

Aceite de oliva y prevención cardiovascular: más que una grasa

Pablo Pérez Martínez, José López-Miranda, Javier Delgado-Lista, Fernando López-Segura y Francisco Pérez Jiménez

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba. España.

El aceite de oliva es un alimento clave en la dieta mediterránea, ya que es su fuente principal de grasas y le proporciona microcomponentes de gran valor nutricional. Pero además existe un gran volumen de evidencia científica que indica que su consumo es de gran interés para la prevención del riesgo cardiovascular. La dieta basada en aceite de oliva modula los valores lipídicos, favoreciendo el descenso de colesterol LDL, manteniendo o elevando el HDL. Adicionalmente, facilita el control de la glucosa y de la tensión arterial. Pero el mayor interés actual deriva del conocimiento de que influye en mecanismos implicados en la estabilidad de la placa, diferentes de los factores de riesgo. Entre ellos están su efecto antioxidante, su acción antiinflamatoria, su capacidad de generar un ambiente menos protrombótico y para aumentar la vasodilatación dependiente del endotelio. Muchas de estas acciones dependen de su contenido en grasa monoinsaturada, pero otros de sus micronutrientes, en especial los compuestos fenólicos, son responsables de muchos de esos beneficios. Desde una perspectiva clínica, las evidencias disponibles son fundamentalmente estudios observacionales, pero el amplio abanico de beneficios, antes indicado, permite considerar al aceite de oliva como uno de los alimentos más saludables.

Olive oil is a key component of the mediterranean diet, in that it provides its principal source of fat and also supplies it with microcomponents of high nutritional value. Moreover, there also exists a large volume of scientific evidence that suggests that consuming olive oil is of great interest as a means of lowering the risk of cardiovascular disease. Diets based on olive oil modulate lipid levels, helping to lower LDL cholesterol while maintaining or raising HDL levels. They also facilitate the control of glucose and of arterial tension. However, current interest is largely due to the realisation that they also influence mechanisms implicated in the integrity of atherosclerosis plaque, beyond the traditional risk factors. Among their advantages are their antioxidant effects, their antiinflammatory actions, their ability to generate a less prothrombotic environment and to increase the endothelium depended vasodilatation. Several of these actions are due to their content of monounsaturated fats, but other micronutrient components, particularly phenolic compounds, are responsible for many of these benefits. From a clinical perspective, the available evidence is basically derived from observational studies, but the wide range of benefits listed above mean that olive oil may be regarded as one of the healthiest foodstuffs available to us.

En la última década ha crecido el interés por la dieta mediterránea (DM), incluso entre nutricionis-

tas ajenos a nuestro ámbito geográfico. Ello se debe, en gran medida, a que su consumo se vincula a una mayor longevidad, mejor calidad de vida y menor incidencia de enfermedades cardiovasculares, cáncer o deterioro cognitivo, a pesar de ser un modelo de alimentación con un elevado contenido graso, en contraste con las dietas recomendadas durante décadas por los nutricionistas anglosajones¹. Por otra parte, la DM comparte muchas de las

Correspondencia: Francisco Pérez Jiménez.
Servicio de Medicina Interna. Facultad de Medicina.
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: fperezjimenez@gmail.com

Recibido el 26-5-2006 y aceptado el 24-6-2006.

características de otras dietas saludables, como la vegetariana, la de los países latinos o las de las poblaciones orientales², pero el hecho de que tenga un alto contenido en grasa le da un interés gastronómico especial, ya que aumenta su palatabilidad y explica que goce de gran aceptación popular. Ahora bien, la mayor parte de su contenido graso procede de un solo alimento, el aceite de oliva, lo que explica que sea una dieta pobre en grasa saturada y rica en monoinsaturada (MONO), en especial en ácido oleico. Adicionalmente, las características gastronómicas de ese alimento favorecen que se consuman con más facilidad distintos productos vegetales, como las frutas, las verduras, las legumbres, las hortalizas y los cereales, alimentos con alto contenido en hidratos de carbono de baja carga glucémica y de gran potencialidad saludable³. Gracias a ello los beneficios de la DM no se deben exclusivamente al aceite de oliva, sino al conjunto global de la dieta. Durante muchos siglos la producción de aceite de oliva se circunscribía a la cuenca del mar Mediterráneo, por lo que una dieta de esas características sólo era posible en los países de su entorno. En los últimos años, y gracias a la moderna tecnología, se dispone para la nutrición humana de otros aceites, con una composición gra-

sa parecida, como son los procedentes de ciertas semillas, con variedades altas en oleico, como el de girasol, soja y colza. Ello ha generado un nuevo concepto de DM, de lo que son ejemplos la dieta del Estudio de Lyon y la dieta indomediterránea, en los que el ácido oleico alimentario no procede predominantemente del aceite de oliva sino de distintas variedades de semillas^{4,5}. Sin embargo, esos aceites tienen una diferencia fundamental con el procedente de la aceituna, y es que este último es un zumo natural, que contiene cientos de microcomponentes no grasos, de gran interés biológico, entre los que se incluyen la vitamina E, los carotenos, el escualeno, la clorofila y, en especial, los compuestos fenólicos. Dentro de ellos los más numerosos pertenecen a 3 clases, los fenoles simples (tirosoles e hidroxitirosoles), los secoroides (la oleuropeína y sus formas conjugadas) y los lignanos⁶. En contraposición con ello, los aceites procedentes de semillas han de ser refinados antes de su consumo, por lo que carecen de la gran mayoría de sus microcomponentes originales, con lo que son casi exclusivamente una fuente de grasa. Existe una variedad comercial de aceite procedente de la aceituna, el denominado comercialmente "aceite de oliva", que contiene un pequeño porcentaje de aceite virgen (5-10%), que se añade al aceite de oliva previamente refinado, por lo que su riqueza en microcomponentes es menor que la de los aceites vírgenes, aunque sea superior a los de semilla. Finalmente, el aceite de orujo es originario de la aceituna pero totalmente refinado, por lo que es una buena fuente de MONO, con limitados microcomponentes del aceite virgen. Estas consideraciones son importantes porque en este trabajo discutiremos los beneficios de la dieta rica en aceite de oliva virgen, la DM genuina, cuyos efectos derivan no sólo de su contenido en grasa MONO sino del resto de sustancias potencialmente saludables. Por otra parte, desde el Estudio de los Siete Países y los conocidos trabajos de Keys, surgió un gran interés por clarificar el efecto de la grasa MONO en el metabolismo del colesterol^{7,8}. Posteriormente, en especial en la última década, se ha desarrollado un nuevo paradigma, con la demostración de que los efectos de la dieta van mucho más allá del colesterol e, incluso, de los factores de riesgo tradicionales, como se resumen en la tabla 1 y puede verse en recientes revisiones⁹⁻¹³.

