



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Centro de Estudios de Postgrado

*“EL ACEITE DE OLIVA VIRGEN EXTRA (AOVE) C
UNA ALTERNATIVA PARA EL TRATAMIENTO
PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD”*

Master
Universitario en
Olivar y
Aceite de
Oliva



Alumno: Andrea Michelle Izazaga Villa

Tutora: María Isabel Prieto Gómez

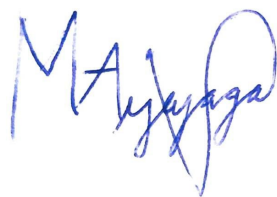
Dpto.: Ciencias de la Salud

**Fecha 28 de junio
de 2023**

M^a Isabel Prieto Gómez Como **Directora** de la D^a. Andrea Michelle Izazaga Villa, en el Máster Universitario en Olivar y Aceite de Oliva, durante el curso 2022 - 2023.

INFORMA: Que el presente trabajo fin de máster, *“EL ACEITE DE OLIVA VIRGEN EXTRA (AOVE) COMO UNA ALTERNATIVA PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD”* ha sido realizado por D^a. Andrea Michelle Izazaga Villa, para la obtención del Título de Máster Universitario en Olivar y Aceite de Oliva por la Universidad de Jaén, bajo la dirección de la D^{ña}. M^a Isabel Prieto Gómez.

Jaén, a 28 de junio de 2023.



Fdo.:Andrea Michelle Izazaga Villa

AGRADECIMIENTOS

A mis familiares, principalmente a mis padres y hermana, que a pesar de que en estos momentos se encuentren al otro lado del mundo, su apoyo ha sido y será incondicional en cada uno de mis proyectos de vida, principalmente en el ámbito profesional.

A mi abuelita, por siempre tenerme presente en sus oraciones y consentirme.

A mi tutora, por su paciencia y dedicación en la revisión de mis avances.

A mis antiguas y nuevas amistades de México y de España, que han hecho de esta etapa más llevadera y feliz (“Oliveros Internacionales”).

El agradecimiento especial, es para mí misma. Solo uno sabe lo que tuvo que pasar para llegar hasta este momento. Cada una de las transiciones, incertidumbres y miedos vencidos.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	8
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN.....	10
JUSTIFICACIÓN	12
OBJETIVOS	12
PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO DEL TFM	12
SECUENCIA DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER.....	13
CAPÍTULO I: UN ANÁLISIS MÁS PROFUNDO Y BIOQUÍMICO DE LA OBESIDAD	14
CAPÍTULO II: EL COLESTEROL Y SU CLASIFICACIÓN.....	26
CAPÍTULO III: ÁCIDOS GRASOS.....	31
CAPÍTULO IV: ¿QUÉ ES EL ACEITE DE OLIVA? ¿Y POR QUÉ LO HACE TAN ESPECIAL?”	36
CAPÍTULO V: RELACIÓN DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS, LA DIETA Y EL ACEITE DE OLIVA.	42
CAPÍTULO VI: LA DIETA MEDITERRÁNEA FRENTE A OTROS PLANES ALIMENTICIOS.....	52
CAPÍTULO VII: ENSAYOS CIENTÍFICOS EN HUMANOS	59
CONCLUSIÓN	63
BIBLIOGRAFÍA.....	64

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Sistema de Estadificación de la Obesidad de Edmonton	15
Tabla 2. Características de los Adipocitos Blanco, Marrón, Beige, Azul y Rosa	17
Tabla 3. Moléculas seleccionadas involucradas en el oscurecimiento del Tejido Adiposo Blanco y la activación del Tejido Adiposo Marrón que podrían ejercer efectos terapéuticos potenciales sobre la obesidad.....	44
Tabla 4. OOPC sobre obesidad y morbilidades asociadas, y microbiota intestinal...	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representación celular del Tejido Adiposo Marrón, Beige y Blanco.....	20
Figura 2. Esquema sobre los precursores y diferenciación de los Adipocitos Wat y Bat	21
Figura 3. Efectos de la exposición al frío y a la actividad física en el pardeamiento del Wat	24
Figura 4. Esquema general de los efectos metabólicos de la obesidad	25
Figura 5. Estructura química del Colesterol	26
Figura 6. Estructura química comparativa de la Testosterona y el Estrógeno	27
Figura 7. Esquema de las Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL) y de Baja Densidad (LDL). Principales componentes proteicos y lipídicos.	28
Figura 8. Formación de la placa de Ateroma.	29
Figura 9. Metabolismo de los Ácidos Grasos Esenciales: regulación por factores nutricionales y metabólicos.....	33
Figura 10. Efectos metabólicos de la ingesta no balanceada de Ácidos Grasos Omega-6 y Omega-3.....	35
Figura 11. Estructura química del Hidroxitirosol, uno de los principales compuestos fenólicos del Aceite de Oliva.....	38
Figura 12. Estructura de la Oleuropeína, principal compuesto bioactivo presente en las hojas del árbol del olivo.....	39
Figura 13. Esquema de la forma de actuar de los antioxidantes.	40
Figura 14. Aceitunas y dos formas de representar una molécula de Fenol.	41
Figura 15. Metabolismo digestivo	43
Figura 16. Resumen de los componentes de la dieta que inducen el pardeamiento del Wat.....	47
Figura 17. Co-metabolito TMAO	48
Figura 18. Bacterias asociadas con marcadores metabólicos saludables.....	49
Figura 19. Efectos del OOPC en la microbiota intestinal y las implicaciones para el metabolismo de los lípidos	52

Figura 20. Distribución porcentual en peso de cada dieta: 2100 calorías por día.....58

RESUMEN

El olivar es un cultivo originario y genuino de la región ecogeográfica del mediterráneo y sus producciones (el aceite de oliva y las aceitunas de mesa), son los componentes básicos de la dieta tradicional de sus habitantes: la conocida y saludable “dieta mediterránea”. No obstante, la importancia que ha ido adquiriendo el aceite de oliva y las connotaciones que lo ligan a la salud ha provocado que este cultivo se extienda a

otros países. Ya son 64 países distribuidos por los 5 continentes donde se cultiva el olivar y 180 en los que se consume y esas cifras van en aumento año a año. (Mozas Moral et al., 2007, 16 - 17).

La salud es un importante argumento para la adquisición de productos y en este caso es especial. El COI (Comité Oleícola Internacional) en su web dedica un apartado específico sobre la repercusión positiva en la salud del consumo habitual del aceite de oliva. Así, diferentes investigaciones las cuales se mencionan y resaltan de manera profunda durante el desarrollo de este Trabajo Fin de Máster; atribuyen al aceite de oliva virgen y virgen extra propiedades para prevenir enfermedades como lo son las cardiovasculares; la hipertensión, protección contra algunos tumores malignos; pero siendo el principal objeto de estudio la obesidad. La incorporación de aceite de oliva a una dieta no solo es buena alternativa en el tratamiento de la enfermedad, sino que, también puede ayudar a prevenir o retrasar el inicio de ella. Esta recopilación de investigaciones, tiene como objetivo proporcionar una mejor comprensión y análisis de los componentes del aceite de oliva que generan un impacto sobre la prevención y control de la obesidad, siendo la patología más ligada al desencadenamiento de los demás síndromes metabólicos que el ser humano moderno padece con más frecuencia.

Palabras clave:

Dieta mediterránea, aceite de oliva, obesidad, COI, salud.

ABSTRACT

The olive grove is a native and genuine crop of the Mediterranean ecogeographic region and its productions (olive oil and table olives) are the basic components of the traditional diet of its inhabitants: the well-known and healthy “Mediterranean diet”. However, the importance that olive oil has been acquiring and the connotations that link it to health have caused this crop to spread to other countries. There are already 64 countries distributed throughout the 5 continents where the olive grove is cultivated and 180 in which it is consumed and these figures are increasing year by year. (Mozas Moral et al., 2007, 16 - 17).

Health is an important argument for the acquisition of products and in this case it is special. The COI (International Olive Oil Committee) on its website dedicates a specific section on the positive impact on health of regular consumption of olive oil. Thus, different investigations which are mentioned and highlighted in a profound way during the development of this Master’s Thesis; they attribute virgin and extra virgin olive oil properties to prevent diseases such as cardiovascular diseases; hypertension, protection against some malignant tumors, but obesity being the main object of study. The addition of olive oil to a diet is not only a good alternative in the treatment of the disease, but it can also help prevent or delay the onset of it. This collection of research aims to provide a better understanding and analysis of the components of olive oil that have an impact on the prevention and control of obesity, being the pathology more linked to the triggering of other metabolic syndromes than modern humans suffer more often.

Keywords:

Mediterranean diet, olive oil, obesity, COI, health.

INTRODUCCIÓN

La dieta juega un papel clave en el mantenimiento y funcionamiento óptimo de las células inmunes. El patrón dietético mediterráneo no solo se ejemplifica como una elección prudente de estilo de vida, sino también como un mecanismo científicamente aceptado que ayuda a preservar la salud humana y proteger contra las principales enfermedades crónicas.

Se hace mucha mención al término “dieta mediterránea”, por lo que es fundamental decir que las dietas mediterráneas consisten en una dieta alta en el consumo de frutas, verduras, ensaladas, pan, cereales integrales, papas, legumbres como frijoles, nueces y semillas. Presentando como característica central común el uso del aceite de oliva como principal fuente de grasa. Teniendo como origen en la década de 1960 en los países productores de olivos alrededor del Mar Mediterráneo, especialmente Grecia y el sur de Italia. (The Secrets of the Mediterranean Diet. Does [Only] Olive Oil Matter?, 2019).

La grasa dietética se divide en tres categorías: saturada, poliinsaturada y monoinsaturada. Los esfuerzos para reducir el consumo de grasa en los últimos 40 años condujeron a una mayor ingesta de carbohidratos refinados en lugar de grasa y un aumento general de la ingesta calórica, lo que aumentó los niveles de triglicéridos y el riesgo de diabetes tipo 2 contribuyendo al aumento de peso, de los niveles de colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) y en consecuencia disminuyeron los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (LDH). (Diets for Health: Goals and Guidelines, 2018).

La dieta mediterránea es posiblemente la dieta mejor estudiada y más basada en la evidencia para prevenir no solo las Enfermedades Cardiovasculares sino también otras enfermedades crónicas, ya que se ha convertido en el estándar para una alimentación saludable y una plantilla dietética de particular valor. No obstante, es de interés realizar una comparación más adelante sobre las siguientes dietas: occidental,

dietas bajas en grasa, vegetariana y vegana frente a la mediterránea. (The Mediterranean Diet, Its Components, and Cardiovascular Disease, n.d.).

Volviendo a la patología principal de interés; la obesidad surge de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético, lo que lleva a una acumulación excesiva de grasa e inflamación que se correlaciona con una regulación disfuncional en órganos o tejidos metabólicos y el llamado síndrome metabólico. Esta enfermedad representa una epidemia mundial y un factor de riesgo importante para la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y, más recientemente, los resultados de COVID-19. Si la tendencia mundial continúa, la prevalencia mundial de obesidad y sobrepeso en 2025 será de alrededor del 21% en mujeres y del 18% en hombres, causando una grave carga para la salud pública, con graves consecuencias económicas y sociales. (Caro-Cala et al.).

La obesidad es el resultado de relaciones complejas entre influencias genéticas, socioeconómicas y culturales. Los patrones de consumo, el desarrollo urbano y los hábitos de estilo de vida influyen en la prevalencia de la obesidad. (Apovian, n.d.).

Los componentes dietéticos ejercen efectos protectores contra la obesidad y los trastornos metabólicos y cardiovasculares relacionados al interferir con las vías moleculares que conducen a estas patologías. Las biomoléculas dietéticas son actualmente estrategias prometedoras para ayudar en el manejo de la obesidad y el síndrome metabólico.

La experiencia muestra que hay menos obesidad entre los pueblos del Mediterráneo, que consumen la mayor cantidad de aceite de oliva, incide en que incluso la Food and Drug Administration estadounidense (FDA) hace casi una década, autorizó un reclamo de salud calificado en las etiquetas de la Asociación Norteamericana de Aceite de Oliva. El sello de aprobación en la forma de la declaración de salud calificada y, una mayor conciencia de los beneficios para la salud, pueden explicar la mayor ingesta de aceite de oliva por parte de los estadounidenses en los últimos años. Además, recientemente, la FDA ha permitido que en todas las etiquetas de las botellas de aceite

de oliva aparezca una nueva declaración de salud calificada. Por tanto, esto significa que los aceites de oliva mejoran la nutrición y, su uso habitual, es beneficioso para la salud. Siendo cada vez más reconocida y valorada la calidad de los aceites. (Mozas Moral et al., 2007, 19).

JUSTIFICACIÓN

Con la finalidad de darle una mayor visibilidad a los beneficios del aceite de oliva, principalmente el aceite de oliva virgen extra frente al tratamiento y prevención de la obesidad, se ha realizado una investigación de manera bibliográfica de veinticinco artículos procedentes de PubMed y de tres libros en físico (en el planteamiento metodológico se describe más a fondo).

OBJETIVOS

- Difundir los beneficios enfocados hacia la salud, mediante la ingesta del aceite de oliva virgen extra y aceite de oliva virgen, frente a enfermedades que azotan a la humanidad moderna, es decir, la obesidad.
- Conocer a un nivel más profundo, científico y bioquímico, los factores que desencadenan la obesidad así como aquellos que la suprimen o disminuyen.
- Promover el consumo del aceite de oliva, principalmente en mi país de origen (México), mediante la generación de conciencia.

PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO DEL TFM

Material y Métodos:

Para la elaboración de este trabajo, se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática sobre la definición, factores relacionados y cambios metabólicos en la obesidad, así como los componentes y beneficios sobre la salud del consumo del aceite de oliva virgen extra, con la finalidad de encontrar una relación positiva como tratamiento y prevención del desarrollo de dicha patología, y mediante la descripción de ensayos

científicos previamente elaborados tanto en modelos de animales (ratones/ratas), y en humanos.

Empleando como bases de datos electrónicas: PubMed (desarrollada por el National Center for Biotechnology Information y la National Library of Medicine de los EEUU), debido a la facilidad de acceso, gracias al convenio que existe con la Universidad de Jaén. Siendo el principal referente en el área de las Ciencias de la Salud de artículos publicados en revistas científicas de carácter internacional. También se contó con el apoyo de otras fuentes bibliográficas en formato libro como el “Handbook of Olive Oil Analysis and Properties (Second Edition ed.). Springer” y “Las TICs y el sector oleícola del Instituto de Estudios Giennenses”.

El filtro de búsqueda se estableció de la siguiente manera: 1) artículos en inglés o en español, 2) con una antigüedad de publicación no mayor de 10 años, 3) textos completos y 4) mediante el criterio de las palabras clave entre comillas (“obesidad”, “aceite de oliva”, “dieta mediterránea”, “estudios en humanos”, “hidroxitirosol”, “oleuropeína” y “tejido adiposo”). Seleccionando aquellos artículos que proporcionaban una información más concisa, completa, digerible para su comprensión y posterior redacción de acuerdo al tema principal de cada uno de los capítulos presentes en este trabajo.

SECUENCIA DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER

El Trabajo Fin de Máster (*“El Aceite de Oliva Virgen Extra (AOVE) como una alternativa para el tratamiento y prevención de la obesidad”*); está constituido por siete capítulos, los cuales se van desarrollando de manera secuencial de acuerdo a las definiciones principales: obesidad, colesterol, clases de lipoproteínas, ácidos grasos, aceite de oliva y su clasificación con el propósito de comprender la relación que existe entre el metabolismo de los lípidos, la dieta y el aceite de oliva. Finalizando con una comparación entre la dieta mediterránea frente a otros planes alimenticios y con la mención de algunos ensayos científicos realizados en humanos. Una vez aclarado lo

anterior, se dará inicio al desarrollo del primer capítulo titulado **“Un análisis más profundo y bioquímico de la obesidad.”**

CAPÍTULO I: UN ANÁLISIS MÁS PROFUNDO Y BIOQUÍMICO DE LA OBESIDAD

La obesidad afecta a millones de individuos en todo el mundo. Es considerada como una verdadera «pandemia», con múltiple comorbilidad asociada, que pone a prueba a todos los sistemas de salud y reduce las expectativas de vida, particularmente en caso de obesidad mórbida. El riesgo de la obesidad radica en las complicaciones, que incluyen edad ósea aumentada que afecta la talla final adulta, menarca precoz, alteraciones emocionales (depresión, baja autoestima), hiperlipidemia, hipertensión arterial, esteatosis hepática, -problemas ortopédicos, aumento del gasto cardiaco, diabetes mellitus tipo 2, alteraciones en la función pulmonar como la apnea del sueño, asma, disfunción eréctil, etcétera. ([Efectos Sobre El Perfil Metabólico, El Índice De Masa Corporal, La Composición Corporal Y La Comorbilidad En Adolescentes Con Obesidad Mórbida, Que Han Fallado Al Manejo Conservador Para Bajar De Peso, Operados De Manga Gástrica Laparoscópica ..., n.d.).

