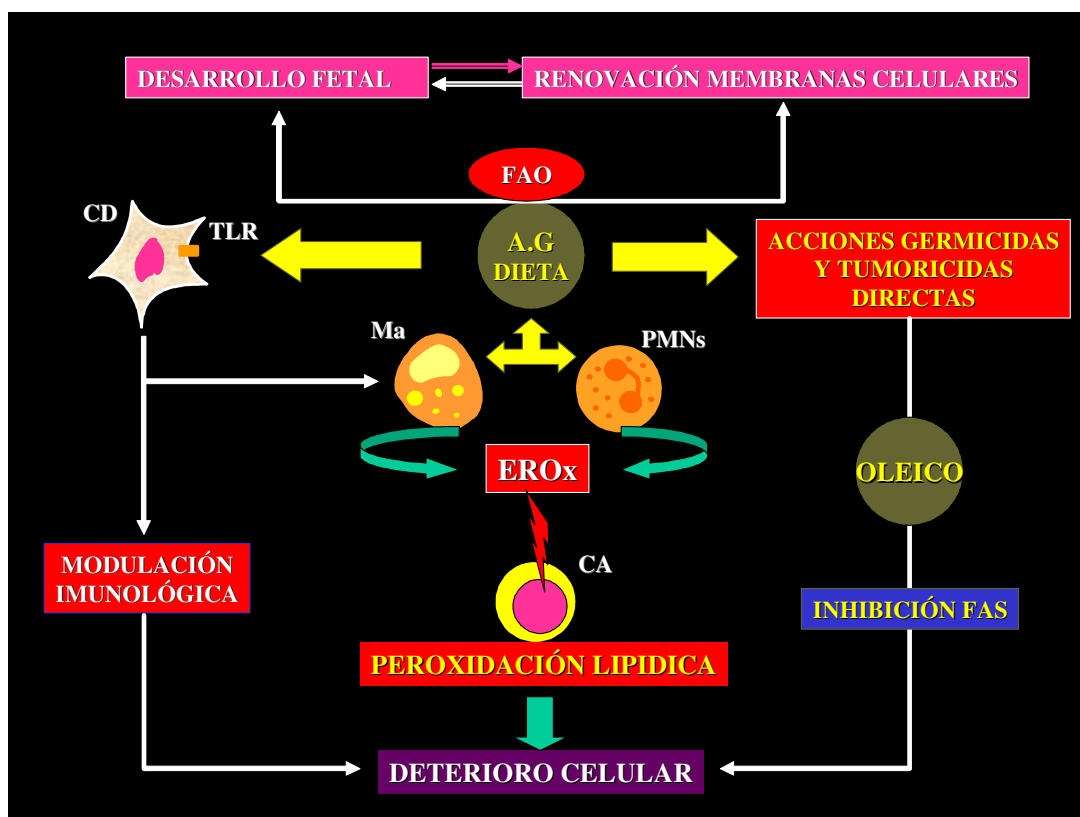
La importancia de los AG es tal, que su juego biológico, al igual que el de sus enzimas mitocondriales de oxidación (FAO: “fatty acid oxidation enzymes”), resulta vital en los mecanismos de renovación de las membranas celulares y en la producción de energía (ATP) durante el desarrollo fetal y en todo el desarrollo posterior de la vida (Fig. 2). De hecho, los defectos en las enzimas FAO se acompañan de altas frecuencias de prematuridad, retardo del crecimiento intrauterino, morbilidad fetal y muerte intra-útero (67,68). Por el contrario, la sobre-expresión de algunas FAO, cual sucede con la carnitina palmitoiltransferasa-1 (CPT-1) de la piel, está implicada en la patogenia de enfermedades inflamatorias como la psoriasis (69) (Tabla 3).

De igual manera, uno de los mecanismos más potentes de la defensa antiinfecciosa y antitumoral (Fig. 2) es el constituido por la liberación endógena de especies reactivas del oxígeno (EROx) y especies reactivas del nitrógeno (NO) por parte de macrófagos y polimorfonucleares (PMNs) que, en una aparente paradoja biológica, ejercen sus acciones citocidas a través de la oxidación de las membranas lipídicas de gérmenes (70-73) y de células tumorales (70,74,75). A modo de ejemplo ilustrativo (Fig. 2), se sabe que los neutrófilos sanguíneos que emigran a la piel (exudado inflamatorio) experimentan importantes cambios en la estructura de sus membranas celulares, caracterizados por aumentos significativos de los AG palmítico y linoleico y disminuciones del ácido araquidónico, mientras que la composición en oleico no varía. Estos cambios se traducen por disminuciones (debidas al palmítico) o aumentos (debidas al araquidónico) en la producción de EROx (76). Teniendo en cuenta que el perfil lipídico de membrana de la mayoría de las células sanguíneas es fiel reflejo de los hábitos alimenticios (77), se entiende la importancia de la dieta en estos fenómenos oxidativos de defensa antibacteriana y posiblemente antitumoral.

La capacidad bactericida de las EROx es tal, que uno de los métodos de terapia antibacteriana más potente consiste en la utilización de óxido de titanio (TiO<sub>2</sub>) que, cuando incorporado a las bacterias y estimulado por la luz, genera EROx responsables de sus efectos fotocatalíticos, consistentes en la destrucción de la integridad de la membrana lipídica bacteriana (78). En el mismo sentido, los efectos antitumorales de la moderna terapia fotodinámica se deben a la generación de un cuadro localizado de estrés oxidativo, que es responsable de la lisis tumoral por destrucción de la membrana lipídica (74,79,80). Otra interesante aproximación a estos efectos citocidas, mediados

por la desorganización de la capa bilipídica tumoral y bacteriana o viral, es la procurada por el uso de fosfolipasas A2 (PLA2) selectivas para determinadas células tumorales de origen ectodérmico (81,82) o para determinados gérmenes que expresan glicofosfolípidos de membrana (82,83).

**Fig. 2. Papel de los ácidos grasos (AG) en la regulación de funciones biológicas: desarrollo fetal, remodelación de membranas celulares, mecanismos defensivos de oxidación, acciones germicidas y tumoricidas directas o mediadas inmunológicamente**



FAO “fatty acid oxidation enzymes”: enzimas de oxidación de los ácidos grasos; CD: células dendríticas; TLR: receptores tipo Toll de la inmunidad innata; Ma: macrófagos; PMNs: polimorfonucleares; EROx: especies reactivas del oxígeno; CA: células accesorias (p.e., queratinocitos); FAS “fatty acid synthase”: sintasa de ácidos grasos.

Desde estos puntos de vista, se puede afirmar que la oxidación es uno de los mecanismos cruciales de la existencia, de ahí la frase “yo no quiero morir antioxidado”, (2,3), irónicamente dirigida a la moda por el consumo desmedido de sustancias antioxidantes (ver último apartado). Pero, en cualquier caso, hay que reconocer que la oxidación, cuando descarrilada ante situaciones de estrés biológico, es la responsable de

muchos de los daños tisulares que caracterizan a determinados tipos de cáncer y a la denominada enfermedad cardiovascular, así como de aquellos que definen a aparentes cuadros fisiológicos, cual es el caso del envejecimiento celular. Este aspecto ya fue enunciado en los trabajos pioneros de Mahdu Pathak, quién describió los efectos fotoenvejecedores de la radiación UV como debidos a la generación de EROx (84).

Además de las positivas acciones que involucran mecanismos de oxidación de AG, algunos de ellos, y otros componentes secundarios del AO, ejercen además potentes acciones germicidas directas (85-90) o mediadas inmunológicamente (2) (Fig. 2). Desde el punto de vista que aquí interesa (Tabla 1), hay que destacar los efectos coadyuvantes del AO al tratamiento antibiótico frente al Estafilococo dorado (86), así como el hecho de que gran parte de los AG se comportan como poderosos agentes microbicidas en la piel (91) y en la leche materna (2,92,93). Curiosa y paradójicamente (Fig. 2), las acciones microbicidas de los ácidos oleico y linoleico se deben a mecanismos de inhibición de la síntesis de otros AG en las membranas celulares (94), siendo posiblemente (95) el mismo mecanismo por el cual el ácido oleico ejerce sus acciones supresoras sobre determinados oncogenes en cáncer de mama (96,97). De este modo, el ácido oleico inhibe la expresión de la sintasa de ácidos grasos (FAS: “fatty acid synthase”) en células tumorales, lo que se traduce por la menor expresión de la actividad tirosina-cinasa de la oncoproteína Her-2/neu responsable de la agresividad de algunos tumores de mama (24,25,96,97).