Tabla 1. Beneficios de la dieta rica en aceite de oliva sobre los principales factores de riesgo y distintos mecanismos relacionados con la aterogénesis

Nivel de evidencia	Tipo de efecto
Demostrado	Reducción de los triglicéridos e incremento de cHDL cuando sustituye a dietas ricas en hidratos de carbono
	Niveles de cLDL inferiores, cuando sustituye a dietas ricas en grasa saturada
	Mayor resistencia de las LDL a la oxidación
	Mejoría del metabolismo de la glucosa en la diabetes
Posible	Mejoría de la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio
	Amortiguación de la inflamación inducida por la ingesta de dietas pobres en compuestos fenólicos o ricas en grasa saturada
	Menor activación de las células mononucleares
	Reducción de la presión arterial y de la necesidad de antihipertensivos en pacientes hipertensos
	Ambiente plasmático menos protrombótico

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Aceite de oliva y factores de riesgo cardiovascular

Los beneficios más conocidos de la dieta rica en MONO, en los valores plasmáticos de colesterol,

fueron los primeros que generaron interés por la DM. Como corolario de ello, el 1 de noviembre del 2004 la Food and Drug Administration (FDA) americana autorizó la difusión de mensajes saludables sobre el aceite de oliva, señalando que 2 cucharaditas diarias (23 g) pueden reducir el riesgo coronario, cuando reemplaza a la misma cantidad de grasa saturada¹⁴. Es destacable que el informe se apoyó en 73 ensayos clínicos, 4 de ellos de especial calidad, y 2 de ellos de nuestro propio grupo, 1 de otro autor español y el cuarto de un grupo americano¹⁵⁻¹⁸. Gracias a ello quedó establecido que el consumo de este alimento mantiene el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y reduce el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), cuando sustituye a una fuente de grasa saturada. Pero además, los MONO disminuyen los triglicéridos al sustituir los hidratos de carbono, en el contexto de las dietas pobres en grasa⁸. Puesto que este efecto en el cLDL y el cHDL se ha demostrado con aceites ricos en MONO, cualquiera que fuera su origen, este efecto no es exclusivo del aceite de oliva sino que lo producen otros aceites refinados, ricos en ácido oleico¹⁹. No obstante, hay datos experimentales que indican que los polifenoles de los aceites virgen y extravirgen podrían influir adicionalmente en el metabolismo lipídico, reduciendo la actividad de la HMG-CoA reductasa y modificando los valores lipídicos²⁰. Hará falta realizar estudios en humanos para comprobar si estos efectos se reproducen en nuestra especie. Además de los efectos en el metabolismo lipídico tradicional, el aceite de oliva puede influir el metabolismo lipídico posprandial, como han mostrado recientes estudios.

La lipemia posprandial es la situación metabólica habitual en la que se encuentra el ser humano a lo largo del día, y se caracteriza por un aumento de los triglicéridos totales y de las lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen intestinal y hepático. Diversos estudios sugieren que estas partículas contribuyen al desarrollo de la arteriosclerosis. Por otra parte, la lipemia posprandial está influida por el tipo de grasa presente en la dieta²¹. Los quilomicrones que se originan tras la ingesta del aceite de oliva entran más rápidamente en la circulación y son aclarados de forma precoz que aquellos que se originan tras la ingesta de la grasa saturada²² o poliinsaturada, como el aceite de cártamo. El metabolismo acelerado de los quilomicrones otorgaría al aceite de oliva una característica menos aterogénica, incluso si la magnitud de la lipemia posprandial fuera similar que la originada por otros tipos de grasa. Por otra parte, diferentes tipos de aceites

ricos en MONO pueden originar concentraciones de lípidos plasmáticos, en el estado basal y, sin embargo, la respuesta posprandial puede ser diferente. En este sentido, Abia et al²³ demostraron que el consumo del aceite de oliva virgen, comparado con el aceite de girasol alto en oleico, reduce la respuesta de las lipoproteínas ricas en triglicéridos durante el posprandio. Esto sugiere que existen otros factores en la composición del aceite de oliva que pueden ser causantes de estos efectos metabólicos. Un nuevo concepto, que actualmente está en estudio, es el de la influencia de la dieta habitual sobre la respuesta posprandial a la ingesta lipídica. Silva et al²⁴ compararon una dieta rica en grasa saturada (dieta control) frente a otras dos, con un contenido moderado o alto en MONO. Tras la intervención, las ricas en grasa MONO redujeron la producción de apo B-48, lo que sugiere que el tamaño de los quilomicrones se incrementa con dicha grasa, que origina quilomicrones de mayor tamaño y potencialmente menos aterogénicos.

Otro factor de riesgo, también muy vinculado a la dieta, es la presión arterial. Su posible modificación por el aceite de oliva es menos conocida que lo que sucede con el metabolismo lipídico, aunque desde hace años se ha sugerido en estudios observacionales y, últimamente, en la cohorte española del Proyecto SUN²⁵. Algunos ensayos clínicos, realizados recientemente en personas sanas, han profundizado igualmente en el beneficio de la DM, mostrando una reducción de los valores de presión arterial, en comparación con dietas pobres en grasa, o ricas en grasas saturadas^{26,27}. Un efecto similar se ha constatado en diabéticos tipo 2²⁸ y, en un estudio muy interesante, Ferrara et al²⁹ refrendaron el efecto beneficioso del aceite de oliva en pacientes hipertensos, al ver que los que seguían una dieta rica en grasa poliinsaturada requerían más tratamiento antihipertensivo que los que consumían aceite de oliva. También se ha demostrado que la ingesta isocalórica de este alimento, comparada con el de girasol, reduce la presión sistólica en ancianos hipertensos³⁰, lo que no se ha confirmado al comparar los aceites de oliva virgen y de soja, en pacientes hipertensos³¹. Pero los datos más recientes y especialmente interesantes son los de Esposito et al³², quienes mostraron, en un total de 180 pacientes con síndrome metabólico, que una DM se asociaba a una significativa reducción de la presión sistólica y diastólica a largo plazo (2 años), además de inducir otros muchos efectos antiinflamatorios y metabólicos, como luego comentaremos. Aunque en el modelo global de DM hay otros nutrientes que podrían reducir las cifras tensiona-

les, el aporte tan importante de calorías que supone el aceite de oliva le da un protagonismo especial a este alimento. Más recientemente, Psaltopoulou et al³³, en una cohorte griega perteneciente al estudio EPIC, que incluía a más de 20.000 personas, observaron que la adhesión a la DM se asociaba a cifras tensionales más bajas, y el aceite de oliva era un predictor individual de este efecto. Pero también existen trabajos que sugieren que tal acción no tendría que ser exclusiva de la grasa MONO, sino de los microcomponentes del aceite de oliva virgen. En un ensayo clínico, realizado en mujeres hipertensas, se constató que el beneficio tensional se evidenciaba especialmente con este tipo de aceite, y no cuando se consume aceite de girasol alto en oleico³⁴. Aunque esos hallazgos no siempre se han confirmado en personas sanas³⁵, cabe la posibilidad de que los componentes no grasos pudieran tener un efecto hipotensor propio. Ello sugiere el estudio de Fito et al³⁶, quienes observaron que el aceite de oliva, con elevado contenido en compuestos fenólicos, reducía la presión sistólica en pacientes hipertensos, con enfermedad coronaria, al compararlo con un aceite refinado del mismo origen. Tal vez tales efectos varían entre grupos de población, lo que puede limitar la generalización de los resultados, aunque el tema podría ser mucho más complejo, como se deduce del estudio de Soriguer et al³⁷. En él se encontró una relación inversa entre el consumo de MONO, en una población bien controlada, y los valores de presión arterial, asociándose el riesgo de hipertensión con la presencia de compuestos polares en el aceite utilizado para freír. En el futuro merecerá la pena profundizar en estas observaciones que atañen al modo como se procesan los alimentos.