El exceso de peso también puede provenir de los músculos, huesos, grasa o agua en el cuerpo. La obesidad se refiere específicamente a tener una cantidad excesiva de grasa corporal. (Diets for Health: Goals and Guidelines, 2018).

El índice de masa corporal (IMC), que es el peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados, se utiliza para identificar la obesidad. Para los adultos, un IMC de 25,0 a $29,9 \frac{kg}{m^2}$ se define como sobrepeso y un IMC de $30 \frac{kg}{m^2}$ o superior se define como obesidad. El IMC no se utiliza en niños y adolescentes de 2 a 18 años; en su lugar, se recomienda utilizar una escala percentil basada en el sexo y la edad del niño; tres o más de cinco criterios establecen el diagnóstico de síndrome metabólico en éstos: obesidad abdominal > 90 percentil para su edad y sexo, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) < 45 mg/dl, hipertensión >130/85 mmHg,

glucemia ≥ 100 mg/dl, triglicéridos ≥ 150 mg/dl. ([Efectos Sobre El Perfil Metabólico, El Índice De Masa Corporal, La Composición Corporal Y La Comorbilidad En Adolescentes Con Obesidad Mórbida, Que Han Fallado Al Manejo Conservador Para Bajar De Peso, Operados De Manga Gástrica Laparoscópica ..., n.d.).

Por cada aumento de 5 unidades en el IMC por encima de $25 \frac{kg}{m^2}$, la mortalidad general aumenta en un 29%, la mortalidad vascular en un 41% y la mortalidad relacionada con la diabetes. (Apovian, n.d.).

Las medidas de adiposidad central, como el aumento de la circunferencia de la cintura, predicen el riesgo cardiometabólico, que no puede determinarse directamente por un IMC elevado. Por lo que debe de emplearse el Sistema de Estadificación de la Obesidad de Edmonton (EOSS por sus siglas en inglés); en él se clasifica el exceso de adiposidad en una escala ordinal de 5 puntos (dicho sistema se explica más adelante en **Tabla 1. Sistema de Estadificación de la obesidad de Edmonton**), e incorpora las comorbilidades relacionadas con la obesidad y el estado funcional de la persona; como síntomas físicos, la psicopatología, las limitaciones funcionales y el deterioro del bienestar. Resulta muy importante tener una herramienta que permita conceptualizar mejor la carga sobre la salud, que representa el exceso de peso en cada individuo y que al mismo tiempo ayude a priorizar los componentes de su atención. (Using the Edmonton Obesity Staging System in the Real World: A Feasibility Study Based on Cross-Sectional Data, 2021).

TABLA 1. SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE LA OBESIDAD DE EDMONTON

Etapa	Descripción	Manejo
-------	-------------	--------

0	Sin asociación de factores de riesgo (p. ej. tensión arterial, lípidos, glucosa normales); síntomas, psicopatología, limitación funcional o del bienestar.	Identificar factores que contribuyen al exceso de peso. Orientación nutricional y de actividad física para prevenir mayor incremento de peso.
1	Presencia de factores de riesgo, subclínicos (p. Ej. tensión arterial límite, intolerancia a la glucosa, síntomas leves (disnea de medianos esfuerzos), psicopatología leve y limitación funcional o del bienestar leves.	Identificar contribuyentes para factores de riesgo. Intervención más intensa en el estilo de vida, dieta y ejercicio para prevenir mayor incremento de peso. Monitoreo de factores de riesgo y estado de salud.
2	Presencia de enfermedades crónicas relacionadas con la obesidad (p. Ej. Hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, apnea del sueño, osteoartritis, enfermedad por reflujo, trastorno de ansiedad), y limitación moderada de las actividades diarias o del bienestar.	Iniciar tratamiento integral para la obesidad que incluya todas las opciones de tratamiento conductual, farmacológico y quirúrgico. Monitoreo y tratamiento de comorbilidades.
3	Daño a órgano blanco establecido como infarto al miocardio, complicaciones de la diabetes, psicopatología significativa, limitación funcional o compromiso funcional o del bienestar severos.	Tratamiento más intensivo para la obesidad que incluya todas las opciones de tratamiento conductual, farmacológico y quirúrgico. Manejo agresivo de las comorbilidades.
4	Discapacidades severas (potencialmente terminales) derivadas de enfermedades crónicas relacionadas con la obesidad, psicopatología incapacitante y limitación funcional o del bienestar severa.	Tratamiento agresivo de la obesidad que se considera viable. Medidas paliativas incluyendo manejo del dolor, terapia ocupacional y apoyo psicosocial.

Fuente: Tomado de (Using the Edmonton Obesity Staging System in the Real World: A Feasibility Study Based on Cross-Sectional Data, 2021).

El EOSS ha demostrado ser una herramienta valiosa para evaluar de mejor manera la forma de tratar a los pacientes con obesidad, sin limitar el tratamiento a la reducción de peso, sino a la mejoría de la salud y la función de las personas con esta condición. Esto implica una importante repercusión en el desarrollo de enfermedades crónicas y sus complicaciones.

En consecuencia, el exceso de tejido adiposo representa una de las principales causas de las enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Inicialmente al tejido adiposo se le consideró el almacén de lípidos y energía del organismo; difiriendo en su capacidad de gasto y almacenamiento de energía según su ubicación anatómica, densidad mitocondrial y potencial termogénico. Al ser uno de los órganos endocrinos más grandes del cuerpo, posteriormente se descubrió que presenta otras funciones, como la endocrina, controlando diferentes procesos metabólicos e inmunitarios como es el caso de la glucosa, los lípidos y la sensibilidad a la insulina; en otras palabras, el tejido adiposo está involucrado en una gran cantidad de procesos fisiológicos; he aquí la importancia de su estudio. (Liu, 2022).

El tejido adiposo se encuentra distribuido en distintas regiones del organismo, por lo que puede ser subcutáneo (región cervical, craneal, facial, supraclavicular, glúteo y abdominal), retroorbital (detrás de la órbita de ojo), paravertebral (que se sitúa al lado de la columna vertebral) , epicárdico (capa epitelial unicelular que recubre el miocardio), omental (repliegue peritoneal formado por cuatro capas de tejido adiposo, cuya función es limitar la diseminación de proceso infecciosos e inflamatorios, teniendo como origen en la curvatura mayor del estómago), retroperitoneal (tejido que reviste la pared abdominal y recubre la mayoría de los órganos del abdomen), visceral y mesentérica (pliegue de membranas que une el intestino con la pared abdominal y lo mantiene en su lugar). (Apovian, n.d.).

Se ha observado que la localización del tejido adiposo determina la presencia de notables diferencias en las características y las funciones de los distintos tipos de adipocitos. Por lo tanto, por sus características funcionales y estructurales, se reconocen varios tipos de tejido adiposo según su color: tejido blanco (WAT, white adipose tissue), tejido marrón o pardo (BAT, brown adipose tissue); posteriormente se identificó el tejido adiposo beige y recientemente se han descrito dos tipos diferentes de adipocitos, que por sus características histológicas reciben el nombre de adipocito rosa y adipocito azul, siendo el penúltimo partícipe en la lactogénesis (identificado en

la glándula mamaria de animales) y el último interviene en la homeostasis de retinoides. (The Colors of Adipose Tissue and the Relationship With Irisin, n.d.).

A continuación, se presenta en la **Tabla 2. Características de los adipocitos blanco, marrón, beige, azul y rosa**, las características (localización, morfología, función, generación de mitocondrias, vascularización/capilares, UCP-1, receptores adrenérgicos, relación con obesidad y resistencia a la insulina y activadores); de los tipos de adipocitos mencionados anteriormente:

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ADIPOCITOS BLANCO, MARRÓN, BEIGE, AZUL Y ROSA

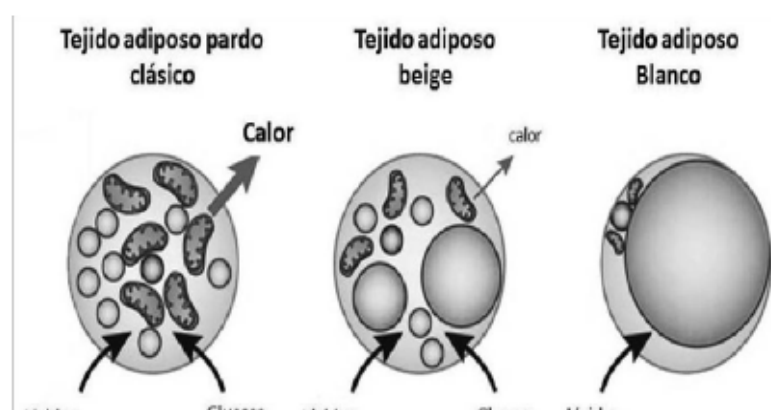
	Blanco	Marrón	Beige	Azul	Rosa
Localización	Inguinal o ingle, mesentérica (retroperitoneal, omental)	Interescapular, perirrenal y paravertebral	Tejido adiposo blanco	Hepática, espacio de Disse, subyacente a células endoteliales	Glándula mamaria
Morfología	Uniloculares, con grandes gotas de lípidos.	Multiloculares, con pequeñas gotas de lípidos	Vacuolas lipídicas múltiples	Multilocular, conteniendo vitamina A	Multilocular
Función	Almacenamiento de energía en forma de triglicéridos	Producción de calor	Termogénesis adaptativa	Homeostasis de la matriz extracelular	Secreción láctea
Generación de mitocondrias	+	+++	Post Estimulación ++	*	*
Vascularización/ capilares	Bajo	Abundante	La estimulación por frío aumenta la angiogénesis	*	*
UCP-1	Casi	+++	Post	*	*

	indetectable		Estimulación (abundante)		
Receptores adrenérgicos	b3 ++ ,a2 +	b3 +++	b3/ a2	*	*
Relación con obesidad y resistencia a la insulina	Efecto positivo	Negativa	Negativa	Efecto negativo en la homeostasis de lípidos y resistencia a la insulina	*
Activadores	Dieta alta en grasas	Hormonas tiroideas,tiazol idinedionas, FGF21, BMP7, BMP8B, péptido natriurético	Irisina, FGF21,pépti do natriurético, catecolamina s, (agonistas b), tiazolidinedio nas	Lesión de células parenquimat osas, estrés oxidativo	*

Fuente: Tomado de (Los Colores Del Tejido Adiposo Y La Relación Con La Irisina, n.d.). BMP: proteína morfogenética de hueso; FGF21: factor fibroblástico 21; UCP-1:proteína de desacoplamiento 1.

No obstante, los dos tipos principales de tejido adiposo son: WAT (tejido blanco) y BAT (tejido pardo o marrón). Siendo el WAT el principal responsable del almacenamiento de energía en forma de triglicéridos, mientras que la función conocida de BAT se especializa en mantener la temperatura corporal a través de la producción de calor. Por lo que se hará un mayor énfasis en sus características en este documento.

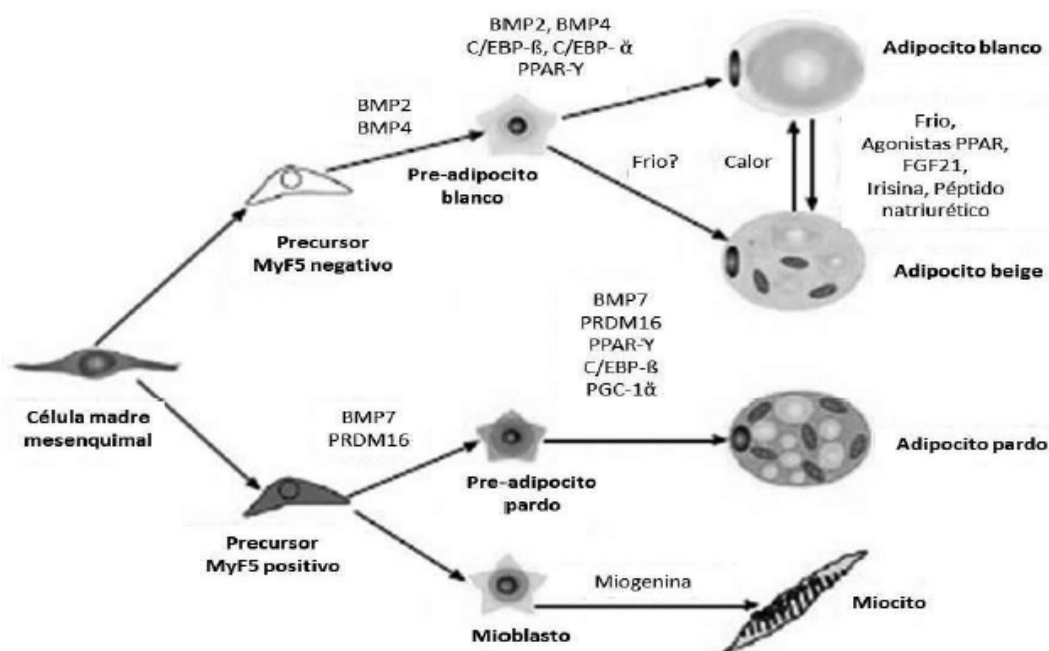
FIGURA 1. REPRESENTACIÓN CELULAR DEL TEJIDO ADIPOSO MARRÓN, BEIGE Y BLANCO



Fuente: Tomada de (Guadalupe & Vega, n.d.).

WAT es el depósito predominante de tejido adiposo en adultos humanos, representando del 10 al 20% del peso corporal en sujetos sanos. Está compuesto por adipocitos blancos, que es un órgano endocrino complejo que presenta un núcleo grande y gotitas lipídicas uniloculares ubicadas en la periferia. En humanos, los adipocitos blancos se derivan de células madre mesenquimales (MESC), precursores comunes de condrocitos (célula del tejido cartilaginoso que procede del condroblasto), osteoblastos (células grandes de 20 a 30 micras de forma poliédrica que proceden de la médula ósea) y adipocitos. Las MESC inicialmente se diferencian en preadipócitos, células que son morfológicamente distintas de los precursores de MESC pero comprometidas con los linajes WAT o BAT. Secuencialmente, una cascada de señales de eventos se produce el desarrollo de estas células en adipocitos maduros de forma terminal. El proceso de diferenciación terminal del adipocito y los mecanismos de regulación molecular que mantienen el adipocito en este estado diferenciado están muy bien caracterizados, y varios factores de transcripción conocidos, incluido el factor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ) y las proteínas de unión a potenciadores CCAAT C/EBP β , regula predominantemente esta diferenciación. (Liu, 2022).

FIGURA 2. ESQUEMA SOBRE LOS PRECURSORES Y DIFERENCIACIÓN DE LOS ADIPOCITOS WAT Y BAT



Fuente: Tomada de (Guadalupe & Vega, n.d.).

Al ser la principal función del WAT de almacenar energía en forma de triglicéridos (TAG), como anteriormente se mencionó, los triglicéridos pueden movilizarse mediante lipólisis a partir de las reservas de grasa para satisfacer demandas energéticas como el ayuno y el ejercicio físico. El proceso de lipólisis está estrictamente regulado por mecanismos reguladores complicados que involucran hormonas lipolíticas como las catecolaminas (sustancias químicas elaboradas por las células nerviosas y usadas para enviar señales a otras células), que activan la proteína quinasa A (PKA) dependiente del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y dan como resultado la fosforilación de la lipasa sensible a hormonas (HSL) y perilipina (Plin1). WAT también tiene importantes funciones endocrinas, siendo capaz de secretar adipocinas (serie de moléculas de señalización celular) y citocinas (pequeñas proteínas que son cruciales para controlar el crecimiento y la actividad de otras células del sistema inmunitario y las células sanguíneas) como adiponectina, interleucina-6 (IL-6), leptina (primera adipocina descubierta en la historia) y factor de necrosis

tumoral alfa (TNF α), que están involucradas en la regulación de diversas funciones metabólicas. Sin embargo, WAT puede fallar en la regulación de la homeostasis energética cuando es disfuncional durante la ingesta excesiva de energía sostenida. Volviendo a la problemática inicial: la acumulación excesiva de grasa como el principal factor de riesgo para el desarrollo de una variedad de trastornos metabólicos que incluyen aterosclerosis, hipertensión, diabetes tipo 2 y cáncer, por lo que las adipocinas son objetivos potenciales para estas enfermedades crónicas. (Liu, 2022).

Por tales motivos, el tejido adiposo visceral se ha convertido en particular, el más relevante. Mientras que el tejido adiposo epicárdico por ser metabólicamente activo y por su relación con la aterosclerosis coronaria. Se ha propuesto que la grasa epicárdica es un reservorio energético para el miocardio, y por su actividad metabólica influye también en la producción de numerosas adipocinas, incluyendo citocinas proinflamatorias y proaterogénicas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, la interleucina 6, la visfatina (se expresa en el tejido graso visceral y sus circulantes se correlacionan con la obesidad), la leptina, la omentina (proteína formada por 313 aminoácidos que es específica de depósitos de grasa) y la angiotensina (conjunto de hormonas peptídicas que causa la vasoconstricción y un posterior aumento de la presión arterial). (The Colors of Adipose Tissue and the Relationship With Irisin, n.d.).