En el caso de la piel, además de los adipocitos, glándulas sebáceas y sudoríparas, también los queratinocitos producen abundantes lípidos destinados a mantener la barrera mecánica cutánea, fenómeno que es regulado por la expresión de FAS en el estrato granuloso y, en menor medida, en la capa más superficial del estrato espinoso, lo que sugiere que la síntesis de ácidos grasos se halla incrementada durante los procesos fisiológicos de diferenciación epidérmica (98). En el curso de algunas patologías inflamatorias (psoriasis, liquen plano y dermatitis atópica, p.e.), la expresión de FAS se extiende hasta la capa basal (Tabla 3), comprendiendo a prácticamente todos los estratos cutáneos (98). En el caso concreto de la dermatitis atópica, estos fenómenos de disregulación lipídica se manifiestan además por alteraciones en la composición de los AG. Así, se observan importantes descensos en la producción de ácido palmitoleico (Tabla 3), que se relacionan con la mayor tendencia a la colonización por Estafilococo dorado en estos pacientes (99).

Más recientemente se ha visto el papel crucial de ciertos AG en el control de las respuestas inmunológicas (Fig. 2). En este sentido, se sabe que los AG de la dieta regulan determinadas respuestas inmunológicas a través de la modulación de algunos receptores Toll (TLR) presentes en las células dendríticas (100-102). De esta manera, el ácido láurico (AG saturado) potencia la expresión de diferentes moléculas de coestimulación inmunológica (CD40, CD80 y CD86) y de moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH-II), aumentando a su vez la producción de las interleucinas 12 (IL-12) y 6 (IL-6) en las células dendríticas (CDs), lo que se traduce por la activación de linfocitos T. Por el contrario, el conocido ácido graso poliinsaturado docosahexaenoico (DHA) ejerce los efectos contrarios (103), lo que conlleva alteraciones en la generación de la respuesta inmunológica de carácter defensivo: efectos inmunosupresores.

De manera intrigante, estas mismas alteraciones de la respuesta inmunológica se producen también con reconocidos antioxidantes (N-acetil-cisteína) que desactivan las CDs, impidiendo así su función defensiva fisiológica (104). A la vista de estos dos hechos, se puede entender el potencial peligro que encierran las dietas que contienen suplementos de DHA y antioxidantes, de ahí el aforismo “¡Yo no quiero morir antioxidado! asumido en este escrito.

Finalmente, se sabe que estos fenómenos ligados a los TLR y a los AG tienen también especial importancia en los mecanismos de defensa de la piel. Así, además de la existencia de péptidos antimicrobianos como las defensinas y catelicidinas (105,106), existen AG libres (107), entre ellos algunos monoinsaturados (palmitoleico) (108), dotados de potentes efectos antimicrobianos, cuyas acciones bactericidas en la piel dependen de mecanismos ligados a la activación de TLR (109) (Fig. 2).

En resumen, estos datos nos sirven para comprender: 1º) que las acciones de las EROx ofrecen múltiples facetas: de una parte son tóxicas para ciertos componentes celulares, pero de otra, las EROx intracelulares y extracelulares son importantes moléculas señalizadoras implicadas en la regulación de la expresión génica, en el crecimiento celular y en la muerte programada de las células (110); 2º) el importante papel de los AG en el control de la inmunidad en condiciones de inflamación estéril (no microbiana) y en la regulación de las respuestas innatas y adaptativas frente a agentes no microbianos y microbianos; y, 3º) la influencia de la alimentación en el mantenimiento de ciertas infecciones crónicas o en la iniciación de procesos subrepticios de inmunodeficiencia. A modo de ejemplos, puede decirse que una dieta rica en AG

saturados podría favorecer desagradables fenómenos inflamatorios autoinmunes cutáneos, mientras que una dieta pobre podría influir en la menor resistencia antiinfecciosa cutánea del huésped. En este sentido, y dadas las actividades inmunosupresoras del ácido DHA (103) y de otros ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) n-3 (44), habría que tener especial cuidado con los suplementos que utilizan estas sustancias, sobre todo en niños; y más, cómo se ha dicho, si estas dietas llevan también asociadas algunos potentes antioxidantes. En relación a estos hechos, queremos dejar las cosas bien claras: 1º) que estos desagradables efectos supresores inmunológicos: a) han sido observados fundamentalmente *in vitro* y no *in vivo*; b) que aparecen con grandes dosis de los citados suplementos o *in vivo* en humanos con algunos aceites especiales (aceite de semillas de lino) (111); y, c) que no se producen con la ingesta moderada de los PUFA contenidos en la dieta (salmón, sardinas, etc); 2º) En cualquier caso, y dado que el tipo de dieta alimenticia va a influir de manera determinante en la composición y funcionalidad de la piel (44,112-115), y que tanto células sanguíneas (77,116) como la propia piel pueden informarnos verazmente del estado nutricional de los pacientes, se entiende que la DermoNutrición es un aspecto sumamente importante en la profesionalización de la Dermatología, tanto en sus aspectos médicos como cosméticos.

### **La piel como órgano expuesto a la oxidación. El papel de los ácidos grasos**

La piel es uno de los órganos más expuestos al daño producido por las EROx. Ello se debe no solamente a su mayor exposición aérea y solar, sino, como hemos visto y veremos, a especiales condiciones de estructura y renovación tisular, que implican una importante participación metabólica que sirva de sostén nutritivo a los continuos cambios cutáneos. Todo ello conlleva la participación de moléculas susceptibles de ser oxidadas, fundamentalmente lípidos y proteínas. En este sentido la piel es uno de los órganos más ricos en grasas de diferente composición y estructura.

Además de las funciones descritas, los lípidos cutáneos juegan un papel mecánico primordial. Así, la barrera responsable de la permeabilidad de la piel se sitúa en el estrato córneo (EC) y se halla formada fundamentalmente por ceramidas, AG libres y colesterol (117,118). La disposición intercelular de estos lípidos juega un importante papel en la regulación de los procesos de intercambio y almacenamiento de agua en la piel (118,119), así como en la penetración transdérmica de agentes liposolubles, algunos de los cuales han sido descritos anteriormente en referencia a los EDC.

Dentro de los AG libres la mayoría son saturados (SFA: “saturated fatty acids”: palmítico, esteárico, laúrico y mirístico), suponiendo los AG insaturados (UFA: “unsaturated fatty acids”) aproximadamente el 25% del total de AG de la piel (120). Mientras que los SFA y los monoinsaturados (MUFA: oleico y palmitoleico) son bastante resistentes a la oxidación (121), los UFA poliinsaturados (PUFA: linoleico) son químicamente muy inestables y susceptibles, por tanto, a las acciones de las EROx (peroxidación lipídica). Si a ello le unimos que el colesterol libre, componente mayoritario del EC, también participa en los fenómenos de peroxidación lipídica (122), se entiende la extrema susceptibilidad de la piel a la oxidación.

Como se sabe, el daño fotooxidativo es provocado por la radiación ultravioleta (rUV) a través de la formación de EROx tales como el oxígeno molecular singlete, el radical superóxido y los radicales peróxilos (84,123). Las reacciones químicas de estas EROx con lípidos celulares e intercelulares (peroxidación lipídica), proteínas y ADN juegan un papel crucial en aquellas enfermedades que afectan a la piel, tales como eritema, envejecimiento prematuro, desarrollo de fotodermatosis y cáncer de piel (124). Por lo tanto, el estrés oxidativo en la piel es inducido principalmente por el daño lumínico y por los procesos reactivos inflamatorios y vasculares que acontecen como consecuencia de éste daño (84,123-126). Otra de las consecuencias de estos fenómenos es la pérdida de antioxidantes cutáneos -que son naturalmente aportados por la alimentación-, lo que conduce al deterioro característico del envejecimiento cutáneo (84,127-130). Por lo tanto, los lípidos de la piel constituyen una diana especial para los efectos perniciosos de la sobre-exposición lumínica.