Otro factor de riesgo cardiovascular principal es la diabetes mellitus tipo 2. En un estudio ya clásico se demostró que una dieta rica en MONO (33% del aporte calórico diario) redujo las necesidades de insulina en pacientes diabéticos, en comparación con otra rica en hidratos de carbono³⁸. Diferentes estudios posteriores parecían corroborar tales datos, y un metaanálisis mostró que la grasa MONO, comparada con los hidratos de carbono, mejoró tanto el perfil lipídico como el índice glucémico, sin diferencias en los valores de insulina basales y en los de hemoglobina glucosilada³⁹. Desde entonces se han completado varios ensayos clínicos, con resultados dispares, al no confirmar siempre diferencias en el control glucémico, o en el perfil lipídico, de enfermos o de personas en alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2⁴⁰⁻⁴². En un trabajo posterior de nuestro grupo, en una población joven y sana,

no se observaron diferencias en la sensibilidad periférica a la insulina tras la ingesta de una dieta rica en MONO, frente otra rica en hidratos de carbono⁴³. No hay pues datos concluyentes de que estos últimos aumenten la resistencia periférica a la insulina en personas normales. Otra cuestión sería lo que ocurre en personas con sensibilidad a la insulina disminuida, en las cuales la ingesta de hidratos de carbono incrementaría la oferta de glucosa, forzando la necesidad de hormona, lo que se traduciría en un empeoramiento del metabolismo de los hidratos de carbono. En tales casos la ingesta isocalórica de MONO mejoraría el metabolismo de la insulina⁴⁴⁻⁴⁷. Otra cuestión diferente es lo que sucede con los ácidos grasos saturados, como recientemente, en el estudio KANWU, han demostrado Vessby et al⁴⁸. Al modificar la proporción de ácidos grasos, disminuyendo los saturados y aumentando los MONO, se mejora la sensibilidad a la hormona en personas sanas, aunque no se modificó su secreción. Por tanto, la ingesta de grasa saturada puede aumentar la resistencia a la insulina, mientras que la MONO la disminuye; el efecto de los hidratos de carbono está condicionado a la sensibilidad previamente subyacente a la acción de la hormona.

Efectos del aceite de oliva sobre otros mecanismos de la arteriosclerosis

A partir de los llamativos resultados del Estudio del Corazón de Lyon, en que el beneficio cardiovascular quedaba sin explicar por la modificación de los factores de riesgo, se comenzó a pensar que la intervención dietética induce efectos mucho más complejos que la acción sobre las lipoproteínas⁵. A partir de ahí se ha desarrollado una extensa investigación, confirmándose los múltiples efectos “pleiotrópicos” de la grasa MONO, como antes hemos apuntado. Pero además, existen datos que sugieren que, en el caso del aceite de oliva virgen, se producirían beneficios adicionales, dependientes también de sus componentes minoritarios, como seguidamente comentaremos.

Beneficios sobre la hemostasia

La hemostasia es un complejo mecanismo que mantiene la fluidez de la sangre y que resulta de la interacción de dos cascadas enzimáticas de acción contrapuesta, la coagulación y la fibrinólisis (fig. 1). Aunque existe aún mucho que avanzar, este campo ha merecido un especial interés, ya que la dieta rica en aceite de oliva podría influir en muchos de ellos, como se resume en la tabla 2. Este hecho es muy incitante, habida cuenta de que en

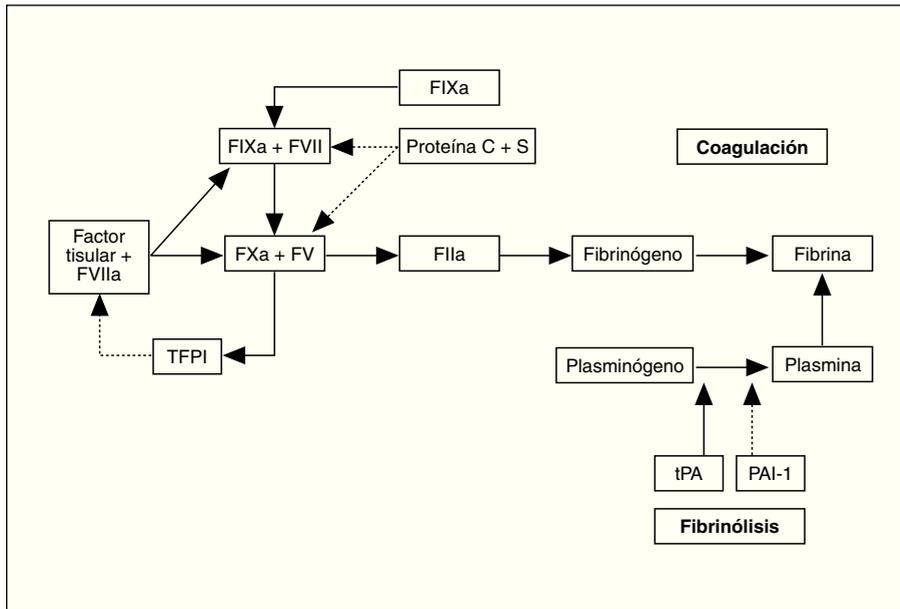


Figura 1. Mecanismos de la coagulación y la fibrinólisis. La flecha discontinua significa inhibición y la continua equivale a estimulación.

las personas de elevado riesgo cardiovascular podría existir una activación crónica de los mecanismos de la trombosis, condicionando lo que se podría calificar de un ambiente protrombótico⁴⁹. Hace años, Sirtori et al⁵⁰ observaron que una dieta rica en aceite de oliva, en personas sanas, disminuía la sensibilidad de las plaquetas al colágeno, mientras que el aceite de maíz aumentaba el umbral de agregabilidad al ácido araquidónico. Posteriormente se confirmó que una dieta rica en MONO, comparada con otra de elevado contenido en poliinsaturados, disminuía la excreción urinaria de 11-dehidro-tromboxano B₂, un metabolito del TXB₂, derivado a su vez del TXA₂, producto con actividad proagregante, generado por la acción de la ciclooxigenasa en las plaquetas y el endotelio⁵¹. Posteriores estudios han dado resultados confusos y paradójicos, que incluso podrían ser, con respecto a los MONO, desfavorables o similares a los de distintos ácidos grasos, con un incremento de la excreción urinaria de metabolitos del TXB₂ en comparación con la grasa saturada⁵²⁻⁵⁴. Son muchas las razones que podrían explicar resultados dispares, cuestión por otra parte habitual en los estudios de intervención, dada su gran complejidad y las dificultades propias de tales ensayos, heterogéneos en sus diseños, con peculiaridades propias de distintas poblaciones o con una gran variabilidad metodológica y experimental, incluida la potencial confusión derivada de los muchos alimentos o nutrientes que se consumen junto a la grasa en estudio⁵⁵. De todos modos, los trabajos más recientes