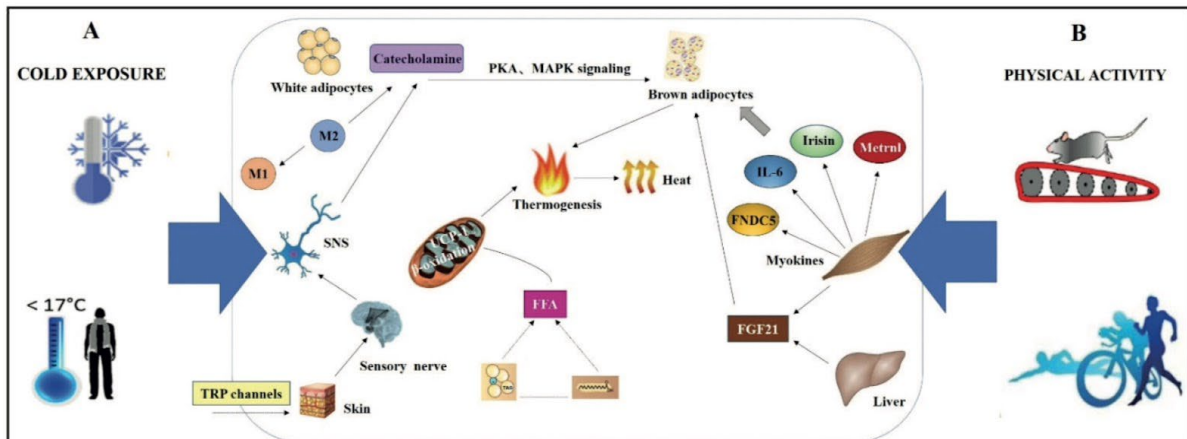
Por otro lado, el BAT es un órgano termogénico que contiene una alta densidad mitocondrial y gotitas de lípidos multiloculares, lo que permite a los mamíferos homeotérmicos defenderse del ambiente frío y mantener la temperatura corporal a través de una termogénesis sin escalofríos. BAT es metabólicamente activo en individuos con alto requerimiento de energía, como recién nacidos, animales pequeños con metabolismo de alta velocidad, personas expuestas al frío o animales en hibernación. Se ha estimado que el BAT se distribuye principalmente en la región interescapular y representa del 1 al 5 % del peso corporal. Estudios recientes han proporcionado pruebas convincentes de que las células BAT no solo son histológicamente diferentes de las células WAT, sino que también se derivan de diferentes células precursoras y muestran diferentes firmas moleculares. Se han

identificado varios genes que actúan como correguladores de la transcripción en el desarrollo de los adipocitos BAT, como el dominio PR que contiene 16 (PRDM16), el citocromo C (proteína pequeña que funciona como transportador electrónico mitocondrial entre los complejos respiratorios III y IV), la enzima yodotironina desyodasa tipo II (DIO2), el receptor adrenérgico β_3 (β_3 -AR), y el receptor y coactivador 1 α (PGC-1 α) de activación de la proliferación de peroxisomas (las encargadas de llevar a cabo reacciones oxidativas de degradación de ácidos grasos y aminoácidos). Hoy en día, está bien establecido que BAT está fuertemente gobernado por el sistema nervioso simpático (SNS), que influye en la actividad y el metabolismo de BAT a través de una variedad de estímulos, incluida la exposición al frío y el ejercicio. La exposición al frío es el medio mejor estudiado para activar BAT, ya que la termogénesis sin escalofríos está altamente asociada con BAT en mamíferos. Tras la estimulación, se liberará la unión de norepinefrina (neurotransmisor) a los receptores adrenérgicos β_3 para activar una cascada de eventos metabólicos en la membrana de los adipocitos marrones, lo que conducirá a un aumento en la oxidación β de ácidos grasos y, en última instancia, a la producción de calor. Mecanísticamente, la liberación de receptores adrenérgicos β_1 aumenta la proliferación de preadipocitos marrones, mientras que el RA- β_3 actúa principalmente para regular la diferenciación de adipocitos marrones maduros a través de vías de señalización dependientes de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), segundo mensajero involucrado en la actividad de transcripción de genes. Los déficits en cualquiera de ellos alteran las funciones de BAT. Aparte de las bien conocidas vías activadas por frío, el control de la termogénesis BAT se ha relacionado estrechamente con una serie de núcleos hipotalámicos para permitir la termogénesis inducida por la dieta, como la vía reguladora de la homeostasis energética en el **“Capítulo V: Relación del Metabolismo de los Lípidos, la Dieta y el Aceite de Oliva”** se aborda. En resumen, el enorme efecto sobre la utilización de energía hace que este tipo especial de tejido adiposo sea un objetivo atractivo para nuevos enfoques terapéuticos con el fin de abordar la obesidad y otros trastornos metabólicos. (The Colors of Adipose Tissue and the Relationship With Irisin, n.d.).

El fenotipo de pardeamiento WAT, que representa un concepto particularmente intrigante, involucra varios mecanismos en humanos y ejerce una influencia

significativa en la termogénesis, responsable del equilibrio energético de todo el cuerpo a través de la activación del sistema nervioso simpático y/o a través de la secreción de factor humoral; como se ejemplifica a continuación:

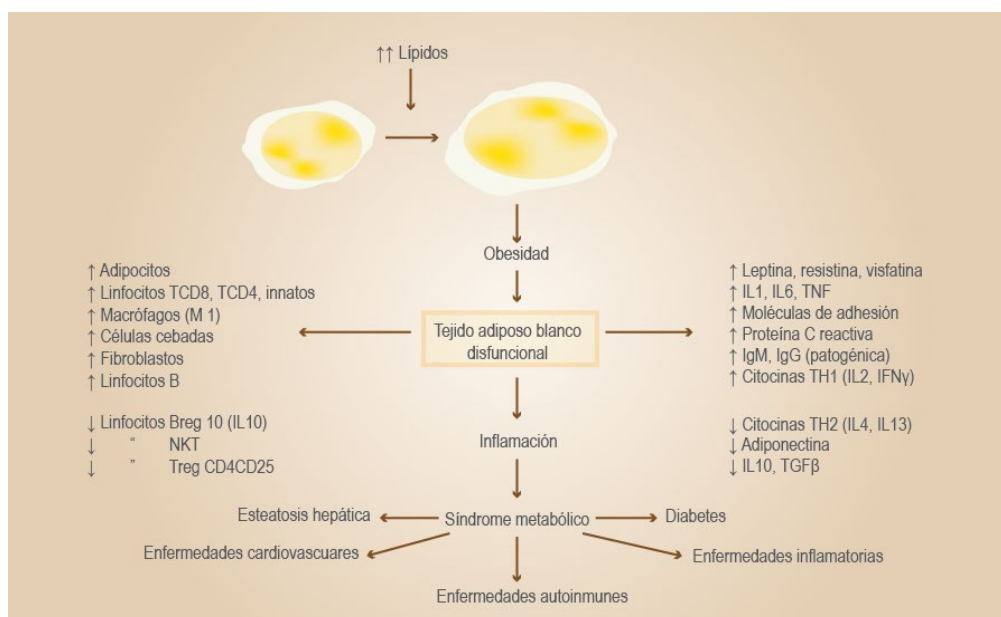
FIGURA 3. EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN AL FRÍO Y A LA ACTIVIDAD FÍSICA EN EL PARDEAMIENTO DEL WAT



Fuente: Tomada de (Liu, 2022).

La obesidad también es una inflamación crónica de bajo grado del tejido adiposo asociada con un aumento de los niveles circulantes y locales de citoquinas proinflamatorias, que pueden afectar negativamente el desarrollo del tejido adiposo pardo. Curiosamente, informes recientes han identificado la quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis expresada por adipocitos (ASK1 o MAP3K5) como un regulador del oscurecimiento WAT, lo que subraya la importancia potencial de este factor inflamatorio para combatir la obesidad y otros trastornos metabólicos asociados. (Los Colores Del Tejido Adiposo Y La Relación Con La Irisina, n.d.).

FIGURA 4. ESQUEMA GENERAL DE LOS EFECTOS METABÓLICOS DE LA OBESIDAD



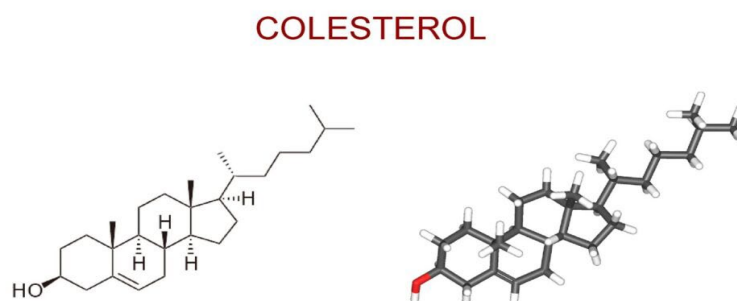
Fuente: Tomada de (Los Colores Del Tejido Adiposo Y La Relación Con La Irisina, n.d.).

Una vez identificada y definida la obesidad así como tejido adiposo y sus tipos; es necesario que se aborde en los siguientes dos capítulos a ciertos grupos de moléculas implicadas tanto en reacciones positivas como en efectos adversos: el colesterol y los ácidos grasos; en la patología de estudio de este trabajo.

CAPÍTULO II: EL COLESTEROL Y SU CLASIFICACIÓN

El colesterol, un estéril importante en los tejidos, tiene una función importante en el cuerpo humano. El colesterol es un componente estructural de las membranas celulares y juega un papel integral en la fluidez de la membrana. También importante en la síntesis de balsas lipídicas (micro dominios especializados de la membrana plasmática que interactúan con proteínas implicadas en el transporte vesicular), las cuales son necesarias para la clasificación de proteínas, la señalización celular y la apoptosis. El rasgo estructural característico del colesterol es un anillo de cuatro hidrocarburos fusionados denominado núcleo esteroide y una cola de hidrocarburos que consta de ocho, como se ilustra en la **Figura 5**. El anillo de colesterol es el precursor de las hormonas esteroideas, incluidos el estrógeno, la progesterona, la testosterona y la vitamina D. (Soliman, 2018).

FIGURA 5. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL COLESTEROL



Fuente: Tomada (Papel Del Colesterol En La Formación De Cálculos Biliares, 2023).

FIGURA 6. ESTRUCTURA QUÍMICA COMPARATIVA DE LA TESTOSTERONA Y EL ESTRÓGENO

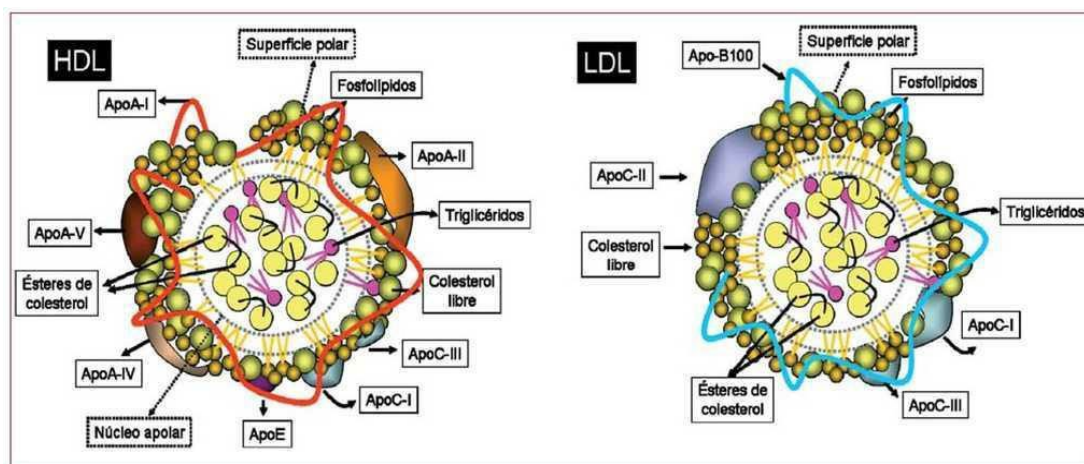


Fuente: Tomada de (11,115 Imágenes De Estrógeno - Imágenes, Fotos Y Vectores De Stock, n.d.).

Como molécula hidrofóbica, el colesterol se transporta en la sangre a través de macromoléculas esféricas en el plasma denominadas lipoproteínas que incluyen quilomicrones. (Soliman, 2018).

Tradicionalmente se han clasificado según su densidad en tres subgrupos principales: lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y las (VLDL). Los quilomicrones formados en el intestino y las VLDL formadas en el hígado son los principales transportadores de triacilglicerolos (TAGS) a los tejidos y se denominan lipoproteínas ricas en triacilglicerol (TRL). Son las menos densas de las lipoproteínas ya que contienen la relación lípido-proteína más baja (componentes proteicos respectivos: ApoB48 y ApoB100). (Aparicio & Harwood, 2013, 663).

FIGURA 7. ESQUEMA DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (HDL) Y DE BAJA DENSIDAD (LDL). PRINCIPALES COMPONENTES PROTEICOS Y LIPÍDICOS.

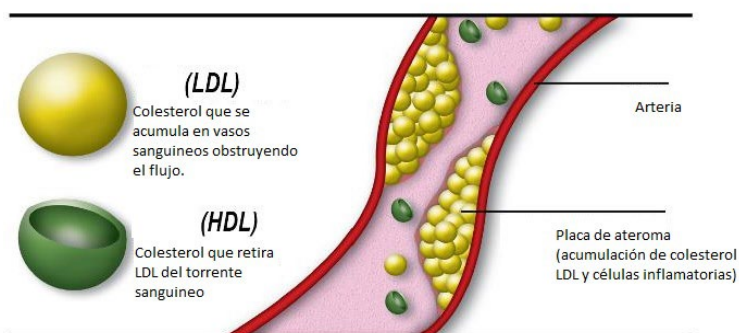


Fuente: Tomada de (Lipoproteínas, Plaquetas Y Aterotrombosis, n.d.).

En una definición más profunda, las lipoproteínas consisten en un núcleo lipídico neutro que contiene éster de colesterol o/y triacilglicerol rodeado de apoproteínas anfipáticas, fosfolípidos y colesterol no esterificado como tales, las partículas de LDL transportan el colesterol a los tejidos periféricos y, por lo tanto, si el colesterol LDL está elevado los lípidos pueden depositarse en la luz arterial, lo que lleva a la formación de placas y al engrosamiento o estrechamiento de los vasos sanguíneos, el sello distintivo de la aterosclerosis (**Figura 8**). Por otro lado, HDL es responsable del transporte inverso de colesterol desde los tejidos periféricos al hígado para la síntesis de esteroides o para la eliminación del anillo de colesterol a través de la bilis. Como se mencionó anteriormente, el colesterol en la sangre se deriva de dos fuentes, el colesterol dietético exógeno y el colesterol endógeno sintetizado de novo (se sintetiza en el hígado o en el tejido extrahepático), y existe un equilibrio y una retroalimentación negativa para mantener la homeostasis del colesterol. El colesterol endógeno es sintetizado por todas las células y tejidos, pero predominante en el hígado, el intestino y los órganos reproductores. El paso regulador clave y limitante de la velocidad en la síntesis endógena de colesterol está mediado por la 3-hidroxi-3-metil utaril CoA reductasa (HMG CoA reductasa), que reduce las moléculas de HMG CoA a mevalonato, en presencia de Nicotinamida Adenina Dinucleótido fosfato

(NADPH o NADP) como agente reductor. La expresión de la HMG CoA reductasa es inhibida por el colesterol y por las estatinas: atorvastatina, lovastatina y simvastatina; ayudan a disminuir la cantidad de colesterol y otras grasas en la sangre. Por lo tanto, para mantener el equilibrio del colesterol, si aumenta la absorción de colesterol en la dieta, disminuye la síntesis endógena. La autorregulación de la síntesis de colesterol abarca el control de la HMG-CoA reductasa mediante dos mecanismos: 1) circuito de retroalimentación a través del colesterol (que se denomina control masivo), así como 2) circuito de retroalimentado a través de los oxisteroles, que funciona para evitar la acumulación de intermediarios de esteroides y para afinar la regulación de colesterol. A nivel celular, la homeostasis el colesterol está orquestada por varias redes de factores transcripcionales reguladores, incluida la proteína de unión del elemento regulador de esteroides (SREBP), que regula la biosíntesis y absorción de colesterol, así como la familia del receptor X hepático (LXR) que regula la excreción de exceso de colesterol. Otro nivel de regulación lo aporta el receptor farnesoide (FXR), que regula el metabolismo de los ácidos biliares. (Soliman, 2018).

FIGURA 8. FORMACIÓN DE LA PLACA DE ATEROMA.



Fuente: Tomada de (Colesterol Bueno Y Colesterol Malo, n.d.).

La obesidad suele ir acompañada de niveles bajos de HDL-C y un aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, lo que a menudo se denomina dislipidemia aterogénica. La característica de esta dislipidemia es una disminución de la

eliminación de lipoproteínas ricas en triglicéridos, que es causada por una falta relativa de lipoproteína lipasa sensibles insulina. La lipoproteína lipasa hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones y las VLDL. Durante la obesidad, se ha demostrado que la respuesta de la actividad de la lipoproteína lipasa a la estimulación de la glucosa se reduce, lo que representa un factor potencial que contribuye a la disminución de HDL-C en la obesidad. (Obesity-Related Changes in High-Density Lipoprotein Metabolism and Function, 2020).