## **APUNTES SOBRE PATOGENIA DE LOS ÁCIDOS GRASOS DE LA PIEL. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DEL ACEITE DE OLIVA**

Dejando aparte las manifestaciones cutáneas de las enfermedades lipídicas sistémicas, no cabe duda que el estudio de la composición grasa de la piel empieza a proporcionar, a pesar de su complejidad, interesantes datos sobre alteraciones -hasta ahora desconocidas- en patologías muy conocidas como el envejecimiento, el daño oxidativo, el acné vulgaris, la psoriasis, la dermatitis atópica y el cáncer de piel, entre otras (Tabla 3). Y no cabe duda que el desarrollo de métodos no agresivos de estudio, como la microscopía confocal (131), va a proporcionarnos nuevos métodos de evaluación que nos ayuden a expandir nuestros conocimientos dermatológicos.

Desde el punto de vista fisiológico, se sabe que los niveles de AGL y de escualeno (hidrocarburo triterpénico precursor del colesterol) disminuyen con la edad. Estos descensos, aún repercutiendo sobre todas las grasas, afectan especialmente al linoleico, oleico y palmitoleico (132). Curiosamente, sin embargo, el 2-nonenal, producto de oxidación del ácido palmitoleico (omega 7 ya citado por sus actividades antibióticas) y responsable del olor característico de la vejez, tiende a aumentar con la edad y de manera paralela a como lo hacen los productos de peroxidación lipídica iniciadores de reacciones de la cadena oxidativa (133). Dada la rica composición del aceite de oliva virgen extra en oleico (omega 9) y linoleico (omega 6), se entiende que su aporte alimenticio podría ayudar a paliar algunas de estas alteraciones, recomponiendo así la estructura grasa cutánea durante el envejecimiento (Tabla 3). En este sentido, un reciente estudio en humanos demuestra que la ingesta total de grasas se correlaciona negativamente con el daño actínico de la piel, excepto para el AO que aparece como protector y muestra además efectos preventivos sobre la aparición de arrugas (4) (Tabla 1). Curiosamente, este mismo estudio, que describe los efectos beneficiosos del AO, de las verduras y legumbres, no halla tales efectos en los aceites de pescado (PUFA, n-3) y encuentra efectos perniciosos en la ingesta excesiva de vitamina C, que parece actuar como pro-oxidante (4) (ver más adelante).

En lo que concierne al daño fotooxidativo, se sabe que la exposición solar durante 1 hora y media no altera los niveles ni la composición de AGL ni de escualeno en la piel, pero aumenta significativamente los niveles de hidroperóxido de escualeno (Tabla 3), lo que sugiere la actuación de oxígeno singlete en este mecanismo oxidativo (132). Además, se sabe que el escualeno peroxidado induce la producción de mediadores inflamatorios como la interleucina 6 (IL-6), a los que se ha responsabilizado como mantenedores del proceso inflamatorio característico del acné vulgaris (134). En el mismo sentido, la aplicación tópica, en ratones sin pelo, de diferentes componentes presentes en el sebo cutáneo se asocia con importantes cambios en la estructura de la piel. De esta manera, los MUFA oleico y palmitoleico (Tabla 3) provocan piel descamada, queratinización anormal e hiperplasia epidérmica, mientras que los triglicéridos (trioleína) y los SFA palmítico y esteárico no alteran la morfología cutánea ni la proliferación epidérmica (135). Los negativos fenómenos provocados por los MUFA parecen debidos a su capacidad para aumentar el influjo de calcio en los queratinocitos y para inducir una distribución anormal del mismo en la piel, que son los responsables de la queratinización anormal de los folículos (135). Teniendo en cuenta que éste es uno de



los mecanismos involucrados en la comedogénesis del acné vulgaris, se entiende la precaución a tener con el uso de aceite de oliva o cremas conteniendo AO en esta patología. Aun más, dado que el escualeno es un componente mayoritario del AO, y que los productos de oxidación del escualeno han sido también implicados en la patogenia del acné vulgaris (134), se entiende el cuidado a tener con el AO y con el escualeno en esta enfermedad, sobre todo en su aplicación tópica (Tabla 3).

**Tabla 3. Alteraciones del metabolismo lipídico y de la composición de ácidos grasos libres (AGL) en la piel**

TIPO DE ALTERACIÓN	MANIFESTACIONES CUTÁNEAS (refs)
<b>Actividades enzimáticas:</b> 1. ↓ FAO 2. ↑ FAO 3. ↑ FAS	1. Alteraciones del desarrollo fetal (67,68) 2. Psoriasis y otras enf. inflamatorias (69) 3. Psoriasis, liquen plano y dermatitis atópica (98)
<b>Disminución de la cantidad de AGL:</b> MUFA: oleico y palmitoleico	Envejecimiento cutáneo intrínseco (132) ↑ Susceptibilidad infecciosa (86,91,99,109) ¿↑ Susceptibilidad tumoral?
<b>Aumento Oxidación de AGL:</b> 1. Escualeno* y colesterol 2. 2-nonenal	Fotooxidación: Envejecimiento extrínseco cutáneo Acné vulgaris (134) Olor característico de la vejez (133)
<b>Alteraciones iatrogénicas:</b> Aplicación tópica de MUFA (oleico)	Piel descamada, queratinización anormal de los folículos, hiperplasia epidérmica (135) ¿Acné vulgaris? (135)
<b>El suministro de Aceite de Oliva Virgen Extra en la dieta podría ayudar a:</b> a) prevenir los trastornos del envejecimiento cutáneo (4) b) aumentar la resistencia antiinfecciosa de la piel (86,91,99,109) <b>No aplicar oleico (aceite de oliva) en acné vulgaris</b>	

FAO (“fatty acid oxidation enzymes”): enzimas de oxidación de los A.G; FAS (“fatty acid synthase”): sintasa de A.G; MUFA: ácidos grasos monoinsaturados; \*El escualeno peroxidado induce la producción de IL-6 implicada en el mantenimiento del acné vulgaris (134).

En cualquier caso, existen suficientes razones científicas para aconsejar el uso de AO (administración oral) para prevenir el daño oxidativo cutáneo, de manera análoga a como se utiliza para la prevención y/o tratamiento del daño oxidativo sistémico (cardiovascular, por ejemplo). En este sentido, los datos sobre las actividades antiinflamatorias y antioxidantes del AO completo (virgen extra) son contundentes (Tabla 1 y Fig. 1) y se hallan asociados a la diversidad actuacional de componentes

como los polifenoles, vitamina E, flavonoides, lignanos, beta-caroteno, etc (1,2), si bien se precisan más estudios dirigidos a clarificar estos mismos efectos sobre la piel.

Psoriasis y dermatitis atópica son otras posibles dianas para los efectos terapéuticos del AO. En ambos casos y en liquen plano, cómo hemos visto, la expresión patogénica exacerbada de FAS (98), podría ser razonablemente contrarrestada por la administración de AO (oleico), como ocurre en modelos experimentales de cáncer de mama (24,25,96,97). Además de esta aproximación terapéutica etiopatogénica, el aporte de AO, por su contenido natural en palmitoleico y en su precursor palmítico, podría representar un tratamiento coadyuvante bactericida (99,107,108) e inmunomodulador (3,109) eficaz frente a las infecciones características de la dermatitis atópica, p.e., *Estafilococo dorado*.

En resumen, el metabolismo de los AG se está revelando como una excelente diana terapéutica en algunas enfermedades dermatológicas. A modo de ejemplo, se ha puesto recientemente en evidencia la habilidad de algunos inhibidores de las FAO para, en un modelo experimental de psoriasis, provocar efectos similares a los obtenidos con betametasona (69). Pero, sin duda, serán las aportaciones grasas de una dieta correctamente delineada para cada caso, las que ayudarán a prevenir y/o mitigar algunos de los problemas dermatológicos más comunes con que nos enfrentamos actualmente (1,4). En cualquier caso, solamente estudios científicos nos ayudarán a resolver parte de estos problemas, sin caer en iatrogenismos añadidos.

### **Grasas *trans* y antioxidantes que se comportan como oxidantes: Un aviso preventivo**

La moda por el mantenimiento estético de la piel no se ha seguido, desgraciadamente, por el uso preventivo de agentes protectores solares adecuados, como así lo demuestra la creciente incidencia de cáncer de piel (95,136). Más bien, parece existir una preocupación por tratar de limitar terapéuticamente los efectos oxidantes del entorno, que por prevenirlos. Así, estamos asistiendo al uso masivo de antioxidantes que, experimentalmente, han demostrado ciertas acciones sobre el daño cutáneo solar, sin saber a ciencia cierta cuáles serán los resultados de su aplicación crónica en humanos. Además de los efectos de los EDC ya citados en este escrito, existen otros aspectos que deben de ser tenidos en cuenta a la hora de una buena praxis dermatológica y, por ende, médica.