Tabla 2. Efectos de la dieta rica en aceite de oliva en la hemostasia

Mecanismos relacionados con la hemostasia	Cambios esperados
Función plaquetaria	Menor agregabilidad
Factor Von Willebrand	Disminución de sus valores plasmáticos
Factor tisular	Reduce su expresión en células mononucleares
	Reducción de los valores plasmáticos
Factor VII	Menor activación posprandial
Fibrinólisis	Reducción de los valores plasmáticos del inhibidor tisular PAI-1

parecen confirmar los resultados iniciales, que apuntaban un beneficio de la ingesta de MONO en la coagulación y la fibrinólisis. En uno de ellos, a las 8 semanas de una dieta rica en aceite de colza y girasol, con alto contenido en oleico, se redujo la agregabilidad plaquetaria a 3 agonistas (ácido araquidónico, colágeno y ADP), si bien a las 16 semanas sólo se mantenía el efecto sobre el último⁵⁶. Los mismos autores confirmaron esos datos en un cuidadoso estudio, con dos valores de ingesta de grasa MONO (el 18 y el 15% del aporte calórico global), al compararla con grasa saturada (16%). Aunque el beneficio del consumo elevado fue mayor a corto plazo (8 semanas), el efecto de ambos grados de ingesta se igualaba con el tiempo (16 semanas), manteniendo una disminución de la agre-

gación inducida por el ácido araquidónico⁵⁷. Otra cuestión interesante es si la riqueza en componentes minoritarios de los aceites utilizados podría inducir una influencia específica. En ese sentido, Violi et al⁵⁸ observaron que 40 ml/día de aceite de oliva virgen, rico en compuestos fenólicos, se acompañó a las 7 semanas de una disminución de los valores plasmáticos de TXB₂, frente a un aceite con un contenido más bajo en tales componentes. Más recientemente el mismo autor ha confirmado estos hallazgos, ahora con experimentos realizados durante la fase posprandial de la ingesta de 2 aceites similares a los del anterior estudio⁵⁹. Ello concuerda perfectamente con los datos encontrados in vitro con células endoteliales de cordón umbilical, que secretaban menos TXB₂ cuando se exponían a partículas posprandiales obtenidas tras el consumo de aceite de oliva rico en microcomponentes⁶⁰. Finalmente, un factor circulante que favorece la adhesión de las plaquetas al endotelio denudado, el factor von Willebrand, podría reducirse con dietas ricas en aceite de oliva, aunque el significado biológico de estos hechos no se conozca con precisión⁶¹.

De los factores de la hemostasia, uno de los que ha suscitado un interés más especial es el factor VII (FVII) ya que, junto a los de la fibrinólisis, podría tener un papel central en el desarrollo de enfermedad coronaria^{62,63}. En los primeros estudios se estableció que su actividad en ayunas se incrementa con la ingesta habitual de cualquier tipo de grasa, de modo que el ácido palmítico aumentaría los niveles de FVII coagulante (FVIIc)⁶⁴ mientras que la grasa MONO elevaría los del FVII activado (FVIIa)⁶⁵. En un estudio realizado con ácido oleico se observó un efecto posiblemente ligado al sexo, ya que sólo las mujeres tendrían valores más bajos, en comparación con la grasa saturada⁶⁶. El efecto favorable también se ha confirmado con una dieta rica en MONO, procedente de colza, en pacientes hipertriglicéridémicos⁶⁷, y en una población en la que se comparó un modelo de DM frente a otro pobre en grasa o rico en grasa saturada, con menores valores de FVIIa respecto de la primera⁶⁸. La posibilidad de que haya un efecto propio de la grasa MONO en los valores de FVIIc se refuerza porque sus valores descendieron con una dieta rica en aceite de girasol alto en oleico, en personas sanas⁶⁹. En ese mismo sentido, Larsen et al no observaron diferencias ni en FVIIa ni en FVIIc, al comparar entre sí varios aceites de semilla, enriquecidos en MONO (girasol, oliva y colza), aunque en un estudio posprandial el incremento de FVIIa fue menor tras el aceite de oliva virgen, lo que sugiere que sus micronutrientes podrían amortiguar la activación

del FVII inducida por la grasa. Un hecho interesante, que se ha puesto en evidencia recientemente, es que la activación posprandial de FVII, tras la ingesta aguda de grasa, podría depender de la dieta habitual que mantenga la persona, de modo que el consumo crónico del aceite de oliva evitaría la activación tras una ingesta aguda de grasa⁷⁰. Resultados parecidos se observaron con una dieta prolongada rica en MONO (18% de aporte energético), comparada con otra más pobre en ese tipo de grasa (15%), procedente de aceites refinados. Ese hecho, confirmado por otros autores, se ha explicado porque la dieta rica en MONO favorece que el número de quilomicrones posprandiales actúe atenuando la activación del factor indicado⁷¹.

Otro mecanismo clave e importante de la hemostasia es la fibrinólisis, crucial para la reabsorción del trombo. Su actividad depende de la acción del activador tisular del plasminógeno (tPA), gracias al cual se genera la plasmina, enzima que hidroliza la fibrina recién formada y evita su crecimiento. Su mecanismo regulador más importante depende de los valores plasmáticos del inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), los cuales se incrementan con dietas ricas en ácido palmítico⁷². Sin embargo, una DM, rica en aceite de oliva, redujo sus concentraciones, en comparación con otra pobre en grasa⁷³. Existen, sin embargo, datos discrepantes, como un estudio posterior, que utilizó aceite refinado de semillas, mientras que nuevamente el aceite de oliva virgen, en pacientes hipertensos, redujo los valores plasmáticos de PAI-1, en comparación con el aceite de soja⁷⁴. Nuevos trabajos, con dietas ricas en aceite de oliva, confirmaban de nuevo su efecto beneficioso, lo que lleva a pensar que podría existir una acción específica, de sus micronutrientes, en la fibrinólisis^{75,76}. Menos definitivos son aun los datos sobre el fibrinógeno, tal vez porque al ser un marcador inflamatorio sus concentraciones podrían depender principalmente de la inflamación subyacente. En un estudio en el que los participantes consumieron una dieta rica en MONO, procedente de aceites refinados, se incrementaron sus valores⁶⁷ mientras que la DM los redujo, al mismo tiempo que otros parámetros inflamatorios⁷⁷. Serán necesarios más estudios para definir estos efectos⁷⁸.