Se han llevado a cabo varios ensayos clínicos en humanos para evaluar los efectos de los aceites de oliva ricos en fenoles. Entre ellos se encuentran el Estudio del Aceite de Oliva Virgen (VOLOS), el Estudio del Aceite de Oliva Español (SOLOS), el Estudio EUROLIVE y el estudio PREDIMED; dándole un enfoque principal a este último en el **“CAPÍTULO VII: Ensayos Científicos en Humanos”**. Una correlación positiva entre la ingesta de aceites ricos en fenoles y la mejora en los niveles de marcadores de lípidos circulantes, lo que implica una disminución de LDL-C oxidado, TAG y TC y un aumento de HDL-C. (Olive Oil Consumption and Its Repercussions on Lipid Metabolism, 2020).

CAPÍTULO III: ÁCIDOS GRASOS

Los ácidos grasos (AG) son un conjunto amplio de moléculas con distintas características, es decir, existen los de cadena corta, cadena larga, insaturados,

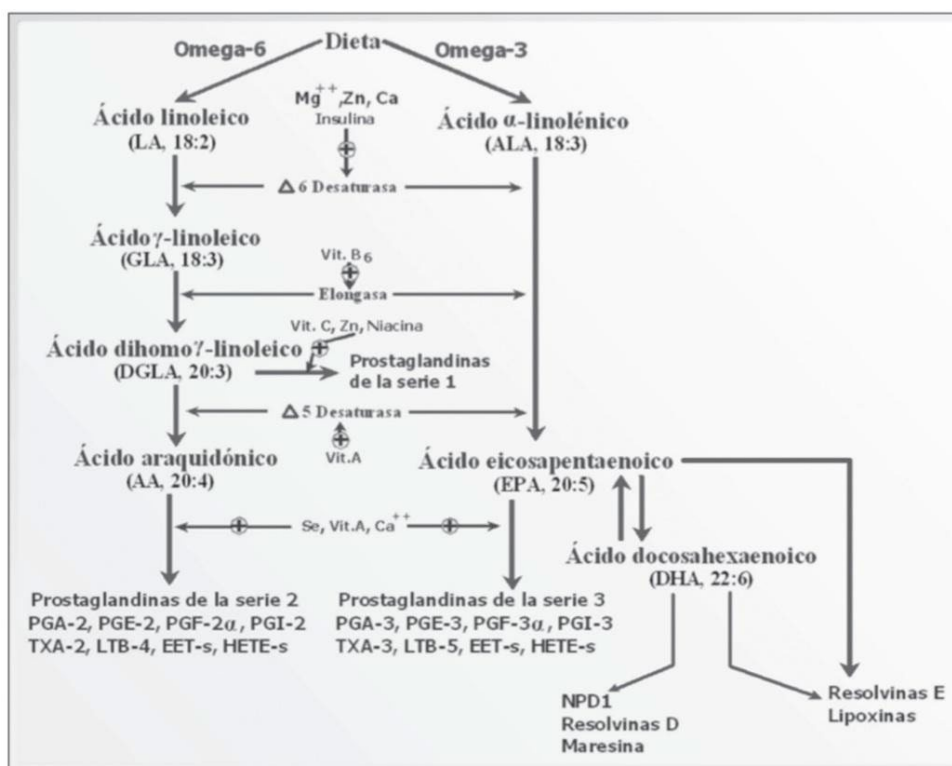
saturados y una mezcla de lo anterior; por lo que es necesario hablar de ellos. Además, de la relación que existe con la composición del aceite de oliva (ácidos grasos insaturados); para esta categoría, la nomenclatura omega da cuenta del lugar, contando desde el grupo metilo (CH_3), donde aparece el primer doble enlace. Esto permite clasificar a los ácidos grasos como *omega-9*, *omega-6* y *omega-3*. ([THE FATTY ACIDS AND RELATIONSHIP WITH HEALTH], 2015).

Todos los ácidos grasos mencionados tienen efectos sobre el organismo: desde generar energía o modular una acción bioquímica como fisiológica del individuo. Entre otros componentes de la dieta, las cantidades relativas del conjunto de ácidos grasos modulan finalmente si la dieta consumida es saludable o perjudicial para la salud. Es interesante mencionar que además de aportar energía, también confieren mayor o menor fluidez, pueden actuar como segundos mensajeros y como resultados de su transformación metabólica, pueden generar distintos mediadores que conforman una serie de metabólicos que se pueden considerar bioactivos. Así los fosfolípidos de las membranas de distintos tejidos están constantemente en remodelación lo que permite a las membranas celulares contener ácidos grasos poliinsaturados (AGPI). Al igual que las relaciones de elongación y desaturación y aciltransferasas que se encargan de esterilizar los AGEs (ácidos grasos esenciales), las fosfolipasas son enzimas que se encargan de hidrolizarlos para generar distintos metabolitos con acciones específicas, aunque estas enzimas, pueden discriminar entre las longitudes de cadena y dobles enlaces, pero no si son estructuras omega-3 u omega-6. ([THE FATTY ACIDS AND RELATIONSHIP WITH HEALTH], 2015).

Aunque muchos AG se pueden sintetizar en el cuerpo humano, algunos no como el linoléico y α -linolénico; por lo que deben de consumirse en la dieta. (Aparicio & Harwood, 2013, 662). En consecuencia en la dieta se obtienen todos los ácidos grasos, desde saturados, insaturados, *trans*, de cadena corta, mediana, larga y muy larga. Aunque sin duda, los ácidos grasos poliinsaturados, y en especial los ácidos grasos omega-6 y omega-3, se consideran en la actualidad como los de mayor relevancia dado que además de aportar energía, se pueden biotransformar, generando componentes bioactivos con variadas acciones fisiológicas. Desde este

punto de vista se considera que el ácido linoleico (18:2 omega-6, LA) y el ácido α -linolénico (18:3 omega-3, ALA) son AGEs. Por ello, la deficiencia de AGEs es muy rara en los seres humanos. La metabolización de LA produce al ácido graso γ -linoleico (GLA), al ácido di homo- γ -linolénico (DGLA), el ácido araquidónico (AA). Mientras que la metabolización de ALA produce el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Adicionalmente, a partir de AA, EPA y DHA se producen compuestos como prostaglandinas (PGs), tromboxanos (TXs), y leucotrienos (LT), lipoxinas (LXS), resolvinas (RVs), maresinas (Mar), neuroprotectinas (NPD) por citar algunos, como se observa en la **Figura 9**. Además, la dieta perse, puede ocasionar estados inflamatorios, por ejemplo, lipoproteínas cargadas de colesterol oxidados depositándose en el subendotelio vascular condición que permite la llegada de macrófagos los que se convierten en foam cells que lleva a la formación de una lesión aterosclerótica. También, los ácidos grasos libres que se observan en la obesidad y la diabetes tipo 2 conllevan procesos inflamatorios tanto a células inmunes como no inmunes. ([THE FATTY ACIDS AND RELATIONSHIP WITH HEALTH], 2015).

FIGURA 9. METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES: REGULACIÓN POR FACTORES NUTRICIONALES Y METABÓLICOS.



Fuente: Tomada de ([THE FATTY ACIDS AND RELATIONSHIP WITH HEALTH], 2015).

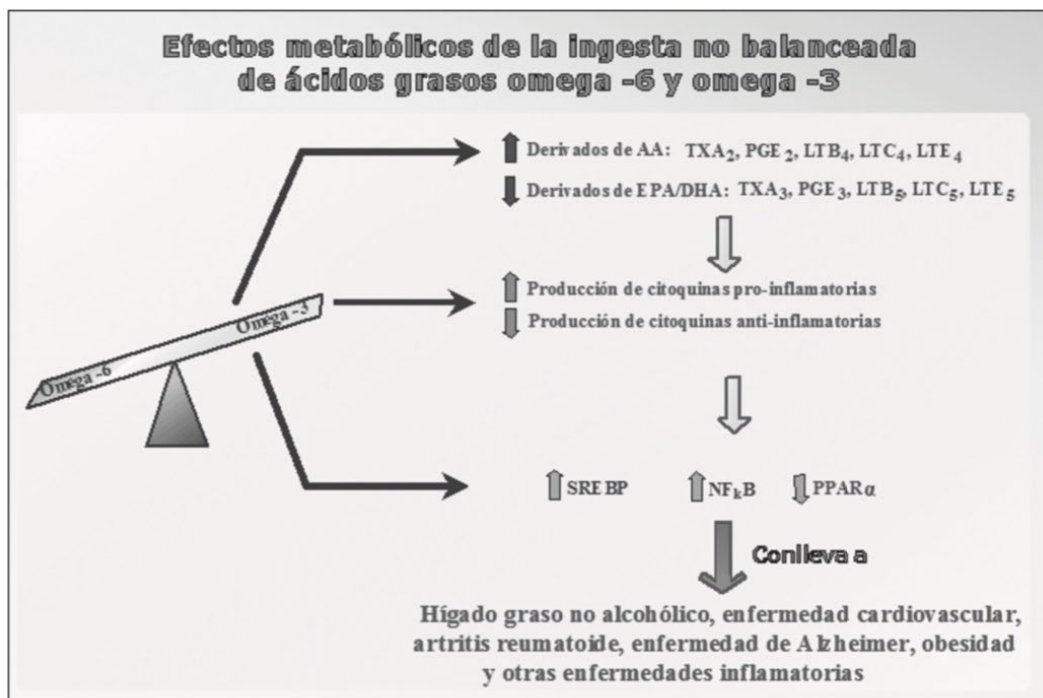
Por lo tanto, un suministro inadecuado o desequilibrado de AG puede afectar la función de las células y los tejidos y provocar problemas de salud y enfermedades. (Aparicio & Harwood, 2013, 663).

Cada enzima determina la transformación de ácidos grasos específicos en un compuesto bioactivo con una actividad particular. También es conocido que en el organismo los ácidos grasos esenciales y algunos de sus metabolitos pueden modular varias actividades enzimáticas como la enzima convertidora de angiotensina, la HMG, a la coenzima A reductasa. También ejerce efecto como aumentador de la generación de óxido nítrico (NO), antihipertensivos, y de moléculas anti-ateroscleróticas. Algunos AGEs pueden reaccionar con el NO y producir derivados nitroalquenos que mediante

la unión con proliferadores peroxisomales (PPARs) ejercen sus efectos reguladores. Estos productos metabólicos participan como inflamatorios, antiinflamatorios, como activadores de genes relacionados con el cáncer o aumentar la expresión de moléculas de adhesión. intracelular e intravascular, modular la actividad de proliferadores peroxisomales. Adicionalmente, AGEs y sus metabolitos de cadena larga impiden la agregación plaquetaria, disminuyen la presión arterial, tienen acción antiarrítmico, reducen el colesterol LDL (LDLc), mejoran o previenen las reacciones adversas de la homocisteína, activan la telomerasa, tiene propiedades citoprotectoras, la capacidad de proteger varios órganos, estimular la regeneración de tejidos, etc. ([THE FATTY ACIDS AND RELATIONSHIP WITH HEALTH], 2015).

La metabolización de los AGEs está alterado en varias enfermedades como la obesidad, la hipertensión, la diabetes mellitus, la enfermedad cardíaca coronaria, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la arterioesclerosis, el cáncer, entre otras como la enfermedad inflamatoria de las glándulas salivales así como estados crónicos de sobrealimentación o con un desbalance en la relación de ácidos grasos omega-6 7 omega-3 en la dieta, dando un círculo negativo como se ilustra a continuación en la **Figura 10**. ([THE FATTY ACIDS AND RELATIONSHIP WITH HEALTH], 2015).

FIGURA 10. EFECTOS METABÓLICOS DE LA INGESTA NO BALANCEADA DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-6 Y OMEGA-3



Fuente: Tomada de ([THE FATTY ACIDS AND RELATIONSHIP WITH HEALTH], 2015).

¿Entonces, cómo es que se relaciona el aceite de oliva con el metabolismo de los lípidos?, antes de poder responder a tal pregunta, es necesario, conocer la composición del aceite de oliva; dando paso al siguiente Capítulo titulado: **“¿QUÉ ES EL ACEITE DE OLIVA? ¿Y POR QUÉ LO HACE TAN ESPECIAL?”**

CAPÍTULO IV: ¿QUÉ ES EL ACEITE DE OLIVA? ¿Y POR QUÉ LO HACE TAN ESPECIAL?”

El aceite de oliva, obtenido de aceitunas (*Olea europaea* L, familia *Oleaceae* originario de Asia Menor y Siria) es la principal fuente de lípidos en los países

mediterráneos. (Health Effects of Phenolic Compounds Found in Extra-Virgin Olive Oil, By-Products, and Leaf of *Olea Europaea* L, 2019).

Proporciona una matriz lipídica excepcional altamente rica en moléculas bioactivas, como es el caso del ácido oleico, ha ganado relevancia clínica en la última década debido a su amplia gama de acciones biológicas, particularmente en términos de función vascular, obesidad y resistencia a la insulina. (“Caro-Cala et al.”).

Existe evidencia inequívoca de que principalmente el aceite de oliva virgen extra (AOVE) ejerce muchas acciones saludables. Sobre la base de dicha evidencia, el consejo de usar aceite de oliva virgen preferentemente para cocinar y aderezos es científicamente sólido. (Molecular Mechanisms Underlying the Effects of Olive Oil Triterpenic Acids in Obesity and Related Diseases, 2022).

La calidad del aceite de oliva depende de diferentes parámetros operativos (procedimientos utilizados durante el manejo de las aceitunas antes de su procesamiento) y consideraciones técnicas en el proceso de extracción; el cual además cambia a lo largo del período de almacenamiento hasta que se consume el aceite. “Según las normas del Consejo Oleícola Internacional, los aceites de oliva vírgenes (AOV) y AOVE son aceites obtenidos únicamente por medios mecánicos u otros medios físicos en condiciones, especialmente térmicas, que no provocan alteraciones en el aceite.” “Además, de que no pueden someterse a ningún otro tratamiento que no sea el lavado, la decantación, la centrifugación y la filtración.” “Los aceites de oliva se denominan vírgenes si su acidez libre, expresada en ácido oleico, no supera el 2% y presentan defectos organolépticos menores en comparación con los aceites de oliva vírgenes extra.” “Los aceites de oliva vírgenes se clasifican como vírgenes extra si su acidez libre no supera el 0,8% y están libres de defectos organolépticos.” Si en el momento de la elaboración la acidez supera el 3,3%, los aceites de oliva deben ser refinados o rectificadas, consiguiendo una reducción sustancial de la concentración de sus constituyentes minoritarios. (Health Effects of Phenolic Compounds Found in Extra-Virgin Olive Oil, By-Products, and Leaf of *Olea Europaea* L, 2019).

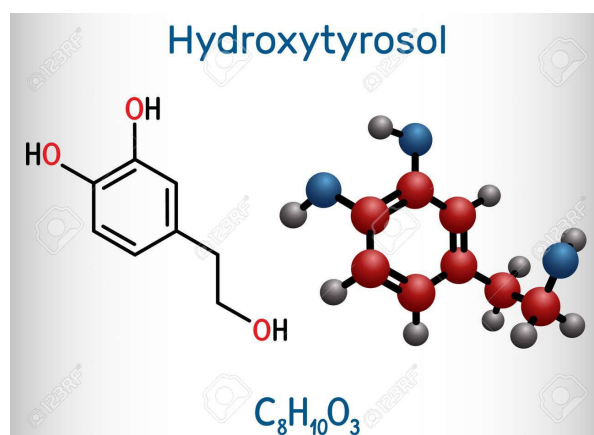
Las técnicas analíticas avanzadas, como la cromatografía líquida de alta resolución acoplada a una matriz de diodos o un detector de masas (HPLC-DAD, HPLC-MS), han jugado un papel importante en la identificación y cuantificación de los compuestos bioactivos que se encuentran en el AOVE, responsables de sus efectos benéficos. (Health Effects of Phenolic Compounds Found in Extra-Virgin Olive Oil, By-Products, and Leaf of *Olea Europaea* L, 2019).

Es necesario hacer hincapié que los componentes del aceite de oliva se verán comprometidos dependiendo de las condiciones de cultivo, así como la variedad o cultivo de la aceituna (por ejemplo, el porcentaje de ácido oleico, ácido linoleico y ácido palmítico en la aceituna Arbequina es del 64,73%, 12,80% y 14,34%, respectivamente, mientras que estos valores son del 77,04%, 4,90% y 10,63% para la variedad de aceituna Picual); el grado de maduración de la aceituna, las condiciones climáticas, el suelo, el riego, las técnicas utilizadas para la producción del aceite, (los procesos técnicos utilizados para la separación del aceite, es decir, la temperatura, el tiempo de batido, adición de agua, etc.), y duración y condiciones de almacenamiento; son factores clave para la calidad del AOVE, afectando tanto a sus características cualitativas como cuantitativas, que pueden influir en las propiedades sensoriales y saludables del aceite. (Olive Oil Consumption and Its Repercussions on Lipid Metabolism, 2020).