Recientemente, las autoridades sanitarias de diversos países (137-139) han alertado sobre el consumo en exceso de grasas *trans* contenidas en muchos productos alimenticios. Además de sus peligros sobre el aparato circulatorio, debidos a su elevado poder oxidativo (140,141), algunos de estos compuestos han basado sus vindicaciones publicitarias en su reconocido poder adelgazante (Tabla 4), que se manifiesta científicamente, entre otros hechos, por su elevada capacidad para reducir la grasa subcutánea sin alterar el espesor dérmico (115). Todo ello a costa de la inducción de un estado lipoatrófico responsable del adelgazamiento patológico, de un cuadro de esteatosis hepática y de un síndrome de hiperinsulinemia con resistencia a la insulina (142,143).

**Tabla 4. Efectos nocivos de las grasas *trans*: Un aviso preventivo (ver texto)**

COMPUESTOS	CARACTERÍSTICAS Y/O PRODUCTOS
<b>DAÑINOS</b> Grasas <i>trans</i>	<b>Reclamo publicitario: Adelgazantes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevado poder oxidativo</li> <li>• Estado lipoatrófico: adelgazamiento patológico</li> <li>• Esteatosis hepática</li> <li>• Hiperinsulinemia con Resistencia a la Insulina</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Por lo general, estos efectos se producen con altas dosis (superiores a las suministradas por la alimentación) y en tratamientos largo plazo</b></li> </ul>	

De igual manera, un aspecto interesante -y generalmente desconocido- de ciertos antioxidantes (vitamina E, entre ellos) tiene que ver con ciertas acciones paradójicas de los mismos o con el propio comportamiento paradójico de los seres vivos frente a la agresión. Así, se sabe que en determinadas condiciones experimentales, y posiblemente *in vivo*, algunos de estos antioxidantes actúan como agentes pro-oxidantes (144-146). A modo de ejemplos (Tabla 5): 1º) Existen datos que demuestran que la placa aterosclerótica constituye un ambiente pro-oxidante en el que las vitaminas C y E, entre otros “antioxidantes”, actúan como agentes pro-oxidantes, contribuyendo así a la oxidación del LDL y a la aterosclerosis (147); 2º) Tanto la vitamina E como algunos de sus análogos se comportan como potentes pro-oxidantes en un modelo experimental de peroxidación lipídica y hepatotoxicidad, siendo esta actividad inversamente proporcional a su actividad antioxidante (148); 3º) Muchos polifenoles actúan como

pro-oxidantes, catalizando la degradación del ADN en presencia de iones metálicos de transición como el cobre o sin él (149). Estos hechos sugieren que, paradójicamente, parte de las acciones antitumorales de los polifenoles se deben a sus acciones pro-oxidantes. De hecho, los polifenoles provocan estrés oxidativo en linfocitos humanos (149);

**Tabla 5. Efectos nocivos de los antioxidantes que se comportan como pro-oxidantes: Un aviso preventivo (ver texto)**

COMPUESTOS	CARACTERÍSTICAS Y/O PRODUCTOS
<b>POTENCIALMENTE DAÑINOS</b> Antioxidantes Pro-oxidantes	<p><b>Vitaminas C y E:</b> Oxidación LDL y aterosclerosis Alteraciones de la perfusión miocárdica Alteraciones función endotelial coronaria Hepatotoxicidad (vit. E) Riesgo de mortalidad cardiovascular en mujeres postmenopáusicas con diabetes (vit. C) Aumento arrugas cutáneas (vit. C)</p> <p><b>Poli fenoles:</b> Degradación del ADN Estrés oxidativo en linfocitos</p> <p><b>Isoflavonas (daidzeína):</b> Inhibe metabolismo cerebral del glutatión Comportamiento EDC</p> <p><b>Coenzima Q:</b> Induce la producción de anión superóxido</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Por lo general, estos efectos se producen con altas dosis (superiores a las suministradas por la alimentación) y en tratamientos largo plazo</b></li> <li>• <b>¿Existe sinergismo entre los pro-oxidantes y los EDC?</b></li> </ul>	

LDL: colesterol LDL; EDC: “endocrine disrupting chemicals”

4º) La conocida isoflavona de soja daidzeína, más que un antioxidante, se comporta *in vitro* e *in vivo* como un potente agente pro-oxidante en el cerebro de las ratas, inhibiendo el metabolismo del glutatión (150). Por el contrario, el equol, un derivado de la daidzeína fisiológicamente producido por la flora intestinal (151), exhibe claras acciones antioxidantes y protectoras frente a la inflamación, inmunosupresión y carcinogénesis cutáneas inducidas por la radiación UV (152). Dado que el equol actúa

sobre receptores estrogénicos, este mecanismo debe de tenerse en cuenta a la hora de explicar: a) las diferencias a la sensibilidad solar ligadas al género, y b) su posible comportamiento como EDC (Tabla 5); 5º) La coenzima Q, un importante antioxidante de la membrana mitocondrial interna, y su forma reducida (ubiquinol), que disminuyen la peroxidación lipídica y reciclan la vitamina E, poseen también importantes acciones pro-oxidantes a través de la inducción a la producción de aniones superóxido en la cadena respiratoria (153); 6º) Aunque muchos estudios experimentales han demostrado los efectos beneficiosos de la suplementación con antioxidantes sobre el sistema cardiovascular en presencia de estrés oxidativo, un reciente estudio en cerdos domésticos sometidos a una dieta prolongada con vitaminas E y C ha demostrado la aparición de alteraciones de la perfusión miocárdica y de la función endotelial coronaria, provocados por incrementos del estrés oxidativo en las paredes arteriales (154); 7º) Más importante aún, se ha visto que la suplementación con dosis altas de vitamina C se asocia a incrementos del riesgo de mortalidad cardiovascular en mujeres postmenopáusicas con diabetes (155), así como a aumentos de las arrugas cutáneas (4). En este sentido hay que recordar que la vitamina C, cuando administrada por encima de las dosis normalmente contenidas en la dieta, se comporta como un potente agente pro-oxidante (156).

Todos estos datos señalan definitivamente los peligros “pro-oxidantes” de determinados “antioxidantes”, contribuyendo así a la paradoja de su comportamiento biológico *in vivo*, lo que nos lleva a sugerir cautela a la hora de su uso, a altas dosis y durante períodos prolongados de tiempo (Tabla 5). Además, no queremos dejar de resaltar que algunos pesticidas provocan importantes daños del ADN y apoptosis celular en fibroblastos y células mononucleadas de sangre periférica de ratas, a través de la inducción de mecanismos inflamatorio/oxidativos (2,157). Estos efectos, que podrían estar relacionados con la aparición de cáncer o procesos neurodegenerativos que acontecen como consecuencia de la exposición crónica a los pesticidas (157), advierten además de la posible sinergia entre compuestos pro-oxidantes de origen natural y pesticidas (Tabla 5), facilitando así la mejor comprensión de la creciente incidencia de las patologías citadas en este trabajo.

## CONCLUSIONES

1ª) El aceite de oliva, como componente esencial de la Dieta Mediterránea, es uno de los alimentos funcionales más potentes hasta ahora conocidos. 2ª) No todos los AO son

iguales: solamente el denominado virgen, y sobre todo el virgen extra, ofrecen estas propiedades funcionales. 3ª) La presencia de pesticidas y/o herbicidas en el AO, o en otros compuestos de origen natural, podría anular algunos de sus efectos biológicos, así como provocar efectos indeseables derivados de su uso nutricional o cosmecéutico. Ello está llevando a firmas farmacéuticas de reconocido prestigio a la elaboración de sus productos con compuestos de origen orgánico/ecológico. 4º) El contenido graso de la alimentación (dieta) se expresa en prácticamente todas las membranas celulares, y las células de la piel no son una excepción. 5º) En algunas enfermedades de la piel subyacen alteraciones severas del metabolismo de los AG, que son susceptibles de ser corregidas mediante mecanismos de recambio celular aportado por los AG de la alimentación. Otras, sin embargo, podrían ser agravadas por el uso oral o tópico de determinados AG. 6º) Solamente el conocimiento adecuado del metabolismo lipídico de la piel nos puede llevar a soluciones correctas en nuestras aplicaciones preventivas y/o terapéuticas sobre procesos como el envejecimiento cutáneo intrínseco, daño foto-oxidativo, psoriasis y dermatitis atópica, entre otros. 7º) Los efectos beneficiosos del Aceite de Oliva Virgen Extra, aunque evidentes en otras patologías en humanos, precisan de estudios más racionales y profundos en el campo de la Dermatología y la Dermocosmética, y, sobre todo, en el área de la Dermatología Tumoral. A ello le dedicaremos otro manuscrito (95), pero siempre recomendando que la Dermonutrición es un aspecto sumamente importante en la profesionalización de la Dermatología, tanto en sus aspectos médicos como cosméticos.