Endotelio y aceite de oliva

La alteración inicial, que precede al desarrollo de arteriosclerosis, es la afectación endotelial, lo que condiciona que sus células expresen en la superficie moléculas que favorecen la adhesión de las células mononucleares circulantes. De este modo

se iniciaría el proceso inflamatorio que conduce a la pérdida de sus propias funciones. Entre ellas es especialmente relevante la respuesta vasodilatadora dependiente del óxido nítrico, y la capacidad de reducir el riesgo trombogénico, al cual nos hemos referido. El mecanismo celular que media la expresión de los genes de respuesta inflamatoria, tanto en el endotelio como en las demás células que participan en la inflamación de la pared vascular, depende de los factores de transcripción, entre los que es especialmente conocido el NF- κ B, mediador que es sensible a los cambios oxidativos. En este campo tiene especial interés la demostración de que la suplementación con ácido oleico, a un medio de cultivo de células endoteliales, reduce la activación transcripcional del citado factor en estas células, de un modo similar a como lo hace un ácido graso omega-3, el alfa linolénico, y al contrario del efecto proinflamatorio del ácido linoleico⁷⁹. Este hecho es congruente con la demostración previa de Carluccio et al⁸⁰, quienes observaron, también en un modelo de cultivo de células endoteliales, que la incorporación de ácido oleico a los lípidos de la membrana celular disminuyó la expresión de la molécula de adhesión VCAM-1, la primera que se expresa en la superficie de las células, cuando se inicia su activación. Esta acción antiinflamatoria de los MONO también explica que el enriquecimiento de las partículas de LDL con ácido oleico, durante el consumo de distintos tipos de dieta, disminuyera su capacidad para inducir quimiotaxis y adhesión de los monocitos⁸¹. En un paso más, nosotros hemos observado recientemente que la ingesta de aceite de oliva reducía la expresión de NF- κ B en células mononucleares, obtenidas durante la fase posprandial de personas sanas, de un modo similar a lo que también se observaba con la ingesta de ácido linolénico, y al contrario del efecto proinflamatorio de la grasa saturada. Pero además, en ese mismo estudio, el aceite de oliva redujo la concentración plasmática de otra molécula de adhesión, el ICAM-1⁸². Este efecto antiinflamatorio se ha observado, en el caso de la DM, tanto en estudios observacionales como de intervención. Especialmente relevante es el trabajo, antes mencionado, publicado por Esposito et al³² al observar, en un ensayo clínico en 180 pacientes con síndrome metabólico, de 2 años de duración, que la DM redujo la prevalencia de ese síndrome, mejorando la sensibilidad a la insulina y disminuyendo los valores de proteína C reactiva e interleucinas 6, 7 y 18³.

Aunque aún nos movemos en un terreno bastante especulativo, el efecto antiinflamatorio del aceite de oliva habría que considerarlo en el contexto de

la inflamación que se produce durante la ingesta de dietas de alta energía, capaces de promover una superproducción de especies reactivas de oxígeno y de inducir cambios en la fracción 3 del complemento, con la consiguiente puesta en marcha de la disfunción endotelial, adhesión de leucocitos a la pared y la consiguiente emigración al espacio subendotelial^{83,84}. Existen datos sugestivos de que las grasas con capacidad antioxidante o estabilizadoras de las membranas podrían proteger a las células endoteliales⁸⁵. En este contexto, los MONO tendrían un menor efecto prooxidante, evitando la activación de las células de la pared vascular. Esta capacidad se conoce desde hace años, cuando se demostró que las LDL aumentan su resistencia a la oxidación cuando la dieta tiene un mayor contenido en dicho tipo de grasa^{76,86-88}. Pero además, en el caso del aceite de oliva, y por el efecto añadido de sus microcomponentes, su capacidad para amortiguar el ambiente prooxidante sería mayor, como se ha demostrado en los últimos años^{89,92}. De tales microcomponentes, la fracción probablemente más implicada en esta protección son los compuestos fenólicos, entre los que predominan la oleuropeína, una aglicona en cuya hidrólisis se genera tirosol e hidroxitirosol, que en su forma libre y en sus formas secoroides y conjugadas representan el 80% de los compuestos fenólicos del aceite de oliva virgen. Estos productos se absorben en el intestino humano, de manera dependiente de la dosis, y en estudios experimentales han mostrado propiedades antioxidantes, actividad quimiopreventiva y capacidad para mejorar la función endotelial, disminuyendo la expresión de moléculas de adhesión celular, aumentando la disponibilidad de óxido nítrico y neutralizando los radicales libres intracelulares. Además, también pueden modificar la hemostasia, inhibiendo la agregación plaquetaria y mostrando propiedades antitrombóticas, tanto en estudios experimentales como de intervención humana⁹³. Se ha observado que la ingesta de aceite de oliva virgen, rico en dichos componentes, aumenta el contenido fenólico total de las LDL, por lo que serían susceptibles de ejercer su acción en la íntima arterial, donde se desarrolla la oxidación de las LDL¹. Por otra parte, existen estudios experimentales indicativos de que estos compuestos disminuyen in vitro la oxidación de las LDL⁹⁴, aunque el efecto antioxidante se detecta también in vivo, con un volumen de ingesta de aceite de oliva que está dentro del consumo habitual. Por lo tanto, la DM podría modular el estrés oxidativo celular, modificando las lipoproteínas y regulando a la baja los mediadores inflamatorios, amortiguando la activación de los

genes implicados en la inflamación, probablemente a través del NF- κ B u otros factores de transcripción. La riqueza en microcomponentes del aceite de oliva virgen es muy elevada y aún no conocemos el efecto de la mayoría de ellos; es posible incluso que actúen por un efecto directo, similar al de los antiinflamatorios no esteroideos, inhibiendo al sistema de las ciclooxigenasas, sin tener que mediar su acción por la acción antioxidante⁹⁵.

Como antes indicamos, existen evidencias de que la capacidad vasodilatadora del endotelio, dependiente de la biodisponibilidad endotelial de óxido nítrico, es uno de los mecanismos que primero se altera cuando esta estructura se lesiona. Este fenómeno es tan precoz que incluso se detecta en presencia de un factor de riesgo aislado, sin necesidad de que existe una alteración anatómica demostrable de la pared arterial. El interés de este fenómeno se justifica porque esta alteración tiene carácter predictivo del riesgo de sufrir episodios coronarios, además de que se dispone de métodos no cruentos para su detección, aunque no estén validados para la toma de decisiones en la clínica^{96,97}. En los últimos años se ha demostrado que distintos nutrientes, en especial los de mayor capacidad antioxidante, el ácido fólico, la grasa omega-3 o alimentos como el vino o el té, pueden mejorar la respuesta vasodilatadora endotelial^{98,99}. El efecto vasodilatador de los MONO es menos conocido, ya que los estudios iniciales mostraron que la ingesta de cualquier tipo de grasa empeoraría la respuesta vasodilatadora, corrigiéndose con la administración simultánea de antioxidantes, como vitamina E y C o una ensalada con vinagre¹⁰⁰. En un estudio de nuestro grupo observamos que un modelo de DM, en pacientes con hipercolesterolemia moderada, fue capaz de incrementar la dilatación dependiente del endotelio, respecto a una dieta rica en grasa saturada. Además, de un modo concordante, disminuyeron las cifras plasmáticas de P-selectina¹⁶. Este estudio tiene el interés de que la dieta era rica en grasa, procedente en su mayoría del aceite de oliva virgen, desestimando la idea de que una ingesta elevada de grasa sería perjudicial. Para definir el posible papel de los MONO, y de los microcomponentes que existen en este alimento, hemos llevado a cabo un estudio, en pacientes con hipercolesterolemia, en el que observamos que la respuesta vasodilatadora, dependiente del endotelio, está condicionada por su riqueza en compuestos fenólicos. Pero además el aceite de oliva virgen indujo una mayor biodisponibilidad de óxido nítrico, reduciendo los valores de marcadores de oxidación, como lipoperóxidos y F2- isoprostanos⁹¹.