En términos generales, los aceites de oliva se componen de aproximadamente 98% a 99% de ácidos grasos, principalmente triacilglicerol (TAG; también conocido como triglicérido) ésteres de ácido oleico (55% a 83%), ácido palmítico (7,5% a 20%) o ácido linoleico (3,5% a 21%), junto con otros ácidos grasos como el ácido esteárico (0,5% a 5%). Recordar que la composición de ácidos grasos depende principalmente del cultivo de la aceituna. La estereoespecificidad de los TAG de la dieta influye en su digestión y absorción. En la mayoría de los aceites vegetales, los TAG contienen ácidos grasos insaturados en la posición n-2. Sin embargo, en el aceite de oliva, el 50% de los TAG están compuestos por moléculas de ácido oleico en las 3 posiciones, mientras que en otros es menor. Las formas comunes de esterificación incluyen las

siguientes: a) una molécula de ácido palmítico en la posición n-3 y dos moléculas de ácido oleico en las posiciones n-1 y n-2, b) una molécula de linoleico ácido en la posición n-2 flanqueado por dos moléculas de ácido oleico. El otro 1% a 2% de ácidos grasos en el aceite de oliva son las fracciones saponificables e insaponificables. El primero contiene muchos compuestos diferentes como esteroides, escualeno, moléculas volátiles, tocoferoles, carotenos, clorofilas y alcoholes alifáticos y triterpénicos en diferentes proporciones. La fracción soluble está compuesta principalmente por compuestos fenólicos, incluidos los ácidos fenólicos, alcoholes fenólicos (hidroxitirosol y tirosol, **Figura 11**); estructuras secoiridoides, es decir, grupo de monoterpenos que poseen propiedades beneficiosas para la salud, como la oleuropeína, hidroxitirosol ligado a la forma aldehídica del ácido elenólico [3,4-EDA] y flavonoides. (Olive Oil Consumption and Its Repercussions on Lipid Metabolism, 2020).

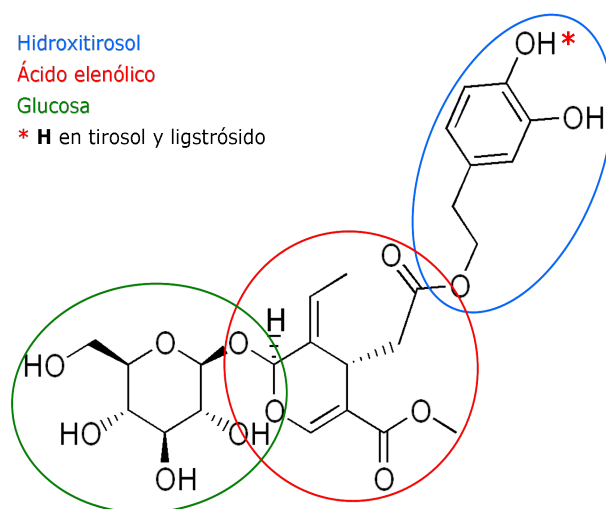
FIGURA 11. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL HIDROXITIROSOL, UNO DE LOS PRINCIPALES COMPUESTOS FENÓLICOS DEL ACEITE DE OLIVA.



Fuente: Tomada de (Molécula De Hidroxitirosol. Es El Catecol, Fitoquímico Fenólico Presente En El Aceite De Oliva Virgen Extra, Con Actividad Antioxidante, Antiinflamatoria. Fórmula Química Estructural, Modelo De Molécula. Ilustración Vectorial Ilustraciones Svg, Vectoriales, n.d.).

Dentro de todos los anteriores compuestos, la oleuropeína es el principal compuesto bioactivo presente en las hojas del árbol del olivo. Su valor radica en que la molécula consiste en tres subunidades estructurales: polifenol (hidroxitirosol), secoiridoide (ácido elenólico) y azúcar (glucosa) **Figura 12**. Siendo considerado el hidroxitirosol como uno de los antioxidantes más poderosos de la naturaleza, mientras que el ácido elenólico ha mostrado fuertes propiedades antivirales. Adjudicando a la oleuropeína efectos beneficiosos sobre la salud humana, gracias a sus propiedades antioxidantes que previenen la oxidación de las lipoproteínas, evitando la formación de placas de aterosclerosis (haciendo recapitulación del primer capítulo de este documento). Además de presentar propiedades antiinflamatorias, anticancerígenas y antimicrobiana. (Robert, 2015).

FIGURA 12. ESTRUCTURA DE LA OLEUROPEÍNA, PRINCIPAL COMPUESTO BIOACTIVO PRESENTE EN LAS HOJAS DEL ÁRBOL DEL OLIVO.

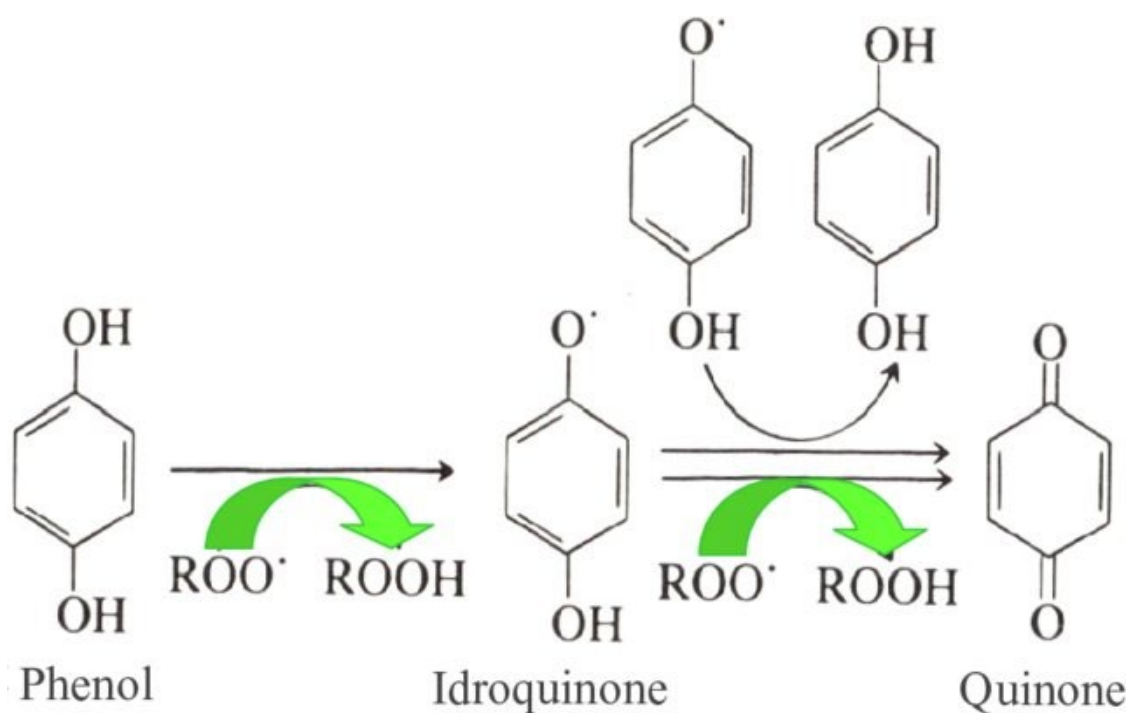


Fuente: Tomada de (Compuestos Fenólicos, n.d.).

Para realmente comprender la importancia de los componentes del aceite de oliva, es necesario aclarar el término de “antioxidante”, por lo que los antioxidantes son compuestos que se caracterizan por impedir o retrasar la oxidación de diversas sustancias, principalmente de ácidos grasos insaturados. Las reacciones de oxidación

que se producen en el organismo humano pueden provocar alteraciones fisiológicas, desencadenando diversas enfermedades, como se ha descrito previamente. A nivel celular, los antioxidantes facilitan el uso fisiológico del oxígeno por parte de las mitocondrias celulares, ayudando a reducir los efectos del estrés oxidativo. Los compuestos antioxidantes forman complejos que mitigan las reacciones productoras de radicales libres (moléculas inestables de alta energía con electrones desapareados en sus niveles externos, que reaccionan con otros compuestos) y por consiguiente desempeñan una función fundamental en la prevención de las enfermedades crónicas; como se observa en la **Figura 13**. (Robert, 2015).

FIGURA 13. ESQUEMA DE LA FORMA DE ACTUAR DE LOS ANTIOXIDANTES.



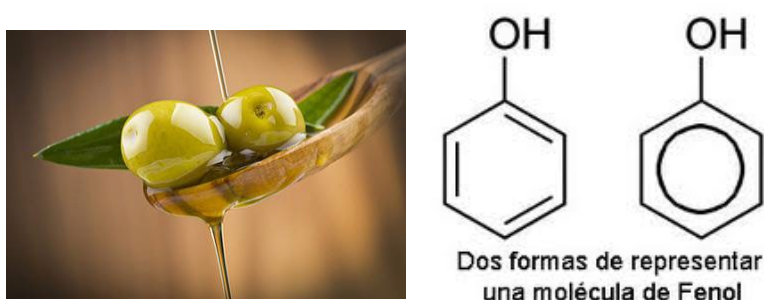
Fuente: Tomada de (Servili et al. 2014).

También hay que mencionar, que en alimentos el deterioro oxidativo de grasas y aceites es responsable de la aparición de olores y sabores rancios, con la consecuente pérdida de calidad nutricional e inocuidad alimentaria por formación de metabolitos secundarios potencialmente tóxicos. La adición de antioxidantes es necesaria para la preservación de las características sensoriales y nutricionales de los alimentos, he

aquí otra ventaja del aceite de oliva de poseer una mayor estabilidad (“vida útil”) frente a otros aceites y grasas. (Robert, 2015).

Dentro de los antioxidantes, se encuentra un grupo principal: los polifenoles; son efectivos donadores de hidrógeno. Su potencial antioxidante depende del número y de la posición de los grupos hidróxido y su conjugación, así como de la presencia de sustituyentes dadores de electrones en el anillo estructural. La capacidad de desplazamiento de los electrones en el grupo aromático (resonancia), define su efectividad. Ejemplo ilustrativo **Figura 14**. (Robert, 2015).

FIGURA 14. ACEITUNAS Y DOS FORMAS DE REPRESENTAR UNA MOLÉCULA DE FENOL.



Fuente: Tomada de (ACTIVIDAD LÚDICA FENOLES | Chemistry, n.d.).

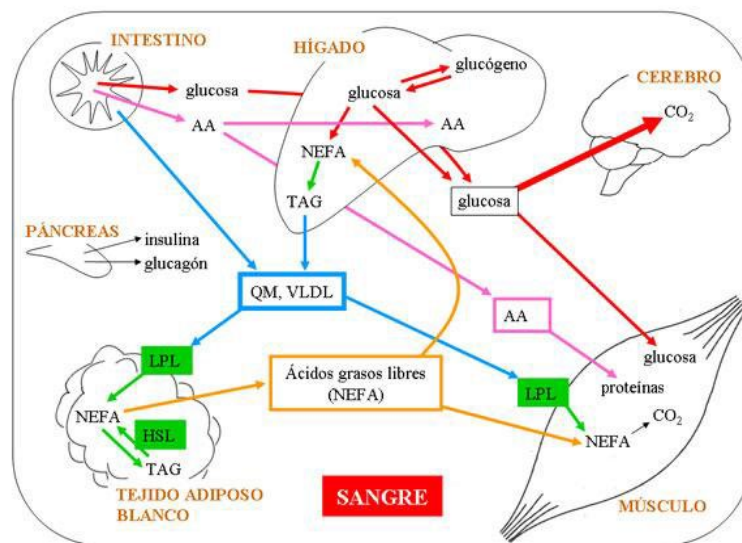
Teniendo en cuenta toda la información proporcionada en los anteriores capítulos, se dará paso a la relación que existe entre la dieta y el metabolismo de los lípidos para la posterior comprensión de las moléculas involucradas en dicho proceso y que pueden ser o convertirse en un objetivo novedoso para el tratamiento de la obesidad así como estudios respaldados sobre la dieta mediterránea (resaltando el papel del aceite de oliva) frente a otros planes alimenticios en los siguientes capítulos.

CAPÍTULO V: RELACIÓN DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS, LA DIETA Y EL ACEITE DE OLIVA.

La digestión se produce en tres fases: la gástrica, duodenal e ileal. Se ha sugerido que la lipasa lingual se secreta en la boca antes de la primera fase de la digestión, aunque su contribución es menor; el bolo alimenticio puede viajar al estómago y contribuir a la hidrólisis de grasa ahí. La fase gástrica implica la digestión mecánica y cierta emulsificación en el estómago. La lipasa pancreática, que hidroliza el TAG mediante la escisión de los enlaces entre los ácidos grasos y el esqueleto de glicerol, se introduce en el duodeno, junto con las sales biliares que solubilizan la grasa. La hidrólisis de TAG ocurre de manera secuencial, con la eliminación de FAS (Free fatty acids, ácidos grasos) de las posiciones 1 y 3, generando un 2-monoacilglicerol. La mayor parte de la absorción de grasa ocurre en el íleon. Los ácidos grasos de cadena corta y media (más de 12 carbonos) se absorben directamente en la circulación portal y el hígado los oxida rápidamente. Los ácidos grasos de cadena larga, por otro lado, se someten a un procesamiento más complejo dentro de los enterocitos en la pared intestinal. Originalmente se pensó que la absorción en el enterocito era un proceso pasivo, pero ahora se sabe que ocurre por difusión facilitada, asistida por una proteína unión a FA (FABP) dentro de la membrana celular. Una vez dentro del enterocito, los FA se reesterifican rápidamente en 2-monoacilgliceroles y posteriormente en TAGS. Dado que los TAGS no son solubles en agua, no se pueden transportar libremente en la sangre. En cambio, se empaquetan en las estructuras especializadas que previamente se describieron en el **CAPÍTULO II: El colesterol y su clasificación**: “las lipoproteínas”, cuya función es transportar lípidos exógenos (los sintetizados en el intestino a partir de la grasa de la dieta) y lípidos endógenos (los sintetizados en el hígado) a sitios periféricos de utilización y almacenamiento. Las lipoproteínas tienen un núcleo hidrofóbico de TAGS y ésteres de colesterol y una superficie hidrofílica que consta de fosfolípidos y colesterol libre, que interactúa con el entorno acuoso de la sangre y de la linfa. Las apolipoproteínas (proteínas específicas: quiénes mantienen la estructura, solubilidad y la manera de metabolizarlas), también determinan las actividades de una variedad de proteínas, incluidas las enzimas hidrolizantes (lipasas), los receptores y las proteínas de transferencia de lípidos, que están involucradas en todas las etapas del metabolismo de las lipoproteínas. Recordar que

los quilomicrones, son lipoproteínas particularmente grandes producidas en los enterocitos del intestino delgado, y las que son producidas por el hígado son las VLDL. Los quilomicrones abandonan el enterocito por exocitosis a través de la membrana basal que lleva a los quilomicrones a los vasos linfáticos y, posteriormente, al torrente sanguíneo a través del conducto torácico. El número y tamaño de los quilomicrones que ingresan al torrente sanguíneo aumenta después de una comida, y la naturaleza de los ácidos grasos en los quilomicrones refleja la de la comida. La lipemia postprandial, es decir, la aparición de grasa en la dieta en el torrente sanguíneo, tiende a alcanzar su punto máximo aproximadamente de 3 a 4 horas después de una comida y desaparece después de aproximadamente 6 horas, observar **Figura 15**. (Aparicio & Harwood, 2013, 662 - 663).

FIGURA 15. METABOLISMO DIGESTIVO



Fuente: Tomada de (Llobera, n.d.).

El TAG en los quilomicrones circulantes es hidrolizado por una enzima llamada lipoproteína lipasa (LPL), que está unida al revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos en los tejidos periféricos. La LPL libera FA del TAG dentro de los quilomicrones y luego los tejidos los absorben para su utilización o almacenamiento. El proceso de hidrólisis de los quilomicrones es rápido, y el 50% de los TAG de quilomicrones se eliminan dentro de los primeros 2 a 3 minutos de su ingreso al

torrente sanguíneo. Después de una serie de ciclos a través de los tejidos y la eventual eliminación de una gran fracción del TAG, una porción del colesterol y de los fosfolípidos y apolipoproteínas de la superficie, queda una partícula más pequeña, más rica en ésteres de colesterol denominada remanente de quilomicrones. La producción y el metabolismo de los quilomicrones se denomina vía exógena para el metabolismo de las lipoproteínas, lo que refleja el hecho de que la grasa originalmente tenía un origen dietético. (Aparicio & Harwood, 2013, 664 - 665).