En este desarrollo armónico, basado en el conocimiento de la fisiopatología cutánea, se halla actualmente Bioaveda. Hemos elaborado una Formulación de Aceite de Oliva Virgen Extra (coupage “oHo”®) dedicado a nutrir sistémica y cutáneamente a nuestros pacientes, y hemos elaborado una serie de productos para uso tópico, que esperamos sepan cuidar la piel de nuestros enfermos y de aquellas personas interesadas en mantener la funcionalidad y el atractivo de su piel. Para Bioaveda, la llegada del Cambio Climático es un reto iniciático de conservación del entorno y de las personas que lo habitan.

## Referencias

1. Villarrubia VG, Torres Morales J. ¿Por qué no todos los aceites de oliva son iguales? Variabilidad en su composición química y en sus acciones sobre el colesterol bueno (c-HDL) y Resistencia a la Insulina en humanos. Efectos saludables de “oHo”. (Accesible desde junio 2008 en: <http://bioaveda.com/pdf/aceitesnoiguales.pdf>).
2. Villarrubia VG, González Álvarez P, Torres Morales J. Aceite de oliva y pesticidas. (Accesible desde abril 2006 en: <http://www.bioaveda.com/salud/aolivapesticidas.pdf>).
3. Villarrubia VG, González Álvarez P, Costa LA, Torres Morales J. ¿Aceite o aceites? Parte I. (Accesible desde abril 2006 en: <http://www.bioaveda.com/salud/aceitesoaceites.pdf>).
4. Purba M, Ocurrís-Blazos A, Wattanapenpaiboon N, Lukito W, Rothenberg EM, Steen BC, Wahlqvist ML. Skin wrinkling: can food make a difference? *J Am Coll Nutr* 2001; 20:71-80.
5. Whitehead SA, Rice S. Endocrine-disrupting chemicals as modulators of sex steroid synthesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20:45-61.
6. Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr* 1995; 41 (suppl 21):1321S-23S.
7. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (suppl 6):1402S-6S.
8. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986; 124:903-15.
9. Katan MB, Zock PL, Mensink RP. Dietary oils, serum lipoproteins, and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1995; 6(suppl):1368S-73S.
10. Pérez-Jiménez F. International Conference on the healthy effects of virgin olive oil. *Eur J Clin Invest* 2005; 35:421-4.
11. Martínez-González MA. The SUN cohort study (Seguimiento University of Navarra). *Public Health Nutr* 2006; 9:127-31.
12. Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. *Public Health Nutr* 2006; 9:105-10.
13. Giugliano D, Esposito K. Mediterranean diet and cardiovascular health. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1056:253-60.
14. Assmann G. Aceite de oliva. Dieta Mediterránea y diabetes mellitus. (Traducción). (Accesible desde 2004 en: <http://europa.eu.int/comm/agriculture/prom/olive/medinfo/es/factsheets/fact7.htm>).
15. Assmann G. Bases científicas: el aceite de oliva y el tracto gastrointestinal. En 2004: <http://europa.eu.int/comm/agriculture/prom/olive/medinfo/es/factsheets/fact7.htm>.
16. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006; 59:912-21.
17. Lipworth L, Martínez ME, Angell J, Hsieh CC, Trichopoulos D. Olive oil and human cancer: and assessment of evidence. *Prev Med* 1997; 26:181-90.
18. Braga C, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Parpinel M, Decarli A, et al. Olive oil, other seasoning fats, and the risk of colorectal carcinoma. *Cancer* 1998; 82:448-53.

19. Hashim YZ, Eng M, Gill CI, McGlynn H, Rowland IR. Components of olive oil and chemoprevention of colorectal cancer. *Nutr Rev* 2005; 63:374-86.
20. Martín-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L, Benegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Fernández-Rodríguez JC, et al. Dietary fat, olive oil intake, and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1994; 58:774-80.
21. Willett WC. Specific fatty acids and risks of breast and prostate cancer: dietary intake. *Am J Clin Invest* 1997; 66 (suppl):1557S-76S.
22. García-Segovia P, Sánchez-Villegas A, Doreste J, Santana F, Serra-Majem L. Olive oil consumption and risk of breast cancer in the Canary Islands: a population-based case-control study. *Public Health Nutr* 2006; 9:163-7.
23. Masala G, Ambrogetti D, Assedi M, Giorgi D, Del Turco MR, Palli D. Dietary and lifestyle determinants of mammographic breast density. A longitudinal study in a Mediterranean population. *Int J Cancer* 2006; 118:1782-9.
24. Colomer R, Menéndez JA. Mediterranean diet, olive oil and cancer. *Clin Transl Oncol* 2006; 8:15-21.
25. Menéndez JA, Papadimitropoulou A, Vellón L, Colomer R, Lupu R. A genomic explanation connecting “Mediterranean diet”, olive oil and cancer: Oleic acid, the main monounsaturated Fatty acid of olive oil, induces formation of inhibitory “PEA3 transcription factor-PEA3 DNA binding site” complexes at the Her-2/neu (erbB-2) oncogene promoter in breast, ovarian and stomach cancer cells. *Eur J Cancer* 2006; 42:2425-32.
26. Visioli F, Bellomo G, Galli C. Free radical-scavenging properties of olive oil polyphenols. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:60-4.
27. Owen RW, Mier W, Giacosa A, Hull WE, Spiegelhalder B, Bartsch H. Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoiridoids, lignans and squalene. *Food Chem Toxicol* 2000; 38:647-59.
28. Baldioli M, Servili M, Perretti G, Montedoro GF. Antioxidant activity of tocopherols and phenolic compounds of virgin olive oil. *JAOCS* 1996; 73:1589-93.
29. 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.
30. Ramirez-Tortosa MC, Urbano G, Lopez-Jurado M, Nestares T, Gomez MC, Mir A, Ros E, Mataix J, Gil A. 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.
31. Fito M, Cladellas M, de la Torre R, Marti J, Alcantara M, Pujadas-Bastardes M, 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.
32. Ródenas S, Rodríguez-Gil S, Merinero MC, Sánchez-Muñiz FJ. Dietary exchange of an olive oil and sandflower 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.
33. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, 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.



34. Covas MI, Nyssonen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft HJ, Kiesewetter H, et al, and EUROLIVE Study Group. The effects of polyphenols in olive oil on Heart disease risk factors. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145:333-41.
35. Paniagua JA, de la Sacristana AG, Sánchez E, Romero I, Vidal-Puig A, Berral FJ, 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.
36. Fuentes F, López-Miranda J, Pérez-Martínez P, Jiménez Y, Marín C, Gómez 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; 100:159-65.
37. Pérez-Bañasco V, Gil-Cunquero JM, Borrego-Utiel F, Gassó M, Segura-Torres P, Warleta F, et al. 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.
38. Villarrubia VG, Gil-Cunquero JM, Albacete E, Borrego F, Torres J, Costa L, Pérez-Bañasco V. 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.
39. Villarrubia VG, Gil-Cunquero JM, Albacete E, Borrego F, Pérez-Bañasco V. Efectos de un aceite de oliva sobre el colesterol y el estreñimiento en personas de edad avanzada sanos y con enfermedad renal crónica. *Med Antienvjecimiento* 2007; 11:29-38.
40. Menéndez JA, Vellon L, Colomer R, Lupu R. Oleic acid, the main monounsaturated fatty acid of olive oil, suppresses Her-2/neu (erbB-2) expression and synergistically enhances the growth inhibitory effects of trastuzumab (Herceptin) in breast cancer cells with Her-2/neu oncogene amplification. *Ann Oncol* 2005; 16:359-71.
41. Hegazi RA, Saad RS, Mady H, Matarese LE, O’Keefe S, Kandil HM. Dietary fatty acids modulate chronic colitis, colitis-associated colon neoplasia and Cox-2 expression in IL-10 knockout mice. *Nutrition* 2006; 22:275-82.
42. Leite MS, Pacheco P, Gomes RN, Guedes AT, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT, Koatz VL. Mechanisms of increased survival after lipopolysacchride-induced endotoxic shock in mice consuming olive oil-enriched diet. *Shock* 2005; 23:173-8.
43. Gonzalez S, Alcaráz MV, Cuevas J, Pérez M, Jaén P, Alvarez-Mon M, Villarrubia VG. An extract of the fern *Polypodium leucotomos* modulates Th1/Th2 cytokines balance in vitro and appears to exhibit ant-angiogenic activities in vivo: pathogenic relationships and therapeutic implications. *Anticancer Res* 2000; 20:1567-76.
44. Boelsma E, Hendriks HFJ, Roza L. Nutritional skin care: health effects of micronutrients and fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:853-64.
45. Fabiani R, De Bartolomeo A, Rosignoli P, Servili M, Selvaggini R, Montedoro GF, Di Saverio C, Morozzi G. Virgin olive oil phenols inhibit proliferation of human promyelocytic leukemia cells (HL60) by inducing apoptosis and differentiation. *J Nutr* 2006; 136:614-9.
46. Vissers MN, Zock PL, Katan MB. Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenols in humans: a review. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:955-65.