En resumen, la DM es un modelo de alimentación con abundante contenido en grasa MONO, capaz de inducir un amplio abanico de efectos biológicos sobre el sistema cardiovascular. Sin embargo, los estudios más recientes están definiendo gradualmente que hay algunos beneficios que dependen o se potencian con la ingesta de aceite de oliva rico en microcomponentes, como sucede con el aceite de oliva virgen. Por tanto, este alimento tendría un doble beneficio, por una parte vinculado a su tipo de grasa y por otra dependiendo de su concentración en micronutrientes. Gracias a ello, el predominio de este alimento en nuestra dieta favorecerá un mejor perfil lipídico, un ambiente menos protrombótico, tendrá un efecto antioxidante y antiinflamatorio, con mayor capacidad para proteger el endotelio. En el futuro, la aplicación de los enfoques disponibles de genómica funcional, las técnicas proteómicas, la metabonomía y la biología de sistemas, en su conjunto, facilitarán una comprensión más integral de sus efectos saludables. En cualquier caso parece evidente que la grasa fundamental de la DM debe ser el aceite de oliva y no otra fuente grasa, aunque tengan un elevado contenido en ácido oleico.

Bibliografía

1. Pérez-Jiménez F. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *Eur J Clin Invest*. 2005;35:421-4.
2. Hu F. The Mediterranean diet and mortality. Olive oil and beyond. *N Engl J Med*. 2003;348:2595-6.
3. Serra-Majem LI, Cruz JN, Ribas L, Tur JA. Olive oil and the Mediterranean diet: beyond the rhetoric. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:2-7.
4. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet*. 2002;360:1455-61.
5. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 1994;343:1454-9.
6. Owen RW, Giacosa A, Hull WE, Haubner R, Wurtele G, Spiegelhalder B, et al. Olive-oil consumption and health: the possible role of antioxidants. *Lancet Oncol*. 2000;1:107-12.
7. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation*. 1970;41:1-211.
8. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1146-55.
9. Pérez-Jiménez F, Fuentes F, Fernández de la Puebla R, López-Miranda J. Efectos pleiotrópicos de la grasa de la dieta sobre el riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler*. 2003;15:27-32.
10. Pérez-Jiménez F, López-Miranda J, Mata P. Protective effect of dietary monounsaturated fat on arteriosclerosis: beyond cholesterol. *Atherosclerosis*. 2002;163:385-98.
11. Mutanen M, Freese R. Fats, lipids and blood coagulation. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12:25-9.
12. Moreno JJ, Mitjavila MT. The degree of unsaturation of dietary fatty acids and the development of atherosclerosis. *J Nut Biochem*. 2003;14:182-95.