Desde que se descubrió que el tejido adiposo pardo (TAP o BAT) existe en los adultos y que la activación del BAT contribuye al equilibrio energético negativo, se ha prestado más atención a la comprensión de los interruptores moleculares y sus diferentes mecanismos de regulación del consumo de energía. Estudios recientes han demostrado que una serie de estímulos, incluyendo la exposición al frío, la actividad física y la dieta, y moléculas clave de transcripción como PPAR γ , PRDM16, PGC-1 α y UCP1, dirigidos a inducir la activación del BAT, podrían causar un pardeamiento del tejido adiposo blanco (TAB o WAT), disipando energía y aumentando la producción de calor. Se han realizado un número cada vez mayor de estudios sobre estrategias de pardeamiento del TAB para la obesidad inducida por la dieta y/o genéticamente determinada, tanto en modelos de ratón como en modelos de líneas celulares humanas in vitro. Desafortunadamente, el potencial terapéutico de estas estrategias de pérdida de peso mediante la inducción de la activación del BAT y el pardeamiento del WAT no se ha confirmado en seres humanos. No obstante, es importante tener en cuenta tanto a los reguladores de la transcripción como a los mediadores que se consideran objetivos terapéuticos potenciales en el proceso de pardeamiento del TAB. Información que se resume en **Tabla 3**. (Liu, 2022).

TABLA 3. MOLÉCULAS SELECCIONADAS INVOLUCRADAS EN EL OSCURECIMIENTO DEL TEJIDO ADIPOSO BLANCO Y LA ACTIVACIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO MARRÓN QUE PODRÍAN EJERCER EFECTOS TERAPÉUTICOS POTENCIALES SOBRE LA OBESIDAD

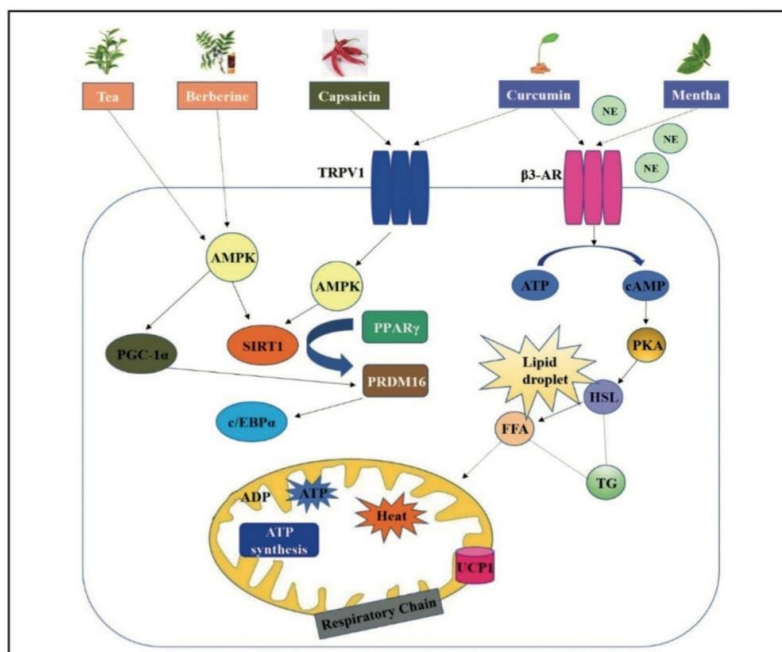
Agentes	Tipo	Modelo experimental	Papel
AMPK	Efecto negativo, CO-regulador	Ratones knockout para AMPK1 específicos de neuronas SF1	Reprimir el oscurecimiento WAT y la termogénesis BAT, reduciendo el consumo de ATP y promoviendo la producción de ATP
C / EBP α	Efecto positivo, TF (Factor de Transcripción)	Modelo de ratón	Estimular la diferenciación de los adipocitos marrones
SIRT1	Efecto positivo, CO-regulador	Modelo de ratón	Regulación de la termogénesis BAT y el proceso de pardeamiento WAT
Irisina	Efecto positivo miosina	Adipocitos blancos subcutáneos primarios	Aumento del consumo de oxígeno, inducción del ARNm de UCP1 y otros genes relacionados con la grasa parda
ASK1	Efecto negativo CO-regulador	Estudio clínico	Aumentar la masa corporal, inhibir el metabolismo de la glucosa y el gasto de energía reprimir la expresión del gen UPC 1
FGF21	Efecto positivo, hormona secretada	Estudio clínico	Reducir la masa grasa de todo el cuerpo y los genes de adipocitos marrones, mejorar el gasto de energía y regular al alza (aumento de la expresión de un gen)varios índices metabólicos
FNDK5	Efecto positivo, miosina	Ratones deficientes en	Mejora de la capacidad y función de BAT

	secretada	miostatina	
PPAR δ	Efecto positivo, núcleo TF	Adipocitos primarios, ratones deficientes en PPAR δ	Promover la adipogénesis beige, requerida para el reclutamiento de PRDM16, inhibiendo los genes de grasa blanca, aumentando la capacidad termogénica para generar ATP y características específicas del marrón que se reducen en una mayor tasa metabólica, regulando al alza la expresión del gen UPC 1
PRDM16	Efecto positivo, núcleo TF	Preadipocitos blancos cultivados.	Conduce a la regulación al alza de los genes mitocondriales, provoca la inducción de genes específicos de BAT, regula la expresión de la termogénesis de BAT, aumenta el gasto de energía y el consumo de O ₂
PGC-1 α	Efecto positivo, CO-regulador	Tejido adiposo blanco subcutáneo, ratones deficientes en PGC-1	Mejora del efecto termogénico en WAT subcutáneo, induciendo genes específicos de BAT en WAT
β 3-AR	Efecto positivo, regulador de CO	Adipocitos marrones cultivados	Regula la diferenciación de adipocitos marrones maduros, estimula la PKA y la lipólisis y, por lo tanto, mejora de forma aguda la expresión de UCP1
UCP1	Efecto positivo, CO-regulador	Ratones knockout para UCP1	Responsable de la termogénesis BAT y la homeostasis energética de todo el cuerpo, la resistencia al desarrollo de la obesidad y la incapacidad para mantener

			la temperatura corporal
--	--	--	-------------------------

Fuente: Tomada de (Liu, 2022).

FIGURA 16. RESUMEN DE LOS COMPONENTES DE LA DIETA QUE INDUCEN EL PARDEAMIENTO DEL WAT

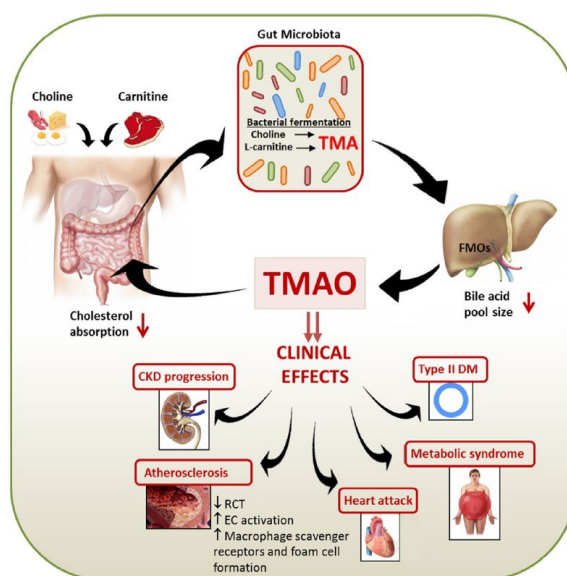


Fuente: Tomada de (Liu, 2022).

A estas alturas, se puede establecer la influencia y relación entre los componentes del aceite de oliva y la obesidad; la cuál se encuentra fundamentada en experimentos y ensayos clínicos que evaluaron los efectos específicos de los compuestos fenólicos del aceite de oliva (OOPC). Varios estudios demostraron que el consumo de OOPC aumenta el número de ciertas bacterias beneficiosas y la diversidad de bacterias intestinales que pueden ser terapéuticas para los trastornos inmunes a los lípidos y la obesidad, debido a que están involucradas en el metabolismo microbiano del colesterol y los metabolitos consecuentes por ellas mismas, un ejemplo es el co-metabolito microbiano-huésped trimetilamina-N-óxido (TMAO) (**Figura 17**) que afecta el metabolismo de los lípidos y la aterosclerosis. Específicamente, los OOPC modulan

los ácidos grasos de cadena corta producidos por la microbiota intestinal, que pueden desempeñar un papel referente al aumento o disminución del peso al promover la saciedad, es decir, contribuir en la pérdida de peso en la obesidad. (Modulation of the Gut Microbiota by Olive Oil Phenolic Compounds: Implications for Lipid Metabolism, Immune System, and Obesity, 2020).

FIGURA 17. Co-METABOLITO TMAO

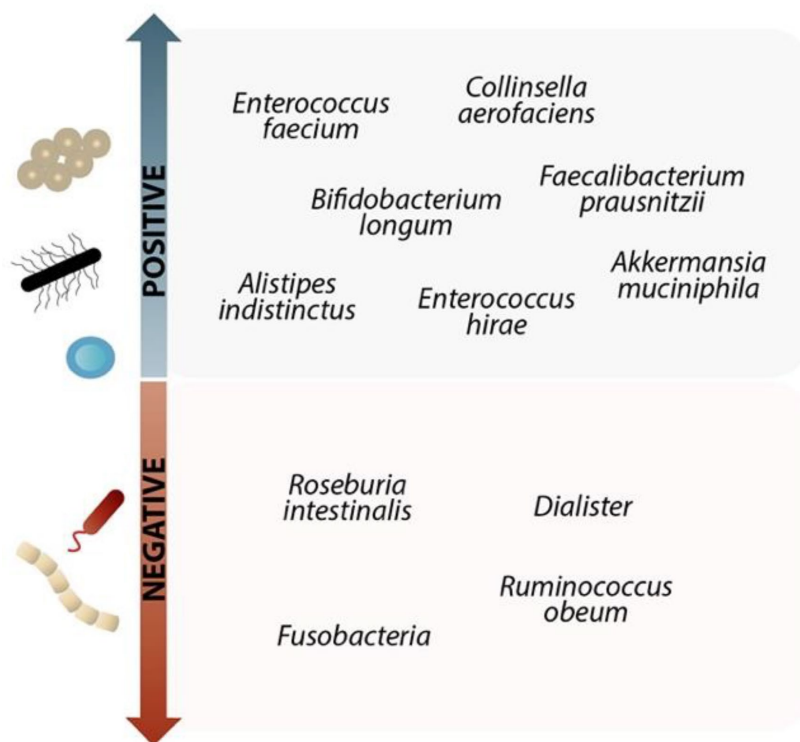


Fuente: Tomada de (Mateus, n.d.).

La abundancia y diversidad de microorganismos en el tracto gastrointestinal humano aumenta longitudinalmente desde el esófago hasta el colon, con más de 1000 especies diferentes de bacterias en el tracto intestinal humano y alrededor de 38 billones de bacterias residentes en el colon. Los microbios intestinales tienen funciones relevantes en la homeostasis metabólica e inmunitaria del huésped, y se ha observado una microbiota alterada, una permeabilidad intestinal alterada e inflamación en la obesidad, en la resistencia a la insulina y en las enfermedades cardiovasculares. Además, la obesidad y las ECV comparten algunas de las alteraciones de la microbiota encontradas en estos estudios expuestos más adelante en la **Tabla 4**.

La dieta influye en la microbiota intestinal produciendo varios enterotipos con una composición predecible según el tipo de alimento ingerido; específicamente, la ingesta de grasas. Las proteínas, los carbohidratos y la fibra no digerible también son sustratos y moduladores relevantes de la microbiota intestinal, así como los compuestos fenólicos de la dieta, que pueden ser catabolizados y transformados por los microorganismos intestinales cambiando su actividad biológica y disponibilidad para el huésped, por lo tanto mejoran el crecimiento de bacterias asociadas con marcadores metabólicos saludables como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Akkermansia spp.* y *Faecalibacterium spp.* (Modulation of the Gut Microbiota by Olive Oil Phenolic Compounds: Implications for Lipid Metabolism, Immune System, and Obesity, 2020).

FIGURA 18. BACTERIAS ASOCIADAS CON MARCADORES METABÓLICOS SALUDABLES.



Fuente: Tomada de (Akkermansia Muciniphila and Faecalibacterium Prausnitzii in Immune-Related Diseases, n.d.).

Dado que los datos en humanos son escasos, existe la necesidad de más ensayos clínicos diseñados para evaluar el papel específico de los OOPC. Sin embargo, se mencionan brevemente tres estudios en ratones en la **Tabla 4** y de igual manera se

resumen los efectos de los OOPC en la microbiota intestinal y las implicaciones para el metabolismo de los lípidos, el sistema inmunológico y la obesidad en la **Figura 18**, poniendo cierre a este capítulo.

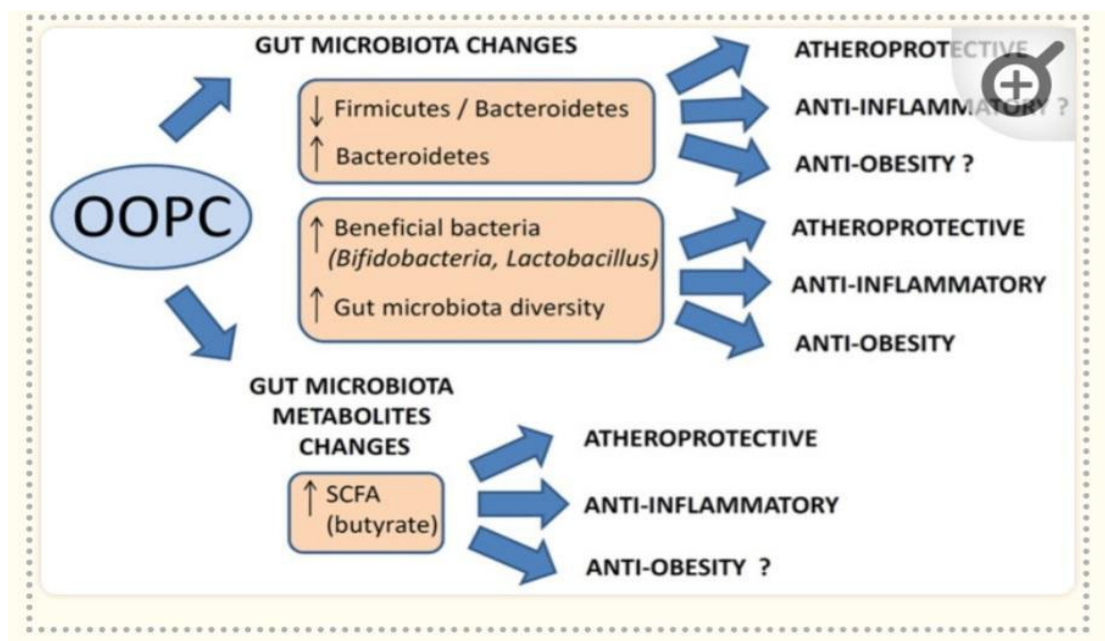
TABLA 4. OOPC SOBRE OBESIDAD Y MORBILIDADES ASOCIADAS, Y MICROBIOTA INTESTINAL

Tratamiento	Duración	Modelo animal o Estado de salud de los pacientes	Número	Efectos OOPC
- AOVE alto en grasa -Aceite de linaza alto en grasa -Bajo en grasa -Manteca de cerdo	10 semanas	Ratones C57BL/6J	20 (5 / grupo)	AOVE alto en grasa: ↑ Diversidad de la microbiota intestinal ↓ <i>Firmicutes</i> ↑ FoxP3 e IL - 10 ↑ Péptido antimicrobiano Reg III
-Dieta normal en grasas (control) -Ácido ferúlico (30 mg/kg/día) -Simvastatina 5 mg/kg/día) -Solución salina normal	12 semanas	Ratones ApoE/- alimentados con setas ricas en grasas (macho)	20 (5 / grupo)	Ácido ferúlico: ↑TC, TG y LDL- C séricos ↑α-diversidad ↓ <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i>
-HT (+dieta rica en grasas) -HT trasplante de microbiota fecal (+ dieta rica en grasas) -Dieta rica en grasas -Dieta control	8 semanas	Ratones C57BL/6J (macho)	28 (7 / grupo)	Trasplante microbiota fecal HT y HT: ↓ Microbiota intestinal alterada ↑Función de la barrera intestinal ↓ Liberación de endotoxinas

				$\downarrow$ TNF- α , IL-1 β y IL-6 $\downarrow$ Acumulación de lípidos = <i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i> $\downarrow$ <i>Proteobacteria</i> $\downarrow$ <i>Deferribacteres</i>
-Dieta estándar (SD). -Dieta alta en grasa enriquecida con AOVE. -Dieta alta en grasa enriquecida con mantequilla (BT).	12 semanas	Ratones Swiss Webster. Se evaluaron parámetros hormonales, fisiológicos y metabólicos.	26 (8 con SD, 18 con BT y 9 con AOVE)	$\uparrow$ Presión arterial sistólica en BT. $\uparrow$ Secuencia de <i>Desulfovibrio</i> en BT. $\downarrow$ Insulina plasmática y relación inversa de <i>Desulfovibrio</i> en AOVE. $\downarrow$ Leptina plasmática y correlación inversamente con <i>Sutterellaceae</i> , <i>Marispirillum</i> y <i>Mucilaginibacter dageonensis</i> en AOVE. $\downarrow$ Colesterol y correlación positivamente con <i>Prevotella</i> y <i>Fusicatenibacter</i> en SD.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos proporcionados de Modulation of the Gut Microbiota by Olive Oil Phenolic Compounds: Implications for Lipid Metabolism, Immune System, and Obesity, 2020 e Hypothalamic Renin-Angiotensin System and Lipid Metabolism: Effects of Virgin Olive Oil Versus Butter in the Diet, 2021.