47. Trombino S, Serini S, Di Nicuolo F, Celleno L, Ando S, Picci N, et al. Antioxidant effect of ferulic acid in isolated membranes and intact cells: synergistic interactions with alpha-tocopherol, beta-carotene, and ascorbic acid. *J Agric Food Chem* 2004; 52:2411-20.
48. Lin FH, Lin JY, Gupta RD, Tournas JA, Burch JA, Selim MA, et al. Ferulic acid stabilizes a solution of vitamins C and E and doubles its photoprotection of skin. *J Invest Dermatol* 2005; 125:826-32.
49. Marsh SA, Coombes JS. Vitamin E and alpha-lipoic acid supplementation increase bleeding tendency via an intrinsic coagulation pathway. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12:169-73.
50. Pellegrini N, Visioli F, Buratti S, Brighenti F. Direct analysis of total antioxidant activity of olive oil and studies on the influence of heating. *J Agric Food Chem* 2001; 49:2532-8.
51. Valavanidis A, Nisiotou C, Papageorgiou Y, Kremli I, Satravelas N, Zinieris N, Zygalki H. Comparison of the radical scavenging potential of polar and lipidic fractions of olive oil and other vegetable oils under normal conditions and after thermal treatment. *J Agric Food Chem* 2004; 52:2358-65.
52. Bonilla Polo A, Murillo Ramos JJ, González Bonillo J, Sanz Pérez B. Variaciones en ácidos grasos, tocoferol y otros parámetros cualitativos del aceite de oliva virgen sometido al proceso de refinado. *Nutr Hosp* 1997; 12:309-11.
53. Cabras P, Caboni P, Cabras M, Angioni A, Russo M. Rotenone residues on olives and in olive oil. *J Agric Food Chem* 2002; 50:2576-80.
54. Cattani M, Krzysztof C, Edwards J, Pisaniello D. Potential dermal and inhalation exposure to chlorpyrifos in Australian pesticide workers. *Ann Occup Hyg* 2001; 45:299-308.
55. Brand RM, Mueller C. Transdermal penetration of atrazine, alachlor, and trifluralin: effect of formulation. *Toxicol Sci* 2002; 68:18-23.
56. Ostrea EM Jr, Villanueva-Uy E, Bielawski DM, Posecion NC Jr, Corrion ML, Jin Y, et al. Maternal hair- an appropriate matrix for detecting maternal exposure to pesticides during pregnancy. *Environ Res* 2006; 101:312-22.
57. Penagos HG. Contact dermatitis caused by pesticides among banana plantation workers in Panama. *Int J Occup Environ Health* 2002; 8:14-8.
58. Penagos H, Ruepert C, Partanen T, Wesseling C. Pesticide patch test series for the assessment of allergic contact dermatitis among banana plantation workers in Panama. *Dermatitis* 2004; 15:137-45.
59. Wohl Y, Goldberg I, Shirazi I, Brenner S. Chlorpyrifos exacerbating pemphigus vulgaris: a preliminary report and suggested in vitro immunologic evaluation model. *Skinmed* 2006; 5:111-3.
60. Gehin A, Guillaume YC, Millet J, Guyon C, Nicod L. Vitamins C and E reverse effect of herbicide-induced toxicity on human epidermal cells HaCaT: a biochemometric approach. *Int J Pharm* 2005; 288:219-26.
61. Swaen GM, van Amelsvoort LG, Slangen JJ, Mohren DC. Cancer mortality in a cohort of licensed herbicide applicators. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77:293-5.
62. Brand RM, Pike J, Wilson RM, Charron AR. Sunscreens containing physical UV blockers can increase transdermal absorption of pesticides. *Toxicol Ind Health* 2003; 19:9-16.

63. Pont AR, Charron AR, Brand RM. Active ingredients in sunscreens act as topical penetration enhancers for the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 195:348-54.
64. Gu X, Wang T, Collins DM, Kasichayanula S, Burczynski FJ. In vitro evaluation of concurrent use of commercially available insect repellent and sunscreen preparations. *Br J Dermatol* 2005; 152:1263-7.
65. Darbre PD. Environmental oestrogens, cosmetics and breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20:121-43.
66. Mizoi M, Takabayashi F, Nakano M, An Y, Sagesaka Y, Kato K, et al. The role of trivalent dimethylated arsenic in dimethylarsinic acid-promoted skin and lung tumorigenesis in mice: tumor-promoting action through the induction of oxidative stress. *Toxicol Lett* 2005; 158:87-94.
67. Oey NA, Den Boer MEJ, Wijburg FA, Vekemans M, Augé J, Steiner C, et al. Long-chain fatty acid oxidation during early human development. *Pediatr Res* 2005; 57:755-9.
68. Oey NA, Ruiten JP, Attié-Bitach T, Ijlst L, Wanders RJ, Wijburg FA. Fatty acid oxidation in the human fetus: Implications for fetal and adult disease. *J Inher Metab Dis* 2006; 29:71-75.
69. Caspary F, Elliott G, Nave BT, Verzaal P, Rohrbach M, Das PK, et al. A new therapeutic approach to treat psoriasis by inhibition of fatty acid oxidation by Etomoxir. *Br J Dermatol* 2005; 153:937-44.
70. Villarrubia VG. El comportamiento paradójico del sistema inmune frente al cáncer, con especial referencia al cáncer de piel: resistencia frente a promoción tumoral. De la nueva inmunopatogenia a los modernos tratamientos. *Dermatol Cosmet* 2000; 10:161-77.
71. Bullen JJ, Rogers HJ, Spalding PB, Ward CG. Natural resistance, iron and infection: a challenge for clinical medicine. *J Med Microbiol* 2006; 55:251-8.
72. Lau D, Baldus S. Myeloperoxidase and its contributory role in inflammatory vascular diseases. *Pharmacol Ther* 2006; 111:16-26.
73. Letiembre M, Echchannaoui H, Bachmann P, Ferracin F, Nieto C, Espinosa M, Landmann R. Toll-like receptor 2 deficiency delays pneumococcal phagocytosis and impairs oxidative killing by granulocytes. *Infect Immun* 2005; 73:8397-401.
74. Chekulayeva LV, Shevchuck IN, Chekulayev VA, Ilmarinen K. Hydrogen peroxide, superoxide, and hydroxyl radicals are involved in the phototoxic action of hematoporphyrin derivative against tumor cells. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2006; 25:51-70.
75. Zhang J, Snyder SH. Nitric oxide in the nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35:213-33.
76. Carletto A, Bellavite P, Guarini P, Biasi D, Chirumbolo S, Camaraschi P, et al. Changes of fatty acid composition and oxidative metabolism of human neutrophils migrating into an inflammatory exudate. *Inflammation* 1996; 20:123-37.
77. Dougherty R, Galli C, Ferro-Luzzi A, Iacona M. Lipid and phospholipid fatty acid composition of plasma, red blood cells, and platelets and how they are affected by dietary lipids: a study of normal subjects from Italy, Finland and USA. *J Clin Nutr* 1987; 45:443-5.