13. Visioli F, Bogani P, Grande S, Galli C. Mediterranean food and health: building human evidence. *J Physiol Pharmacol*. 2005; 56:37-49.
14. US Food and Drug Administration. FDA allows qualified health claim to decrease risk of coronary heart disease. 2004. Disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01129.html>
15. Jansen S, Lopez-Miranda J, Castro P, Lopez-Segura F, Marin C, Ordovas JM, et al. Low-fat and high-monounsaturated fatty acid diets decrease plasma cholesterol ester transfer protein concentrations in young, healthy, normolipemic men. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:36-41.
16. Fuentes F, Lopez-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Paez J, Paz-Rojas E, et al. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med*. 2001;134:1115-9.
17. Mata P, Garrido JA, Ordovas JM, Blazquez E, Álvarez-Sala LA, Rubio MJ, et al. Effect of dietary monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins and apolipoproteins in women. *Am J Clin Nutr*. 1992;56:77-83.
18. Kris-Etherton PM, Derr J, Mitchell DC, Mustad VA, Russell ME, McDonnell ET, et al. The role of fatty acid saturation on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins: I. Effects of whole food diets high in cocoa butter, olive oil, soybean oil, dairy butter, and milk chocolate on plasma lipids of young men. *Metabolism*. 1993;42:121-9.
19. Thijssen MA, Mensink RP. Small differences in the effects of stearic acid, oleic acid, and linoleic acid on the serum lipoprotein profile of humans. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:510-6.
20. Benkhalti F, Prost J, Paz E, Pérez-Jiménez F, El Modafar C, El Boustani S. Effects of feeding virgin olive oil or their polyphenols on lipid of rat liver. *Nut Res*. 2002;22:1067-75.
21. Williams CM. Dietary interventions affecting chylomicron and chylomicron remnant clearance. *Atherosclerosis*. 1998;141:87-92.
22. Roche HM, Zampelas A, Knapper JM, Webb D, Brooks C, Jackson KG, et al. Effect of long-term olive oil dietary intervention on postprandial triacylglycerol and factor VII metabolism. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:552-60.
23. Abia R, Pacheco YM, Perona JS, Montero E, Muriana FJ, Ruiz-Gutierrez V. The metabolic availability of dietary triacylglycerols from two high oleic oils during the postprandial period does not depend on the amount of oleic acid ingested by healthy men. *J Nutr*. 2001;131:59-65.
24. Silva KD, Kelly CN, Jones AE, Smith RD, Wootton SA, Miller GJ, et al. Chylomicron particle size and number, factor VII activation and dietary monounsaturated fatty acids. *Atherosclerosis*. 2003; 166:73-84.
25. Martinez-Gonzalez MA. The SUN cohort study (Seguimiento University of Navarra). *Public Health Nutr*. 2006;9:127-31.
26. Mensink RP, Janssen MC, Katan MB. Effect on blood pressure of two diets differing in total fat but not in saturated and polyunsaturated fatty acids in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr*. 1988;47:976-80.
27. Salas J, Lopez Miranda J, Jansen S, Zambrana JL, Castro P, Paniagua JA, et al. La dieta rica en grasa monoinsaturada modifica beneficiosamente el metabolismo de los carbohidratos y la presión arterial. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:765-9.
28. Rasmussen OW, Thomsen C, Hansen KW, Vesterlund M, Wintner E, Hermansen K. Effects on blood pressure, glucose, and lipid levels of a high-monounsaturated fat diet compared with a high-carbohydrate diet in NIDDM subjects. *Diabet Care*. 1993; 16:1565-71.
29. Ferrara LA, Raimondi AS, D'Episcopo L, Guida L, Dello Russo A, Marotta T. Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med*. 2000;160:837-42.
30. Perona JS, Canizares J, Montero E, Sanchez-Dominguez JM, Catala A, Ruiz-Gutierrez V. Virgin olive oil reduces blood pressure in hypertensive elderly subjects. *Clin Nutr*. 2004;23:1113-21.
31. Trifiletti A, Scamardi R, Gaudio A, Lasco A, Frisina N. Hemostatic effects of diets containing olive or soy oil in hypertensive patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:179-80.
32. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292:1440-6.
33. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1012-8.
34. Ruiz-Gutierrez V, Muriana FJ, Guerrero A, Cert AM, Villar J. Plasma lipids, erythrocyte membrane lipids and blood pressure of hypertensive women after ingestion of dietary oleic acid from two different sources. *J Hypertens*. 1996;14:1483-90.
35. Espino A, Lopez Miranda, Castro P, Rodriguez M, Lopez Segura F, Blanco A, et al. Monounsaturated fatty acid enriched diets lower plasma insulin levels and blood pressure in healthy young men. *Nutr Metab Cardiovas Dis*. 1996;6:147-54.
36. Fito M, Cladellas M, De la Torre R, Marti J, Alcantara M, Pujadas-Bastardes M, et al. The members of the SOLOS Investigators. Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis*. 2005;181:149-58.
37. Soriguer F, Rojo-Martinez G, Dobarganes MC, Garcia Almeida JM, Esteva I, Beltran M, et al. Hypertension is related to the degradation of dietary frying oils. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:1092-97.
38. Garg A, Bonanome A, Grundy SM, Zhang Z-J, Unger RH. Comparison of high-carbohydrate diet with a high-monounsaturated-fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1988;319:829-34.
39. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:577-82.
40. Rodriguez-Villar C, Manzanares JM, Casals E, Perez-Heras A, Zambon D, Gomis R, et al. High-monounsaturated fat, olive oil-rich diet has effects similar to a high-carbohydrate diet on fasting and postprandial state and metabolic profiles of patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2000;49:1511-7.
41. Luscombe ND, Noakes M, Clifton PM. Diets high and low in glycemic index versus high monounsaturated fat diets: effects on glucose and lipid metabolism in NIDDM. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53:473-8.
42. Thomsen C, Rasmussen O, Christiansen C, Pedersen E, Vesterlund M, Storm H, et al. Comparison of the effects of a monounsaturated fat diet and a high carbohydrate diet on cardiovascular risk factors in first degree relatives to type-2 diabetic subjects. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53:818-23.
43. Pérez-Jiménez F, López-Miranda J, Pinillos MD, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J, Pinillos MD, et al. A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons. *Diabetologia*. 2001;44:2038-43.
44. Garg A, Grundy SM, Koffler M. Effect of high carbohydrate intake on hyperglycemia, islet function, and plasma lipoproteins in NIDDM. *Diabetes Care*. 1992;15:1572-80.
45. Lichtenstein A, Schwab US. Relationship of dietary fat to glucose metabolism. *Atherosclerosis*. 2000;150:227-43.
46. Garg A. High-Monounsaturated fat diet for diabetic patients. *Diabetes Care*. 1994;17:242-6.
47. Berry EM. Dietary fatty acids in the management of diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 1997;66:991-7.
48. Vessby B, Unsutupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivelles AA, Tapsell LC, et al. KANWU Study. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia*. 2001;44:312-9.
49. Mutanen M, Freese R. Fats, lipids and blood coagulation. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12:25-9.
50. Sirtori CR, Tremoli E, Gatti E, Montanari G, Sirtori M, Colli S, et al. Controlled evaluation of fat intake in the Mediterranean diet: comparative activities of olive oil and corn oil on plasma lipids and platelets in high-risk patients. *Am J Clin Nutr*. 1986;44:635-42.
51. Lahoz C, Alonso R, Ordovas JM, Lopez-Farre A, De Oya M, Mata P. Effects of dietary fat saturation on eicosanoid production, platelet aggregation and blood pressure. *Eur J Clin Invest*. 1997; 27:780-7.
52. Thijssen MA, Hornstra G, Mensink RP. Stearic, oleic, and linoleic acids have comparable effects on markers of thrombotic tendency in healthy human subjects. *J Nutr*. 2005;135:2805-11.
53. Freese R, Mutanen M, Valsta LM, Salminen I. Comparison of the effects of two diets rich in monounsaturated fatty acids differing

