

[r e v i s i ó n]

Aceite de oliva en nutrición clínica

Olive oil in clinical nutrition

Andrés Jiménez Sánchez

Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Instituto de Biomedicina de Sevilla (iBIS)

Palabras clave

Ácido oleico, compuestos minoritarios, salud cardiovascular, fórmula específica para diabetes, emulsión lipídica intravenosa.

>>RESUMEN

El aceite de oliva es el resultado de estrictos procesos de producción y certificación. Su principal ácido graso es monoinsaturado (ácido oleico) y también aporta ácidos grasos esenciales poliinsaturados (linoleico y α -linoléico). El aceite de oliva virgen extra (y en menor medida, otras categorías) cuenta con multitud de biomoléculas con interesantes propiedades *in vitro* o *ex vivo*. Su termoestabilidad lo hace adecuado para su consumo tanto en crudo como cocinado, aunque la inevitable oxidación térmica puede reducir sus propiedades organolépticas y deteriorar su composición química. El uso dietético del aceite de oliva (especialmente si es virgen extra o rico en polifenoles) puede proteger frente al desarrollo de enfermedad y mortalidad cardiovascular por la mejora de múltiples biomarcadores de salud cardiovascular, destacando la protección de partículas de LDL-colesterol frente a la oxidación. La evidencia sobre sus efectos beneficiosos en otras patologías requiere mayor desarrollo. El ácido oleico se utiliza de forma rutinaria en fórmulas artificiales de nutrición clínica. Las fórmulas de nutrición enteral basadas en ácido oleico mejoran variables de control metabólico que, aunque de interés clínico, tienen una significación limitada. Las fórmulas lipídicas en nutrición parenteral basadas en ácido oleico tienen un adecuado perfil de seguridad y mejoran ciertas limitaciones de las emulsiones lipídicas tradicionales. El estudio de los efectos sobre la salud del aceite de oliva y sus componentes es un campo en continuo desarrollo.

Nutr Clin Med 2023; XVII (2): 141-165

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.2.5124

Key words

Oleic acid, minor compounds, cardiovascular health, diabetes-specific formulae, intravenous lipidic emulsion.

<<ABSTRACT

Olive oil is the result of strict production and certification processes. Its main fatty acid is a monounsaturated fatty acid (oleic acid). Olive oil also provides polyunsaturated essential fatty acids (linoleic and α -linolenic). Extra-virgin olive oil (and to a lesser degree, other categories) has a myriad of biomolecules with interesting *in vitro* or *ex vivo* properties. Its thermostability makes it suitable for both raw consumption and cooking, although the inevitable thermal oxidation can reduce its organoleptic properties and deteriorate its

Correspondencia

Andrés Jiménez Sánchez
Email: andres.jimenez.endocrinologia@gmail.com

chemical composition. Dietary use of olive oil (especially in extra virgin olive oil or polyphenol-rich olive oil) may protect against the development of cardiovascular disease and mortality, by improving multiple biomarkers of cardiovascular health - especially its protection of LDL-cholesterol particles against oxidation. Evidence of its beneficial effects in other pathologies requires further development. Oleic acid is routinely used in artificial formulae in Clinical Nutrition. Oleic acid-based enteral nutrition formulae can improve metabolic control variables which-although of clinical interest-are of limited significance. Oleic acid-based lipid formulae in parenteral nutrition have an adequate safety profile and improve certain limitations of traditional lipid emulsions. The study of the health effects of olive oil and its constituents is a field in continuous development.

Nutr Clin Med 2023; XVII (2): 141-165

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.2.5124

>>INTRODUCCIÓN

El aceite de oliva (AO) es el jugo oleoso del fruto de *Olea europaea* L. Este alimento ha sido una piedra angular en las civilizaciones de la cuenca mediterránea. El objetivo de esta revisión narrativa es sintetizar sus principales características químicas y nutricionales, así como ilustrar la evidencia clínica acerca del uso de AO y sus componentes en nutrición clínica (enteral y parenteral) y dietética.

>>CLASIFICACIÓN Y CRITERIOS DE CALIDAD

Cuando el AO se obtiene por procedimientos físicos y sin más tratamiento que el lavado, la decantación, la centrifugación y la filtración, se considera aceite de oliva virgen (AOV). Cuando este AOV alcanza los más exigentes estándares organolépticos y químicos establecidos por el Reglamento n.º 2568/91 de la Comisión Europea¹ y la Norma Comercial del Consejo Oleícola Internacional (COI)², gana el reconocimiento de aceite de oliva virgen extra (AOVE). Los criterios de calidad y pureza designados por ambas instituciones para el AOVE quedan recogidos en las tablas I y II, respectivamente.