78. Gogniat G, Thyssen M, Denis M, Pulgarin C, Dukan S. The bactericidal effect of TiO<sub>2</sub> photocatalysis involves adsorption onto catalyst and the loss of membrane integrity. *FEMS Microbiol Lett* 2006; 258:18-24.
79. Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. Photodynamic therapy in dermatology. *Eur J Dermatol* 2006; 16:340-8.
80. Rodríguez-Mora OG, Lahair MM, Evans MJ, Kovacs CJ, Allison RR, Sibata CH, et al. Inhibition of the CaM-kinases augments cell death in response to oxygen radicals and oxygen radical inducing cancer therapies in MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2006; 5:1022-30.
81. Costa LA, Miles H, Araujo CE, González S, Villarrubia VG. Tumor regression of advanced carcinomas following intra-and/or peri-tumoral inoculation with VRCTC 310: preliminary report of two cases. *Immunopharmacol & Immunotoxicol* 1998; 20:15-25.
82. Villarrubia VG, Costa L, Díez R. Fosfolipasas A2 segregadas (sPLA2) ¿Amigas o enemigas? ¿Actores de la resistencia antibacteriana y anti-VIH? *Med Clin* 2004; 123:749-57.
83. Luis Costa y Vicente García Villarrubia. Use of a phospholipase A2 for the preparation and/or cosmetic compositions for the local and/or systematic treatment and/or prevention of diseases and/or processes caused by intra-and extracellular pathogens expressing membrana phospholipids. US patent 20070184046.
84. Dalle Carbonare M, Pathak MA. Skin photosensitising agents and the role of reactive oxygen species in photoaging. *J Photochem Photobiol B* 1992; 14:105-24.
85. Capasso R, Evidente A, Schivo L, Orru G, Marcialis MA, Cristinzio G. Antibacterial polyphenols from olive oil mill waste waters. *J Appl Bacteriol* 1995; 79:393-8.
86. Smith IM, Burmeister LF. Biochemically assisted antibiotic treatment of lethal murine *Staphylococcus aureus* septic shock. *Am J Clin Nutr* 1977; 30:1364-8.
87. Bisignano G, Tomaino A, Lo Cascio R, Crisafi G, Uccella N, Saija A. On the in-vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51:971-4.
88. Aziz NH, Farag SE, Mousa LA, Abo-Zaid MA. Comparative antibacterial and antifungal effects of some phenolic compounds. *Microbios* 1998; 93:43-54.
89. Furneri PM, Marino A, Saija A, Uccella N, Bisignano G. In vitro antimycoplasmal activity of oleuropein. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:293-6.
90. Kubo A, Lunde CS, Kubo I. Antimicrobial activity of the olive oil flavor compounds. *J Agric Food Chem* 1995; 43:1629-33.
91. Miller SJ, Aly R, Shinefeld HR, Elias PM. In vitro and in vivo antistaphylococcal activity of human stratum corneum lipids. *Arch Dermatol* 1998; 124:209-15.
92. Thormar H, Isaacs CE, Brown HR, Barshatzky MR, Pessolano T. Inactivation of enveloped viruses by fatty acids and monoglycerides. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:27-31.
93. Villarrubia VG. Impacto de la lactancia materna sobre la salud. Influencia del aceite de oliva virgen extra. (Accesible desde febrero 2006 en: <http://www.bioaveda.com/salud/lechematerna.pdf>).
94. Zheng CJ, Yoo JS, Lee TG, Cho HY, Kim YH, Kim WG. Fatty acid synthesis is a target for antibacterial activity of unsaturated fatty acids. *FEBS Lett* 2005; 579:157-62.

95. Villarrubia VG, Costa LA. Cáncer de piel y alimentación: de la patogenia al papel preventivo del aceite de oliva virgen extra. An Cient Centro Gallego Buenos Aires 2008 (aceptado a publicación).
96. Menéndez JA, Mehmi I, Atlas E, Colomer R, Lupu R. Novel signalling molecules implicated in tumor-associated fatty acid synthase-dependent breast cancer cell proliferation and survival: Role of exogenous dietary fatty acids, p53-p21/WAF1/CIP1, ERK1/2 MAPK, p27/KIP1, BRCA1, and NF- $\kappa$ B. *Int J Oncol* 2004; 24:591-608.
97. Menéndez JA, Lupu R, Colomer R. Targeting fatty acid synthase: potential for therapeutic intervention in her-2/neu-overexpressing breast cancer. *Drug News Perspect* 2005; 18:375-85.
98. Uchiyama N, Yamamoto A, Kameda K, Yamaguchi H, Ito M. The activity of fatty acid synthase of epidermal keratinocytes is regulated in the lower stratum spinosum and the stratum basale by local inflammation rather than by circulating hormones. *J Dermatol Sci* 2000; 24:134-41.
99. Takigawa H, Nakagawa H, Kuzukawa M, Mori H, Imokawa G. Deficient production of hexadecenoic acid in the skin is associated in part with the vulnerability of atopic dermatitis patients to colonization by *Staphylococcus aureus*. *Dermatology* 2005; 211:240-8.
100. Hwang D. Essential fatty acids and the immune response. *FASEB J* 1989; 3:2052-61.
101. Hwang D, Rhee SH. Receptor-mediated signalling pathways: potential targets of modulation by dietary fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:545-56.
102. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids* 2003; 38:343-52.
103. Weatherill AR, Lee JY, Zhao L, Lemay DG, Youn HS, Hwang DH. Saturated and polyunsaturated fatty acids reciprocally modulate dendritic cell functions mediated through TLR4. *J Immunol* 2005; 174:5390-7.
104. Verhasselt V, Berghe WV, Vanderheyde N, Willems, Haegeman G, Goldman M. N-Acetyl-L-cysteine inhibits primary T cell responses at the dendritic cell level: association with NF $\kappa$ B inhibition. *J Immunol* 1999; 162:2569-74.
105. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 415:389-95.
106. Zasloff M. Antimicrobial peptides in health and disease. *N Engl J Med* 2002; 347:1190-200.
107. Miller SJ, Aly R, Shinefeld HR, Elias PM. In vitro and in vivo antimicrobial activity of human stratum corneum lipids. *Arch Dermatol* 1988; 124:209-15.
108. Wille JJ, Kydonieus A. Palmitoleic acid isomer (C<sub>16:1</sub> $\Delta$ 6) in human skin sebum is effective against gram-positive bacteria. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003; 16:176-87.
109. Georgel P, Crozat K, Lauth X, Makrantonaki E, Seltman H, Sovath S, et al. A Toll-like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with Gram-positive bacteria. *Infect Immun* 2005; 73:4512-21.
110. Chew BP, Park JS. Carotenoid action on the immune response. *J Nutr* 2004; 134:257S-261S.
111. Kelley DS, Branch LB, Love JE, Taylor PC, Rivera YM, Iacona JM. Dietary  $\alpha$ -linolenic acid and immunocompetence in humans. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:40-6.
112. Brosche T, Platt D. Effect of borage oil consumption on fatty acid metabolism, transepidermal water loss and skin parameters in elderly people. *Arch Gerontol Geriatr* 2000; 30:139-50.