- in their linoleic/alpha-linolenic acid ratio on platelet aggregation. *Thromb Haemost.* 1994;71:73-7.
54. Turpeinen AM, Pajari AM, Freese R, Sauer R, Mutanen M. Replacement of dietary saturated by unsaturated fatty acids: effects of platelet protein kinase C activity, urinary content of 2,3-dinor-TXB2 and in vitro platelet aggregation in healthy man. *Thromb Haemost.* 1998;80:649-55.
 55. Rajaram S. The effect of vegetarian diet, plant foods, and phytochemicals on hemostasis and thrombosis. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:552-8.
 56. Kelly CM, Smith RD, Williams CM. Dietary monounsaturated fatty acids and haemostasis. *Proc Nutr Soc.* 2001;60:161-70.
 57. Smith RD, Kelly CN, Fielding BA, Hauton D, Silva KD, Nydahl MC, et al. Long-term monounsaturated fatty acid diets reduce platelet aggregation in healthy young subjects. *Br J Nutr.* 2003;90:597-606.
 58. Visioli F, Caruso D, Grande S, Bosisio R, Villa M, Galli G, et al. Virgin Olive Oil Study (VOLOS): vasoprotective potential of extra virgin olive oil in mildly dyslipidemic patients. *Eur J Nutr.* 2005;44:121-7.
 59. Bogani P, Galli C, Villa M, Visioli F. Postprandial anti-inflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil. *Atherosclerosis.* 2006. [En prensa].
 60. Perona JS, Martinez-Gonzalez J, Sanchez-Dominguez JM, Badimon L, Ruiz-Gutierrez V. The unsaponifiable fraction of virgin olive oil in chylomicrons from men improves the balance between vasoprotective and prothrombotic factors released by endothelial cells. *J Nutr.* 2004;134:3284-9.
 61. Rasmussen O, Thomsen C, Ingerslev J, Hermansen K. Decrease in von Willebrand factor levels after a high-monounsaturated-fat diet in non-insulin-dependent diabetic subjects. *Metabolism.* 1994;43:1406-9.
 62. Ye Z, Liu EH, Higgins JP, Keavney BD, Lowe GD, Collins R, et al. Seven haemostatic gene polymorphism in coronary disease: meta-analysis of 66 155 cases and 91 307 controls. *Lancet.* 2006;367:651-8.
 63. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342:1792-801.
 64. Tholstrup T, Marckmann P, Jespersen J, Sandstrom B. Fat high in stearic acid favorably affects blood lipids and factor VII coagulant activity in comparison with fats high in palmitic acid or high in myristic and lauric acids. *Am J Clin Nutr.* 1994;59:371-7.
 65. Sanders T, Grassi T, Millar G, Humphries S. Dietary oleic and palmitic acids and postprandial factor VII in middle-aged men heterozygous and homozygous for factor VII R353Q polymorphism. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:220-5.
 66. Temme EH, Mensink RP, Hornstra G. Effects of diets enriched in lauric, palmitic or oleic acids on blood coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost.* 1999;81:259-63.
 67. Junker R, Piek B, Schulte H, Nofer R, Neufeld M, Assmann G, et al. Changes in hemostasis during treatment of hypertriglyceridemia with a diet rich in monounsaturated and n-3 polyunsaturated fatty acids in comparison with a low-fat diet. *Thromb Res.* 2001;101:355-66.
 68. Gomez P, Fernandez de la Puebla RA, Castro P, Lopez-Miranda J, Marin C, Fuentes F, et al. Efecto de la dieta mediterránea sobre los niveles plasmáticos del factor VII activado en personas sanas. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:285-9.
 69. Turpeinen AM, Mutanen M. Similar effects of diet high in oleic or linoleic acids on coagulation and fibrinolytic factors in healthy humans. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 1999;9:65-72.
 70. Roche HM, Zampelas A, Knapper JM, Webb D, Brooks C, Jackson KG, et al. Effect of long-term olive oil dietary intervention on postprandial triacylglycerol and factor VII metabolism. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:552-60.
 71. Silva KD, Kelly CN, Jones AE, Smith RD, Wootton SA, Miller GJ, et al. Chylomicron particle size and number, factor VII activation and dietary monounsaturated fatty acids. *Atherosclerosis.* 2003;166:73-84.
 72. Temme EH, Mensink RP, Hornstra G. Effects of diets enriched in lauric, palmitic or oleic acids on blood coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost.* 1999;81:259-63.
 73. Lopez-Segura F, Velasco F, Lopez-Miranda J, Castro P, Lopez-Pedreira R, Blanco A, et al. Monounsaturated fatty acid-enriched diet decreases plasma plasminogen activator inhibitor type 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:82-8.
 74. Trifiletti A, Scamardi R, Gaudio A, Lasco A, Frisina N. Hemostatic effects of diets containing olive or soy oil in hypertensive patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3:179-80.
 75. Avellone G, Di Garbo V, Cordova R, Scaffidi L, Bompiani GD. Effects of Mediterranean diet on lipid, coagulative and fibrinolytic parameters in two randomly selected population samples in Western Sicily. *Nut Met Cardiovasc Dis.* 1998;8:287-96.
 76. Perez-Jimenez F, Castro P, Lopez-Miranda J, Paz-Rojas E, Blanco A, Lopez-Segura F, et al. Circulating levels of endothelial function are modulated by dietary monounsaturated fat. *Atherosclerosis.* 1999;145:351-8.
 77. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:152-8.
 78. Poppit SD. Postprandial lipaemia, haemostasis, inflammatory response and other emerging risk factors for cardiovascular disease: The influence of fatty meals. *Curr Nut Food Sciences.* 2005;1:23-34.
 79. Toborek M, Lee YW, Garrido R, Kaiser S, Hennig B. Unsaturated fatty acids selectively induce an inflammatory environment in human endothelial cells. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:119-25.
 80. Carluccio MA, Massaro M, Bonfrate C, Siculella L, Maffia M, Nicolardi G, et al. Oleic acid inhibits endothelial activation: a direct vascular antiatherogenic mechanism of a nutritional component in the Mediterranean diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:220-8.
 81. Tsimikas S, Philis-Tsimikas A, Alexopoulos S, Sigari F, Lee C, Reaven PD. LDL isolated from Greek subjects on a typical diet or from American subjects on an oleate-supplemented diet endues less monocyte chemotaxis and adhesion when exposed to oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:122-30.
 82. Bellido C, Lopez-Miranda J, Blanco-Colio LM, Perez-Martinez P, Muriana FJ, Martin-Ventura JL, et al. Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor kappa B in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1487-91.
 83. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med.* 2006;354:610-21.
 84. Van Oostrom AJ, Alipour A, Plokker TW, Sniderman AD, Cabezas MC. The metabolic syndrome in relation to complement component 3 and postprandial lipemia in patients from an outpatient lipid clinic and healthy volunteers. *Atherosclerosis.* 2006. [En prensa].
 85. Henning B, Toborek M, McClain CJ. High-energy diets, fatty acids and endothelial cell function: implications for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2001;20:97-105.
 86. Rodriguez-Villar C, Perez-Heras A, Mercade I, Casals E, Ros E. Comparison of a high-carbohydrate and a high-monounsaturated fat, olive oil-rich diet on the susceptibility of LDL to oxidative modification in subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2004;21:142-9.
 87. Khan-Merchant N, Penumetcha M, Meilhac O, Parthasarathy S. Oxidized fatty acids promote atherosclerosis only in the presence of dietary cholesterol in low-density lipoprotein receptor knockout mice. *J Nutr.* 2002;132:3256-62.
 88. Mata P, Varela O, Alonso R, Lahoz C, De Oya M, Badimon L. Monounsaturated and polyunsaturated n-6 fatty acid-enriched diets modify LDL oxidation and decrease human coronary smooth muscle cell DNA synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:2088-95.
 89. Weinbrenner T, Fito M, De la Torre R, Saez GT, Rijken P, Tormos C, et al. Olive oils high in phenolic compounds modulate oxidative/antioxidative status in men. *J Nutr.* 2004;134:2314-21.
 90. Fito M, Cladellas M, De la Torre R, Marti J, Alcantara M, Pujadas-Bastardes M, et al. The members of the SOLOS Investigators. Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis.* 2005;181:149-58.

91. Ruano J, Lopez-Miranda J, Fuentes F, Moreno JA, Bellido C, Perez-Martinez P, et al. Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1864-8.
92. Sola R, La Ville AE, Richard JL, Motta C, Bargallo MT, Girona J, et al. Oleic acid rich diet protects against the oxidative modification of high density lipoprotein. *Free Radic Biol Med*. 1997;22:1037-45.
93. Owen RW, Mier W, Giacosa A, Hull WE, Spiegelhalter B, Bartsch H. Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoiridoids, lignans and squalene. *Food Chem Toxicol*. 2000;38:647-59.
94. Moreno JA, Lopez-Miranda J, Gomez P, Benkhalti F, El Boustani ES, Perez-Jimenez F. Efecto de los compuestos fenólicos del aceite de oliva virgen sobre la resistencia de las lipoproteínas de baja densidad. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:128-31.
95. Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, Lin J, Pika J, Han Q, et al. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature*. 2005;437:45-6.
96. Vogel RA. Brachial artery ultrasound: A noninvasive tool in the assessment of triglyceride-rich lipoproteins. *Clin Cardiol*. 1999;22:34-9.
97. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101:948-54.
98. West SG. Effect of diet on vascular reactivity: an emerging marker for vascular risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2001;3:446-55.
99. Mori TA, Watts GF, Burke V, Hilme E, Puddey IB, Beilin LJ. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic overweight men. *Circulation*. 2000;102:1264-9.
100. Vogel R. Antioxidants are useful in preventing cardiovascular disease: a debate. *Pro antioxidants*. *Can J Cardiol*. 1999;15:23-5.