El AO extraído por métodos mecánicos, pero de inferior calidad, es designado como “aceite de oliva virgen lampante”. Este AO no llega al consumidor, sino que es industrialmente sometido a procesos de refinado, tras los cuales es mezclado de nuevo con AOV y designado como “aceite de oliva compuesto por aceites de oliva refinados y aceites de oliva virgen”, apareciendo en el etiquetado del consumidor como “aceite de oliva”. El detrito sólido (agua, piel y pulpa) resultante

de la molienda de la aceituna para extraer AOVE y AOV es el alpeorajo. El tratamiento de esta masa residual con disolventes orgánicos permite obtener “aceite de orujo de oliva crudo”. Este aceite, únicamente usado con fines industriales, presenta una mayor cantidad de ceras y esteroides, así como un distintivo perfil de compuestos fenólicos. Tras ser refinado, puede ser mezclado con AOV, obteniéndose el “aceite de orujo de oliva”, que llega al consumidor. El resumen con las diferentes formas de AO comercializadas en España queda recogido en la tabla III.

>>COMPOSICIÓN QUÍMICA

Desde un punto de vista químico, el AOVE puede dividirse en una fracción saponificable mayoritaria y una fracción insaponificable o de compuestos minoritarios recogidos en la tabla IV.

Ácidos grasos libres

Los ácidos grasos difieren en la longitud de su cadena (ácidos grasos de cadena corta, media y larga) y en el número y posición de dobles enlaces (ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados). Estas diferencias en su estructura les da diferentes propiedades físico-químicas que determinan diferentes roles en procesos metabólicos, inflamatorios, inmunes, oxidativos, de coagulación, cicatrización y homeostasis orgánica.

El AO es líquido a temperatura ambiente debido a su perfil de ácidos grasos. Los puntos de fusión de sus principales ácidos grasos son: 13 °C (ácido oleico), 65 °C (ácido palmítico), -5 °C (ácido linoico) y -11 °C (ácido α -linolénico)³.

TABLA I. CRITERIOS DE CALIDAD DEL ACEITE DE OLIVA VIRGEN EXTRA

Normativa común Reglamento n.º 2568/91 de la Comisión Europea y Norma Comercial del Consejo Oleícola Internacional (COI)	
Acidez libre (expresada como porcentaje de ácido oleico libre en peso)	≤ 0,8 %
Índice de peróxidos	≤ 20 mEq O ₂ /kg
Espectrofotometría ultravioleta	K270 ≤ 0,22 K232 ≤ 2,50 ΔK ≤ 0,01
Valoración organoléptica	Puntuación en “defectos”: Me = 0 Puntuación en “aabor afrutado”: Me > 0
Porcentaje de ésteres etílicos de ácidos grasos (EEAG)*	≤ 30 mg/kg
Normativa exclusiva de la Norma Comercial del Consejo Oleícola Internacional (COI)	
EEAG	≤ 35 mg/kg
Humedad y compuestos volátiles	≤ 0,20 % m/m
Impurezas insolubles	≤ 0,10 %
Niveles de metales traza	Fe: ≤ 3,0 mg/kg Cu: ≤ 0,1 mg/kg

K270: absorbancia a 270 nm; K232: absorbancia a 232 nm. Fe: hierro; Cu: cobre; Me: mediana; O₂: oxígeno.

*En cosechas desde 2015.

El ácido graso mayoritario del AO es el ácido oleico, un ácido graso monoinsaturado (MUFA) de la serie ω₉ que puede ser sintetizado por el organismo humano. Una de sus ventajas es su estabilidad frente a la oxidación a temperatura ambiente o tras ser calentado⁴. Su aporte en dietoterapia parece ser neutro o débilmente positivo en cuanto a inflamación⁵ y no afecta al diagnóstico o componentes del síndrome metabólico⁶, ejerciendo mecanismos antitumorales directos en modelos animales⁷.

Los principales ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) del AO y que actúan como ácidos grasos esenciales en humanos son el ácido α-linolénico (serie ω₃) y el ácido linoleico (serie ω₆). Estos ácidos grasos esenciales tienen diferentes funciones claves para la homeostasis de múltiples tejidos, como es la biosíntesis de moléculas de señalización y mantenimiento de propiedades físico-químicas de membranas⁸. A diferencia del ácido oleico, presentan menor termoestabilidad.