113. Poumes-Ballihaut C, Langelier B, Houlier F, Alessandri JM, Durand G, Latge C, Guesnet P. Comparative bioavailability of dietary alpha-linolenic and docohexaenoic acids in the growing rat. *Lipids* 2001; 36:793-800.
114. Pappas A, Anthonavage M, Gordon JS. Metabolic fate and selective utilization of major fatty acids in human sebaceous gland. *J Invest Dermatol* 2002; 118:164-71.
115. Oikawa D, Nakanishi T, Nakamura YN, Yamamoto T, Yamaguchi A, Shiba N, et al. Modification of skin composition by conjugated linoleic acid alone or with combination of other fatty acids in mice. *Br J Nutr* 2005; 94:275-81.
116. Farquhar JW, Ahrens EH Jr. Effects of dietary facts on human erythrocyte fatty acid patterns. *J Clin Invest* 1963; 42:675-85.
117. Moore DJ, Snyder RG, Rerek ME, Mendelshon R. Kinetics of membrane raft formation: fatty acid domains in stratum corneum lipid models. *J Phys Chem B Condens Matter Mater Surf Interfaces Biophys* 2006; 110:2378-86.
118. de Jager MW, Gooris GS, Dolbnya IP, Ponc M, Bouwstra JA. Modelling the stratum corneum lipid organization with synthetic lipid mixtures: the importance of synthetic ceramide composition. *Biochem Biophys Acta* 2004; 1664:132-40.
119. Choi MJ, Maibach HI. Role of ceramides in barrier function of healthy and diseased skin. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6:215-23.
120. Black H. Potential involvement of free radical reactions in ultraviolet light-mediated cutaneous damage. *Photochem Photobiol* 1987; 46:213-21.
121. Creidi P, Vienne MP, Ochonisky S, Lauze C, Turlier V, Lagarde JM, Dupuy P. Prolometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:960-5.
122. Lasch J, Schonfelder U, Walke M, Zellmer S, Beckert D. Oxidative damage of human skin lipids. Dependence of lipid peroxidation on sterol concentration. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1349:171-81.
123. Darr D, Fridovich I. Free radicals in cutaneous biology. *J Invest Dermatol* 1994; 102:671-5.
124. Taylor CR, Stern RS, Leyden JJ, Gilchrest BA. Photoaging, photodamage and photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:1-15.
125. Villarrubia VG, González S, Cuevas J. Alteraciones inmunológicas provocadas por la radiación ultravioleta. Su relación patogénica con el fotoenvejecimiento y la aparición de cáncer de piel. *Piel* 1996; 11:462-70.
126. Villarrubia VG, Tarazona R, Solana R, González S. Virus del papiloma humano y radiación ultravioleta: unas amistades peligrosas para la piel (II). Inmunopatogenia del cáncer cutáneo no melanoma. El papel iniciador y promotor de la radiación ultravioleta. Infiltrado inflamatorio y escape tumoral. *Piel* 2001; 16:494-505.
127. Fuchs J, Hufleit ME, Rothfuss LM, Wilson DS, Carcamo G, Packer I. Acute effects of near ultraviolet and visible light on the cutaneous antioxidant defense system. *Photochem Photobiol* 1989; 50:739-44.

128. Fuchs J, Hufleit ME, Rothfuss LM, Wilson DS, Carcamo G, Packer I. Dermatologic antioxidant therapy may be warranted to prevent ultraviolet induced skin damage. *Adv Exp Med Biol* 1990; 264:533-6.
129. Punnomen K, Autio P, Kiistala U, Ahotupa M. In vivo effects of solar-simulated ultraviolet irradiation on antioxidant enzyme and lipid peroxidation in human pidermis. *Br J Dermatol* 1991; 125:18-20.
130. Shindo Y, Witt E, Packer L. Antioxidant defense mechanism in murine epidermis and dermis and their responses to ultraviolet light. *J Invest Dermatol* 1993; 100:260-5.
131. Caspers PJ, Lucassen GW, Carter EA, Bruining HA, Puppels GJ. In vivo confocal Raman microspectroscopy of the skin: non-invasive determination of molecular concentration profiles. *J Invest Dermatol* 2001; 116:434-42.
132. Hayashi N, Togawa K, Yanagisawa M, Hosogi J, Mimura D, Yamamoto Y. Effect of sunlight exposure and aging on skin surface lipids and urate. *Exp Dermatol* 2003; 12 (Suppl 2): S13-S7.
133. Haze S, Gozu Y, Nakamura S, Cono Y, Sawano K, Ohta H, Yamazaki K. 2-nonenal newl found in human body odor tends to increase with aging. *J Invest Dermatol* 2001; 116:520-4.
134. Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco A, Zouboulis CC, Picardo M. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: A possible role in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2006; 126:2430-7.
135. Katsuta Y, Iida T, Inomata S, Denda M. Unsaturated fatty acids induce calcium influx into keratinocytes and cause abnormal differentiation of epidermis. *J Invest Dermatol* 2005; 124:1008-13.
136. van der Leun JC, Piacentini RD, de Gruijl FR. Climate change and human skin cancer. *Photochem Photobiol Sci* 2008; 7:730-3.
137. Food and Drug Administration. FDA acts to provide better information to consumers on trans fats. 2005. (Accesible desde 17 de Marzo 2006, en <http://www.fda.gov/oc/initiatives/transfat/>).
138. Leth T, Bysted A, Erendah-Mikkelsen A. The effect of the regulation of trans fatty acid content in Danish food. First Int Symp on Trans Fatty Acids and Health, Rungstedgaard, Denmark, September 11-13, 2005, abstract.
139. Health Canada. Government response to the interim recommendations of the Trans Fat Task Force, 2005. (Accesible desde 17 Marzo de 2006 en: [http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/gras-trans-fats/government\\_response\\_response\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/gras-trans-fats/government_response_response_e.html)).
140. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willet WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354:1601-13.
141. Mozaffarian D. Trans fatty acids- Effects on systemic inflammation and endothelial function. *Atheroscler Suppl* 2006; 7:29-32.
142. Riserus U. Trans fatty acids and insulin resistance. *Atheroscler Suppl* 2006; 7:37-9.
143. Poirier H, Shapiro JS, Kim RJ, Lazar MA. Nutritional supplementation with trans-10, cis-12- Conjugated Linoleic Acid induces inflammation of white adipose tissue. *Diabetes* 2006; 55:1634-41.
144. Lee KW, Lee HJ. The roles of polyphenols in cancer chemoprevention. *Biofactors* 2006; 26:105-21.
145. Lee KW, Lee HJ. Biphasic effects of dietary antioxidants on oxidative stress-mediated carcinogenesis. *Mech Ageing Dev* 2006; 127:424-31.

146. Halliwell B, Rafter J, Jenner A. Health promotion by flavonoids, tocopherols, tocotrienols, and other phenols: direct or indirect effects? Antioxidant or not? *Am J Clin Nutr* 2005; 81 (Suppl): 268S-76S.
147. Abudu N, Miller JJ, Levinson SS. Fibrinogen is a co-antioxidant that supplements the vitamin E analog trolox in a model system. *Free Radic Res* 2006; 40:321-31.
148. Tafazoli S, Wright JS, O'Brien PJ. Prooxidant and antioxidant activity of vitamin E analogues and troglitazone. *Chem Res Toxicol* 2005; 18:1567-74.
149. Azmi AS, Bhat SH, Hanif S, Hadi SM. Plant polyphenols mobilize endogenous copper in human peripheral lymphocytes leading to oxidative DNA breakage: a putative mechanism for anticancer properties. *FEBS Lett* 2006; 580:533-8.
150. Choi EJ. The prooxidant, rather than antioxidant, acts of daizein in vivo and in vitro: Daidzein suppresses glutathione metabolism. *Eur J Pharmacol* 2006; 542:162-9.
151. Magee PJ, Raschke M, Steiner C, Duffin JG, Pool-Zobel BL, Jokela T, et al. Equol: a comparison of the effects of the racemic compound with that of the purified S-enantiomer on the growth, invasion, and DNA integrity of breast and prostate cells in vitro. *Nutr Cancer* 2006; 54:232-42.
152. Widyarini S, Domanski D, Painter N, Reeve VE. Estrogen receptor signalling protects against immune suppression by UV radiation exposure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:12837-42.
153. James AM, Smith RA, Murphy MP. Antioxidant and prooxidant properties of Coenzyme Q. *Arch Biochem Biophys* 2004; 423:47-56.
154. Versari D, Daghini E, Rodríguez-Porcel M, Sattler K, Galili O, et al. Chronic antioxidant supplementation impairs coronary endothelial function and myocardial perfusion in normal pigs. *Hypertension* 2006; 47:475-81.
155. Lee DH, Folsom AR, Harnack L, Halliwell B, Jacobs DR Jr. Does supplemental vitamin C increase disease risk in women with diabetes? *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1194-200.
156. Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Lunec J. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature* 1998; 392:559.
157. Calviello G, Piccioni E, Boninsegna A, Tedesco B, Maggiano N, Serini S, et al. DNA damage and apoptosis induction by the pesticide Mancozeb in rat cells: involvement of the oxidative mechanism. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 211:87-96.
158. Ichihashi M, Ahmed NU, Budiyo A, Wu A, Bito T, Ueda M, Osawa T. Preventive effect of antioxidant on ultraviolet-induced skin cancer in mice. *J Dermatol Sci* 2000; 23 (suppl 1): S45-S50.