FIGURA 19. EFECTOS DEL OOPC EN LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LAS IMPLICACIONES PARA EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS



Fuente: Tomada de (Modulation of the Gut Microbiota by Olive Oil Phenolic Compounds: Implications for Lipid Metabolism, Immune System, and Obesity, 2020).

CAPÍTULO VI: LA DIETA MEDITERRÁNEA FRENTE A OTROS PLANES ALIMENTICIOS

Los hábitos dietéticos están fuertemente influenciados por factores geográficos, ambientales, sociales y, a menudo, económicos. Los hábitos dietéticos poco saludables incluyen el consumo frecuente de alimentos procesados, bebidas azucaradas y aceites comestibles baratos y de bajo valor nutricional. En las últimas 3 décadas, el tamaño de las porciones ha sido sensible, lo que lleva a una ingesta excesiva de alimentos y calorías. En consecuencia, la prevalencia de enfermedades crónicas como la diabetes, la hipertensión y la obesidad está aumentando. Sin embargo, una relación directa entre los cambios en el comportamiento alimentario y el aumento en la incidencia de enfermedades crónicas no comenzó a calcularse hasta principios de la década de 1990. (Olive Oil Consumption and Its Repercussions on Lipid Metabolism, 2020).

No hay que olvidar que algunos ácidos grasos que contiene la membrana se identifican como ácidos grasos esenciales (AGE) que producen ciertos metabolitos que pueden ejercer efectos beneficiosos para la salud (por ejemplo, antiinflamatorios, neuroprotección, etc) y también se generan metabolitos que ejercen efectos negativos como inflamatorios, promotores de necrosis, de ateromas, etc. Estos efectos negativos o beneficiosos dependen del tipo de ácidos grasos que se han consumido en la dieta, en especial, de la relación de ácidos grasos. omega-6 / omega-3. Así, cuanto más alta sea esta relación más negativo será su efecto, por lo tanto el reto de la alimentación actual es obtener mediante el consumo de alimentos relaciones más bajas en estos ácidos grasos. ([THE FATTY ACIDS AND RELATIONSHIP WITH HEALTH], 2015).

Un estudio de Joyce A. Nettleton et al, 2013¹⁰³ con datos sobre el consumo de grasa a nivel global concluyen que es más importante la calidad de la grasa que se consume que la cantidad de ella, cuando se trata de prevenir enfermedades del tipo cardiovasculares, mientras que las grasas poliinsaturadas en general tienden a prevenirlas. En este estudio también observaron que en muchos países las grasas saturadas exceden los niveles recomendados mientras que los PUFA están por

debajo del límite de lo recomendado, siendo especialmente baja la ingesta de PUFAs omega-3, así la ingesta de saturados es muy alta en América, Europa y Australia y la ingesta de PUFAs es muy baja en África, América y Europa. Sin embargo, en Argentina, Brasil y Chile las muertes por enfermedades cardiovasculares y la diabetes son menores que en el resto de Latinoamérica y México. ([THE FATTY ACIDS AND RELATIONSHIP WITH HEALTH], 2015).

En 2011, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) publicó una declaración de propiedades saludables relacionada con los polifenoles en el aceite de oliva y su posible protección de los lípidos sanguíneos contra el estrés oxidativo. En consecuencia, el panel estableció que 5 mg de hidroxitirosol y sus derivados (por ejemplo, complejo de oleuropeína y tirosol) en aceite de oliva deben consumirse diariamente en el contexto de una dieta equilibrada para evitar suficientemente el daño oxidativo. (The Mediterranean Diet, Its Components, and Cardiovascular Disease, n.d.).

Las medidas preventivas dependen en gran medida del tiempo seguido: es un compromiso de por vida, no algo que se pueda hacer episódicamente. La duración puede ser más importante que la intensidad, especialmente porque las altas intensidades son difíciles de mantener. (The Mediterranean Diet, Its Components, and Cardiovascular Disease, n.d.).

El consumo de aceite de oliva en varios países del mundo se estimó combinando estadísticas del Consejo Oleícola Internacional con datos demográfico. Los datos sobre el promedio de las 4 temporadas de aceite de oliva más recientes en el 2019 muestran que los 4 principales países consumidores de aceite de oliva en todo el mundo son Grecia (≈ 36 ml/persona/día), España (≈ 31 ml/persona/ día), Italia (≈ 26 mL/persona/día) y Portugal (≈ 21 mL/persona/día). En España, el consumo de aceite de oliva en 2017 se estimó en 7,5 L/persona/año, repartidos de la siguiente manera: 2,5 L de AOVE, 1,15 L de AOV y 3,84 L de aceite de oliva refinado. El consumo promedio de aceite de oliva en los Estados Unidos durante los últimos 4 años fue de aproximadamente 3 ml/persona/día, que es más modesto en comparación con el

consumo en los países mediterráneos y del norte de África y Australia, pero no despreciable. (Olive Oil Consumption and Its Repercussions on Lipid Metabolism, 2020).

La evidencia actual no permite determinar qué podría constituir un nivel nocivo de ingesta de aceite de oliva. El aceite de oliva es muy calórico(9 kcal/g), siendo un 14% de ácidos grasos saturados y aproximadamente un 73% de ácidos monoinsaturados (MUFA). (Health Effects of Phenolic Compounds Found in Extra-Virgin Olive Oil, By-Products, and Leaf of *Olea Europaea* L, 2019).

Por lo que tal determinación dependerá, por ejemplo, del patrón dietético de un individuo, particularmente con respecto al perfil de grasas consumidas. Dado que la recomendación de consumo de aceite en una dieta de 2000 calorías es de 27 g ($\approx$ 30 ml o 2 cucharadas en el caso del aceite de oliva) por día, es concebible que cantidades mayores puedan tener efectos adversos para la salud si la recomendación diaria de grasas. La ingesta calórica derivada ya se ha alcanzado. Por ejemplo, en los países mediterráneos, el patrón dietético está cambiando de mediterráneo a occidentalizado. En una población española se ha documentado un patrón dietético compensatorio en individuos que han adoptado un patrón dietético de base occidental poco saludable pero que intentan compensar añadiendo alimentos supuestamente saludables, por ejemplo, aceite de oliva, a su dieta habitual. (Olive Oil Consumption and Its Repercussions on Lipid Metabolism, 2020).

Otra recomendación, de acuerdo a las pautas de la Sociedad Europea de Cardiología/ Sociedad Europea de Aterosclerosis, la ingesta de grasas saturadas no debe de exceder el 10% de la ingesta calórica total para lograr efectos óptimos en los niveles de lípidos en plasma. Sin embargo, en personas con hipercolesterolemia, la ingesta de ácidos grasos saturados debe limitarse a menos del 7% de la ingesta total de energía. (Health Effects of Phenolic Compounds Found in Extra-Virgin Olive Oil, By-Products, and Leaf of *Olea Europaea* L, 2019).

Los efectos perjudiciales informados del consumo excesivo de aceite de oliva en el metabolismo de los lípidos se ven superados en su mayoría por los numerosos beneficios para la salud del aceite de oliva. De hecho, el uso del aceite de oliva como principal fuente de grasa es generalmente reconocido como beneficioso y seguro por la EFSA y la FDA. Así, si bien el AOVE es saludable y debe utilizarse preferentemente en el contexto de una dieta equilibrada, debe evitarse su consumo excesivo. (Olive Oil Consumption and Its Repercussions on Lipid Metabolism, 2020).

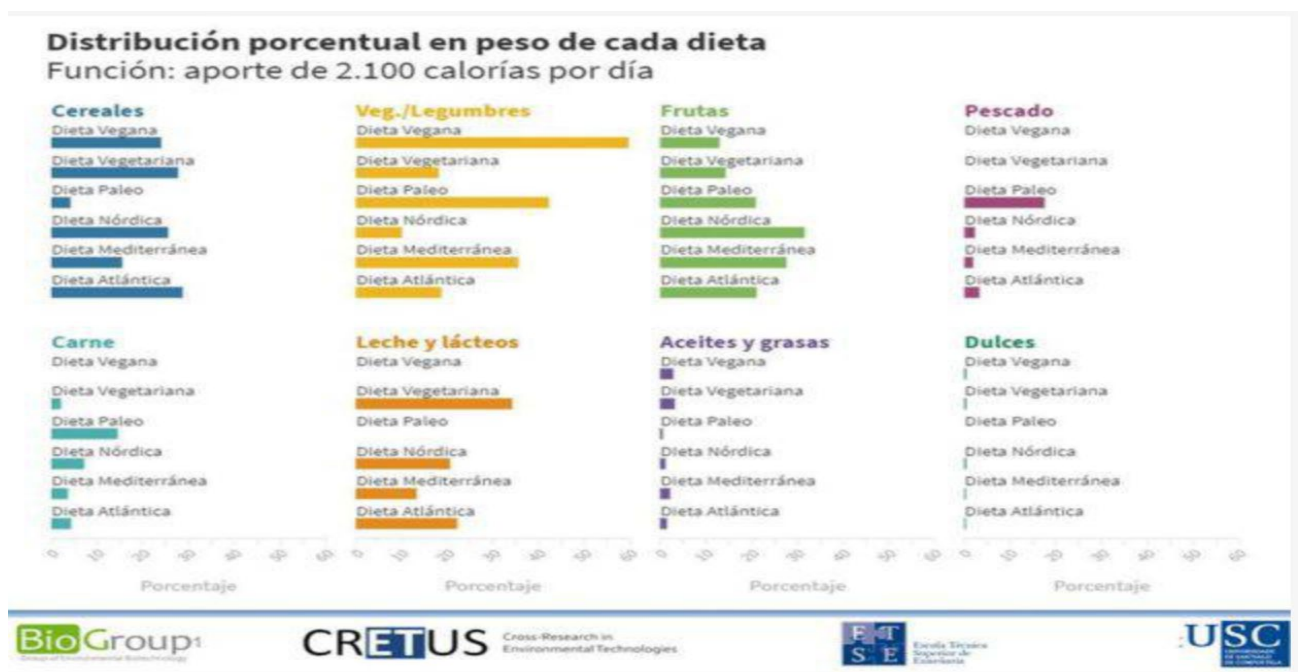
La American Heart Association revisó la evidencia científica de estudios observacionales prospectivos y ensayos controlados aleatorios y concluyó que la sustitución de los ácidos grasos saturados de la dieta por ácidos poliinsaturados o monoinsaturados reducía el riesgo de ECV. Los ácidos grasos *trans* (los dos átomos de hidrógeno están en lados opuestos), se encuentran naturalmente en pequeñas cantidades en algunas carnes y productos lácteos. Sin embargo, la mayor parte del consumo alimentario de ácidos grasos trans proviene de ácidos grasos insaturados hidrogenados fabricados. Estos ácidos grasos trans parcialmente hidrogenados que introducen al menos un enlace de hidrógeno en la configuración trans se desarrollaron originalmente para mejorar la calidad y la vida útil de los productos horneados y se utilizan en margarina y cocina comercial. No obstante, cada vez más evidencia indicaba que los ácidos grasos trans aumentaban el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria y la incidencia de enfermedad cardiovascular de manera similar a los ácidos grasos saturados. Como tal, varios países europeos introdujeron leyes para limitar la cantidad de ácidos grasos trans en los alimentos. En los Estados Unidos, la FDA dictaminó que el contenido de grasas trans debe incluirse en la etiqueta de los alimentos desde 1990. Las Pautas dietéticas 2015-2020 recomendaron limitar la ingesta de grasas saturadas y grasas trans como parte de un patrón de alimentación saludable. Así, la totalidad de la evidencia científica orientó las Guías Alimentarias para Estadounidenses de 2010 y 2015 y desarrolló las recomendaciones para disminuir la ingesta de ácidos grasos saturados a menos del 10% de las calorías y reemplazarlo con ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados. La American Heart Association recomienda que menos del 7% de las calorías provengan de ácidos grasos saturados. Una ingesta de 600 mg de colesterol

en una dieta alta en ácidos grasos saturados existe un aumento del colesterol LDL mucho más que cuando el colesterol se administra con ácidos grasos poliinsaturados. (Soliman, 2018).

El interés por las dietas vegetarianas., y especialmente por las veganas, ha aumentado considerablemente en los últimos años debido a diversos motivos relacionados con el bienestar animal, las convicciones ideológicas, la ideología de beneficios para la salud a causa de la presencia de algún tipo de intolerancia o de alergia alimentaria, por gusto, moda o por aspectos de sostenibilidad ambiental. ([Benefits and Risks of Vegetarian Diets], 2022).

Las dietas vegetarianas se refieren a aquellas que se basan en alimentos de origen vegetal en donde se pueden incluir algunos alimentos de origen animal. Por su parte, las dietas veganas son aquellas que prescinden de todos los alimentos de origen animal. Siendo de principal interés, saber que se ha señalado que las personas vegetarianas tienen menor índice de masa corporal (IMC) respecto a las personas que consumen carne. A este respecto, dos metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados realizados por Barnard et al y Huang et al. mostraron que la adopción de dietas vegetarianas (incluida la vegana), se asoció con una pérdida significativa de peso comparada con dietas no vegetarianas. No obstante, los autores de este último indican que se requieren más ensayos para investigar los efectos a largo plazo de las dietas vegetarianas en el control del peso corporal. Sin embargo, las dietas vegetarianas podrían tener algunos beneficios relacionados con la salud, por lo que es necesario desarrollar más investigaciones al respecto (abriendo una oportunidad para proyectos de investigación futuros). De forma contraria, las dietas vegetarianas mal planificadas pueden aumentar el riesgo de presentar deficiencias nutricionales, especialmente en embarazadas, lactantes, niños, adolescentes y ancianos. ([Benefits and Risks of Vegetarian Diets], 2022).

FIGURA 20. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL EN PESO DE CADA DIETA: 2100 CALORÍAS POR DÍA



Fuente: Tomada de (Araneda, 2015).

En consecuencia, la dieta mediterránea parece mostrar efectos beneficiosos con respecto al síndrome metabólico y la diabetes en comparación con las dietas bajas en grasa, especialmente cuando están enriquecidas con nueces o aceite de oliva como se demostrará con evidencia científica experimental en el siguiente capítulo. (Araneda, 2015).

CAPÍTULO VII: ENSAYOS CIENTÍFICOS EN HUMANOS

Es útil caracterizar la dieta de un individuo de acuerdo con sus propiedades inflamatorias con la intención de investigar los vínculos inflamatorios entre obesidad y la dieta. El índice inflamatorio dietético (DII) es una herramienta para evaluar este potencial inflamatorio de la dieta; por lo que existen una serie de estudios comparativos tomando como referencia el ensayo PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED), razón por la que brevemente se le hará énfasis como se estableció anteriormente así como la mención de otros ensayos. (Ruiz, 2015).

PREDIMED, es un ensayo aleatorizado de resultados controlados que empleó una dieta mediterránea (aumento de MUFA), redujo la incidencia de enfermedades cardiovasculares importantes. En este ensayo multicéntrico, realizado en España, más de 7.000 personas con alto riesgo de desarrollar ECV fueron aleatorizadas a tres dietas: dieta mediterránea complementada con AOVE, dieta mediterránea complementada con frutos secos o dieta control. En los pacientes asignados a las dietas mediterráneas hubo una disminución del 29% en el criterio principal de valoración compuesto (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte por ECV); que se debió principalmente a una disminución de los accidentes cerebrovasculares. Recordando que la dieta mediterránea resultó en un aumento pequeño pero significativo en los niveles de HDL-C y una pequeña disminución en los niveles de LDL-C y TG. (Feingold, 2021)

Las puntuaciones proinflamatorias permanecieron asociadas con la obesidad después de controlar el efecto que la adherencia a una MeDiet tenía sobre la inflamación. En conclusión, el presente estudio muestra una asociación directa entre el DII y los índices de obesidad, y apoya la hipótesis de que la dieta puede tener un papel en el

desarrollo de la obesidad a través de mecanismos de modulación inflamatoria. (Ruiz, 2015)

Mientras que en un ensayo aleatorizado en 200 sujetos masculinos sanos, se evaluó los efectos del contenido de fenoles del aceite de oliva sobre el daño oxidativo de los lípidos y los niveles de lípidos en plasma. Los sujetos inscritos se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos según el contenido de fenoles en el aceite de oliva y tomaron 25 ml de aceite por día durante un total de 3 semanas. Los tres tipos de aceite de oliva fueron los siguientes: aceite de oliva bajo en fenol (2,7 mg/kg de aceite de oliva), aceite de oliva medio en fenol (164 mg/kg de aceite de oliva) y aceite de oliva alto en fenol (666 mg/kg de aceite de oliva). Los autores destacaron que los biomarcadores de estrés oxidativo se reducían proporcionalmente al contenido de fenoles, mientras que los niveles de colesterol HDL aumentaban directamente al contenido de fenoles del aceite de oliva. Los triglicéridos se redujeron en los tres grupos examinados. Por lo tanto, varios estudios demostraron que un consumo constante de AOVE se asocia con una reducción de las moléculas involucradas en los procesos inflamatorios relacionados con la aterosclerosis, por la regulación a la baja de NF-kB. (Health Effects of Phenolic Compounds Found in Extra-Virgin Olive Oil, By-Products, and Leaf of *Olea Europaea* L, 2019).