Cada PUFA ω₆ y sus respectivos metabolitos parece tener un diferente papel en cuanto a riesgo cardiovascular: en un estudio de cohortes, el ácido γ-linolénico fue protector, mientras que sus metabolitos ácidos adrenico y docosapentanoico fueron perjudiciales⁹. En un metaanálisis de 30 estudios de cohortes con 68.659 participantes y 15.198 eventos de interés, el ácido linoleico redujo de forma significativa la incidencia de enfermedad y muerte cardiovascular, mientras que el ácido araquidónico redujo la incidencia de enfermedad cardiovascular¹⁰. En otro metaanálisis de 44 estudios de cohortes con 65.411 participantes, los autores concluyeron que el consumo de ácido linoleico redujo de forma significativa la mortalidad por cualquier causa, muerte cardiovascular y por neoplasias¹¹. El consumo de ácido linoleico también se ha asociado en un metaanálisis de 20 estudios de cohortes con 39.740 participantes adultos como un factor protector frente al desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), aunque con heterogeneidad entre estudios¹². Tradicionalmente, se ha considerado que un desequilibrio en el aporte dietético de PUFA ω₆:ω₃ es perjudicial para la salud^{13,14}.

TABLA II. CRITERIOS DE PUREZA DEL ACEITE DE OLIVA VIRGEN EXTRA

Normativa común Reglamento n.º 2568/91 de la Comisión Europea y Norma Comercial del Consejo Oleícola Internacional (COI)	
3,5-estigmadieno	≤ 0,05 mg/kg
Isómeros trans de ácidos grasos insaturados: Σ C18:1 Σ C18:2 + C18:3	≤ 0,05 % del total ≤ 0,05 % del total
Contenido máximo en ácidos grasos: Mirístico α-linolénico Araquídico Eicosenoico Behénico Lignocérico	≤ 0,03 % del total ≤ 1,00 % del total ≤ 0,60 % del total ≤ 0,50 % del total ≤ 0,20 % del total ≤ 0,20 % del total
ΔECN42	≤ 0,2
2-gliceril-monopalmitato *	Según el porcentaje de ácido palmítico
Contenido total de esteroides	≥ 1000 mg/kg
Contenido máximo en esteroides: Colesterol Brassicasterol Campesterol Estigmasterol Δ-7-estigmasterol Σ β-sitosterol aparente* Σ eritrodil + uvaol	≤ 0,5 % del total ≤ 0,1 % del total ≤ 4,0 % del total < que campesterol ≤ 0,5 % del total ≥ 93,0 % del total ≤ 2,0 % del total (≤ 4,5 % si cumple el criterio de contenido total en ceras)
Σ C42 + C44 + C46	≤ 150 mg/kg
Estigmadieno	≤ 0,05 mg/kg
Normativa exclusiva de la Norma Comercial del Consejo Oleícola Internacional (COI)	
Contenido máximo en ácidos grasos: Palmítico Palmitoleico Heptadecanoico Heptadecenoico Esteárico Linoleico Eicosenoico	7,0 a 20,0 0,3 a 3,5 ≤ 0,4 ≤ 0,6 0,5 a 5,0 2,50 a 21,0 ≤ 0,50
Materia insaponificable total	≤ 15 g/kg

*Σ β-sitosterol aparente = β-sitosterol + Δ5,23-estigmastadienol + sitoestanol + Δ5-avenasterol + Δ5,24-estigmastadienol + cleroesterol

ΔECN42: diferencia entre la composición teórica de TAG y la real medida por HPLC; Σ C42+C44+C46: contenido total en ceras; HPLC: cromatografía líquida; TAG: triacilglicéridos.

TABLA III. FORMAS DE ACEITE DE OLIVA COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA

Nombre	Principales características
Aceite de oliva virgen extra	<p>Acidez $\leq 0,8\%$ Índice de peróxidos ≤ 20 mEq O₂/kg Ceras ≤ 250 mg/kg K270 $\leq 0,22$ Puntuación en "defectos": Me = 0 Puntuación en "sabor afrutado": Me > 0</p>
Aceite de oliva virgen	<p>Acidez < 2,0 % Índice de peróxidos ≤ 20 mEq O₂/kg Ceras ≤ 250 mg/kg K270 $\leq 0,25$ Puntuación en "defectos": Me (0-3,5] Puntuación en "sabor afrutado": Me > 0</p>
Aceite de oliva (formado por aceite de oliva refinado + aceite de oliva virgen extra)	<p>Acidez $\leq 1,0\%$ Índice de peróxidos ≤ 15 mEq O₂/kg Ceras ≤ 350 mg/kg K270 $\leq 0,99$</p>
Aceite de orujo de oliva (formado por aceite de orujo refinado + aceite de oliva virgen extra)	<p>Acidez $\leq 1,0\%$ Índice de peróxidos ≤ 15 mEq O₂/kg Ceras > 350 mg/kg K270 $\leq 1,70$</p>