En concreto, estudios epidemiológicos indican que el consumo dietético de AOVE enriquecido con fenoles tiene un efecto cardioprotector en poblaciones mediterráneas. Entre los compuestos polares minoritarios, se estudian ampliamente el hidroxitirosol (HT) y OLE (la forma aldehídica del ácido descarboximetilelenólico unido a alcoholes fenólicos); además del oleocantal (OLC) (tirosol unido a ácido elenólico) investigados recientemente, se han estudiado por sus propiedades antiinflamatorias específicas. En detalle, HT y OLE son compuestos valiosos por su alta capacidad antioxidante y por sus actividades de eliminación de radicales libres y quelación de metales. HT es una molécula que contiene un grupo orto-difenólico que juega un papel importante en el AOVE. Su alta actividad antioxidante se debe a su capacidad para eliminar especies reactivas de oxígeno (ROS) y estabilizar los radicales de oxígeno con un enlace de

hidrógeno intramolecular. (Health Effects of Phenolic Compounds Found in Extra-Virgin Olive Oil, By-Products, and Leaf of *Olea Europaea* L, 2019).

El control de peso, por lo tanto, es de suma importancia, y MedDiet podría contribuir también. Sin embargo, hay evidencia limitada, pero sugerente, de los efectos sobre el peso corporal con respecto a la reducción de la masa grasa con los consiguientes aumentos de la masa muscular. Un ensayo evaluó los efectos del hidroxitirosol en la expresión de genes y micro ARN implicados en el fenotipo inflamatorio y dismetabólico inducido por TNF- α y macrófagos de adipocitos humanos. Los resultados demostraron que el hidroxitirosol puede modular el perfil de expresión génica de los adipocitos a través de mecanismos que implican una reducción del estrés oxidativo y la inhibición de NF- κ B y puede mitigar el reclutamiento de macrófagos, evitando la desregulación de las vías involucradas en las enfermedades relacionadas con la obesidad. Se necesitan más estudios de intervención dietética en humanos. (The Secrets of the Mediterranean Diet. Does [Only] Olive Oil Matter?, 2019).

En el estudio The Effect of Olive Oil on Oxidative Damage in European Populations (EUROLIVE), un ensayo aleatorizado, controlado cruzado realizado en seis centros de investigación en cinco estudios europeos, los pacientes recibieron aceite de oliva con contenido fenólico bajo, medio o alto durante tres semanas con períodos de lavado intermedios de dos semanas. Hubo una disminución lineal en los marcadores de estrés oxidativo con el aumento del contenido fenólico de 1,21 a 3,21 U/L. Un reciente ensayo cruzado aleatorizado en un pequeño grupo de pacientes sanos demostró que la dieta mediterránea (rica en aceite de oliva) no solo mejora la función endotelial y reduce la inflamación sistémica, sino que también mejora el número de células progenitoras endoteliales que los autores informan como un marcador de aumento de la reparación endotelial. Las observaciones ex vivo en voluntarios sanos mostraron que, a diferencia de las comidas ricas en mantequilla y nueces, el consumo de una comida rica en aceite de oliva no induce la activación postprandial de la vía NF- κ B en monocitos, lo que sugiere un efecto antiinflamatorio. (The Mediterranean Diet, Its Components, and Cardiovascular Disease, n.d.).

Un ensayo de prevención secundaria de una dieta mediterránea también ha demostrado una reducción de los eventos cardiovasculares. El Lyon Diet Heart Study asignó al azar a 584 pacientes que sufrieron un infarto de miocardio dentro de los 6 meses a una dieta de tipo mediterráneo frente a la dieta habitual. Los aceites recomendados para ensaladas y preparación de alimentos fueron exclusivamente de colza y de oliva. Además, también se les suministró una margarina a base de aceite de colza (canola). Hubo una marcada reducción de eventos en el grupo de pacientes aleatorizados a la dieta mediterránea (la tasa de muerte cardíaca e infarto de miocardio no fatal fue de 4,07 por 100 años-paciente en la dieta de control frente a 1,24 en la dieta mediterránea; $p < 0,0001$). Los niveles de lípidos fueron similares en ambos grupos en este ensayo. (Feingold, 2021).

Por último, haciendo una recapitulación histórica de diversos ensayos; en la década de 1950 se notó por primera vez que la población de la isla griega de Creta tenía una larga esperanza de vida, y se sugirió que esto se debía a su dieta mediterránea, rica en aceite de oliva, frutas y verduras y pescado. Más recientemente, las estadísticas de mortalidad recopiladas por la OMS entre 1960 y 1990 también indicaron que la esperanza de vida aumentó en los países mediterráneos en comparación con los países occidentales más desarrollados, a pesar de que la atención médica disponible era más deficiente y el tabaquismo era más frecuente durante ese período. La primera evidencia directa de un vínculo entre reducción de la mortalidad y la dieta mediterránea provino de un estudio realizado por Trichopoulou et al. (1995) que utilizó datos de 183 ancianos griegos para mostrar que la adherencia a la dieta estaba inversamente relacionada con la mortalidad global, y se obtuvieron resultados similares en estudios posteriores en Dinamarca (Osler y Scroll 1997), Australia (Kouris-Blazos et al. 1999), E.E. U.U (Mitrou et al. 2007), Finlandia, Italia, Países Bajos (Knoops et al. 2004), España (Lasheras et al 2000) y en un metaanálisis que involucró a más de 1,5 millones de sujetos, Sofi et al (2008) encontraron que el riesgo de muerte prematura por todas las causas se redujo en un 9% cuando se siguió una dieta mediterránea. El aumento de la longevidad asociados con la dieta mediterránea se debe principalmente a la reducción de la mortalidad por enfermedades

cardiovasculares, cáncer, enfermedad de Alzheimer y enfermedades de Párkinson. (Aparicio & Harwood, 2013, 689 -690).

CONCLUSIÓN

La dieta mediterránea es posiblemente la dieta mejor estudiada y más basada en la evidencia para prevenir no solo las enfermedades cardiovasculares sino también de otros padecimientos que son producto de estados inflamatorios como la obesidad (patología que en las últimas décadas ha azotado a la humanidad a nivel mundial), la cual es la encargada de desencadenar el síndrome metabólico y en consecuencia enfermedades crónicas. La dieta mediterránea se ha convertido en el estándar para una alimentación saludable y una plantilla dietética de particular valor; dentro de sus principales ventajas reside en la sinergia entre varios nutrientes y alimentos cardioprotectores, por ejemplo los antioxidantes y ácidos grasos provenientes del AOVE.

Los consejos dietéticos tienden a enfatizar la importancia de la reducción de grasa, sin embargo, la grasa (tejido adiposo) como se pudo analizar en los primeros capítulos, desarrolla un papel importante y diverso en el cuerpo, desde proporcionar una fuente de energía hasta funciones estructurales y metabólicas; en sí el debate continúa sobre la influencia de los ácidos grasos saturados en la salud humana. El consenso actual sugiere que tanto los ácidos grasos monoinsaturados como los poliinsaturados dietéticos son buenos candidatos para la sustitución de éstos en términos de lípidos sanguíneos y reducción de ciertas afecciones.

Cada vez más, en la actualidad va existiendo un creciente interés por parte de los consumidores por conocer tanto el origen de los alimentos como los efectos que estos pueden provocar sobre la salud. Dicha preocupación se ha traducido en un aumento en la demanda por alimentos naturales o con adición de biocompuestos que ofrecen

un beneficio mayor. Mejorando de alguna manera ciertos hábitos alimenticios y generando conciencia en ellos.

BIBLIOGRAFÍA

ACTIVIDAD LÚDICA FENOLES | Chemistry. (n.d.). Quizizz. Retrieved Junio 1, 2023, from <https://quizizz.com/admin/quiz/608f3986f68b8d001b7f90d8/actividad-ludica-fenoles>

Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii in Immune-Related Diseases. (n.d.). MDPI. Retrieved Junio 4, 2023, from <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/12/2382>

Aparicio, R., & Harwood, J. (2013). *Handbook of Olive Oil Analysis and Properties* (Second Edition ed.). Springer. 10.1007/978-1-4614-7777-8

Apovian, C. M. (n.d.). *Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden*. PubMed. Retrieved Diciembre 3, 2022, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27356115/>

Araneda, M. (2015, April 1). *Dieta mediterránea: Beneficios*. Edualimentaria. Retrieved Junio 15, 2023, from <https://www.edualimentaria.com/alimentacion-saludable-dieta-mediterranea/beneficios>

[Benefits and risks of vegetarian diets]. (2022, September 1). PubMed. Retrieved Mayo 3, 2023, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36040007/>

Biological Activities of Phenolic Compounds of Extra Virgin Olive Oil. (n.d.). MDPI. Retrieved Junio 14, 2023, from <https://doi.org/10.3390/antiox3010001>

Colesterol Bueno y Colesterol Malo. (n.d.). Benefit Nutrición. Retrieved Junio 6, 2023, from <https://benefitnutricion.cl/blog/educacion/colesterol-bueno-y-colesterol-malo>

The colors of adipose tissue and the relationship with irisin. (n.d.). PubMed. Retrieved Marzo 27, 2023, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33064697/>

Compuestos fenólicos. (n.d.). Biomodel. Retrieved Mayo 14, 2023, from <https://biomodel.uah.es/model2/lip/oo-fenoles.htm>

Diets for Health: Goals and Guidelines. (2018, June 1). PubMed. Retrieved Diciembre 2, 2022, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30215930/>

[Efectos sobre el perfil metabólico, el índice de masa corporal, la composición corporal y la comorbilidad en adolescentes con obesidad mórbida, que han fallado al manejo conservador para bajar de peso, operados de manga gástrica laparoscópica ...] (n.d.).

PubMed. Retrieved Marzo 27, 2023, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30532105/>

11,115 imágenes de Estrógeno - Imágenes, fotos y vectores de stock. (n.d.). Shutterstock. Retrieved Abril 10, 2023, from <https://www.shutterstock.com/es/search/estrogeno>

Feingold, K. R. (2021, April 16). *The Effect of Diet on Cardiovascular Disease and Lipid and Lipoprotein Levels.* PubMed. Retrieved Marzo 27, 2023, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33945244/>

Fenol. (n.d.). EcuRed. Retrieved Abril 12, 2023, from <https://www.ecured.cu/Fenol>

Guadalupe, M., & Vega, G. B. (n.d.). *Tejido adiposo: función inmune y alteraciones inducidas por obesidad.* SciELO México. Retrieved Abril 10, 2023, from https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902019000300340

Health Effects of Phenolic Compounds Found in Extra-Virgin Olive Oil, By-Products, and Leaf of Olea europaea L. (2019, August 1). PubMed. Retrieved Diciembre 3, 2023, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31374907/>

Hypothalamic Renin-Angiotensin System and Lipid Metabolism: Effects of Virgin Olive Oil versus Butter in the Diet. (2021, January 31). PubMed. Retrieved Junio 15, 2023, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33572630/>

Influence of a diet enriched with virgin olive oil or butter on mouse gut microbiota and its correlation to physiological and biochemical parameters related to metabolic syndrome. (2018, January 2). NCBI. Retrieved Junio 15, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5749780/>

Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. (n.d.). Revista Española de Cardiología. Retrieved Abril 10, 2023, from <https://www.revespcardiol.org/es-lipoproteinas-plaquetas-aterotrombosis-articulo-13141803>

Liu, Y. (2022, January 10). *Arán Ediciones, S.L. Nutrición Hospitalaria - Arán Ediciones, S.L.* Retrieved Diciembre 1, 2022, from <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/03852/show>

Llobera, M. (n.d.). *La Lipoproteína Lipasa: una enzima peculiar y cinco problemas metabólicos que resolver.* SEBBM. Retrieved Junio 1, 2023, from <https://sebbm.es/rincon-del-aula/la-lipoproteina-lipasa-una-enzima-peculiar-y-cinco-problemas-metabolicos-que-resolver/>

Los antioxidantes | Albada Natural. (n.d.). Albada natural. Retrieved Mayo 14, 2023, from <https://albadanatural.es/noticias/los-antioxidantes/>

Los colores del tejido adiposo y la relación con la irisina. (n.d.). Cirugía y Cirujanos.

Retrieved Diciembre 3, 2022, from https://www.cirugiyacirujanos.com/frame_esp.php?id=372

Mateus, G. (n.d.). *Dietas ricas em carne vermelha, ovos ou laticínios gordos poderão aumentar os níveis de N-óxido de trimetilamina, o qual está associado a um risco superior de doença cardiovascular e mortalidade.* Eat2Care. Retrieved Junio 4, 2023, from <https://www.eat2care.org/dietas-ricas-em-carne-vermelha-ovos-ou-laticinios-gordos-poderao-aumentar-os-niveis-de-n-oxido-de-trimetilamina-o-qual-esta-associado-a-um-risco-superior-de-doenca-cardiovascular-e-mortalidade/>

The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. (n.d.). PubMed. Retrieved Diciembre 1, 2022, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25447615/>

Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. (2020, April 12). PubMed. Retrieved Diciembre 2, 2022, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32290535/>

Modulation of the Gut Microbiota by Olive Oil Phenolic Compounds: Implications for Lipid Metabolism, Immune System, and Obesity. (2020, July 23). PubMed. Retrieved Junio 3, 2023, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32718098/>

Molécula De Hidroxitirosol. Es El Catecol, Fitoquímico Fenólico Presente En El Aceite De Oliva Virgen Extra, Con Actividad Antioxidante, Antiinflamatoria. Fórmula Química Estructural, Modelo De Molécula. Ilustración Vectorial Ilustraciones Svg, Vectoriales. (n.d.). 123RF. Retrieved Mayo 14, 2023, from https://es.123rf.com/photo_163115377_mol%C3%A9cula-de-hidroxitirosol-es-el-catecol-fitoqu%C3%ADmico-fen%C3%B3lico-presente-en-el-aceite-de-oliva.html

Molecular Mechanisms Underlying the Effects of Olive Oil Triterpenic Acids in Obesity and Related Diseases. (2022, April 12). PubMed. Retrieved Diciembre 2, 2022, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35458168/>

Mozas Moral, D. Adoración. *El Sector Oleícola y el Papel Protagonista del Cooperativismo como Agente de Cambio.* Jaén, España, DIPUTACIÓN PROVINCIAL DE JAÉN Instituto de Estudios Giennenses.

Mozas Moral, A., Murgado Armentós, E. M., Bernal Jurado, E., Moyano Fuentes, J., & Bruque Cámara, S. (2007). *Las TICs y el sector oleícola.* Instituto de Estudios Giennenses.

Obesity-Related Changes in High-Density Lipoprotein Metabolism and Function. (2020, November 26). PubMed. Retrieved Marzo 27, 2023, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33256096/>

Olive oil consumption and its repercussions on lipid metabolism. (2020, November 1). PubMed. Retrieved Diciembre 4, 2022, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299100/>

Papel del colesterol en la formación de cálculos biliares. (2023, April 29). Homo medicus. Retrieved Marzo 27, 2023, from <https://homomedicus.com/papel-del-colesterol-en-la-formacion-de-calculos-biliares/>

Prevalencia de prehipertensión arterial y de hipertensión arterial y su relación con la obesidad. (2009, May 8). NCBI. Retrieved Marzo 27, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7021931/>

¿Qué son los ácidos grasos? Clasificación y beneficios. (2017, October 24). Farmacia Torrent. Retrieved Abril 12, 2023, from <https://www.farmaciatorrent.com/blog/salud-bienestar/que-son-los-acidos-grasos-clasificacion-y-beneficios/>

Robert, P. (2015). *Análisis y evaluación de la inclusión de extracto de hojas de olivo libre y encapsulado en matrices de almidón y gluten*. Universidad de Chile Facultad Ciencias Químicas y Farmacéuticas.

Ruiz, M. (2015, February 27). *Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) trial*. NCBI. Retrieved Junio 15, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4870040/>

The Secrets of the Mediterranean Diet. Does [Only] Olive Oil Matter? (2019, December 3). PubMed. Retrieved Diciembre 1, 2022, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31817038/>

Soliman, G. A. (2018, June 16). *Dietary Cholesterol and the Lack of Evidence in Cardiovascular Disease*. PubMed. Retrieved Mayo 3, 2023, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29914176/>

[THE FATTY ACIDS AND RELATIONSHIP WITH HEALTH]. (2015, September 1). PubMed. Retrieved Diciembre 3, 2022, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26319861/>

Using the Edmonton Obesity Staging System in the real world: a feasibility study based on cross-sectional data. (2021, December 7). NCBI. Retrieved Diciembre 1, 2022, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8673483/>