En el momento actual, instituciones como la Asociación Americana del Corazón (AHA)¹⁵ y la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA)¹⁶ no recomiendan restringir el consumo de PUFA $\omega 6$. La EFSA recomienda una ingesta adecuada de ácido linoleico del 4% de la energía total, en relación con su capacidad dosis-dependiente para disminuir los niveles de LDL-colesterol y aumentar los de HDL-colesterol, mientras que la AHA recomienda sustituir grasas saturadas tanto por MUFA como por PUFA $\omega 6$, prefiriendo estos últimos. Aunque no existe consenso, tradicionalmente se ha considerado que una ratio $\omega 6:\omega 3$ de 4:1 o inferior sería recomendable, al haberse asociado a una reducción del 70% de mortalidad en prevención secundaria¹⁷. El AO tiene una relación $\omega 6:\omega 3$ menor que la de otros aceites vegetales de consumo habitual (girasol, cacahuete y coco) y que teóricamente podría ser más beneficiosa¹⁸.

Actividad biológica de los principales compuestos de la fracción minoritaria

En la tabla V recogemos ejemplos de estudios mecanicistas, principalmente en modelos ani-

males, que explican los mecanismos de acción de diferentes biomoléculas presentes en el AO, y especialmente en el AOVE.

Factores determinantes de la composición

La composición de la fracción saponificable e insaponificable del AO depende de factores intrínsecos (cultivar)^{29,30} y extrínsecos. Entre estos últimos, las condiciones con un mayor impacto son las asociadas al cultivo (altitud, tipo de suelo, exposición solar, irrigación, densidad de sembrado, poda, control de plagas)³¹, tiempo de cosecha (grado de madurez de las aceitunas, heladas)³², modo de recolección y extracción del aceite (temperatura de malaxado), así como el tipo de envase (vidrio, plásticos, metal, *bag-in-box*)³³ y sus condiciones de almacenaje (luz, temperatura, humedad y presencia de oxígeno en el envase)³⁴⁻³⁶.

Actualmente no existe definición unificada de AOVE con alto contenido fenólico total (CFT). Algunos autores han propuesto aquel con > 500 mg de polifenoles por kg de producto²⁹. Por otra parte, los polifenoles y otros componentes minorita-

TABLA IV. PRINCIPALES COMPUESTOS QUÍMICOS DEL ACEITE DE OLIVA VIRGEN EXTRA

Fracción saponificable (> 98%)	
Ácidos grasos libres (AGL)	<p>Mayoritariamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Palmítico (C16:0) Palmitoleico (C16:1n7) Margárico (C17:0) Esteárico (C18:0) Oleico (C18:1n9) Linoleico (C18:2n6) α-linolénico (C18:3n3) <p>Minoritariamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mirístico (C14:0) Heptadecanoico (C17:0) Heptadecenoico (C17:1) Araquídico (C20:0) Eicosenoico (20:1n9) Behénico (C22:0) Lignocérico (C24:0)
Triglicéridos (TAG)	<p>Mayoritariamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Trioleína (tres cadenas de ácido oleico) <p>Minoritariamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ácido palmítico en posición sn-3 y dos ácidos oleicos en posiciones sn-1 y sn-2; ácido linoleico en posición sn-2 rodeado por dos ácidos oleicos
Acilglicerol parciales (diacilglicerol [DAG] o monoacilglicerol [MAG])	<p>Mayoritariamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1,2-DAG (se transforman gradualmente en los más estables 1,3-DAG) <p>Minoritariamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> MAG (de base oleica en aceites españoles)
Fracción insaponificable (< 2%)	
Tocoferol (fenol hidrofóbico)	<p>Mayoritariamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> α-tocoferol (150 a 250 mg / kg de AOVE) <p>Minoritariamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> β y γ-tocoferol
Fitoesteroles (4-desmetilesterol, sin grupo metilo)	<p>Mayoritariamente β-sitosterol</p> <p>Minoritariamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Campesterol Estigmasterol Avenasterol Otros
Compuesto fenólico hidrofílico	<p>Ácido fenólico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cafeico Cinámico Elenólico Ferúlico Gálico o-cumárico p-cumárico p-hidroxibenzoico Protocatéquico Siríngico Vanílico

TABLA IV (CONT.). PRINCIPALES COMPUESTOS QUÍMICOS DEL ACEITE DE OLIVA VIRGEN EXTRA

Fracción insaponificable (< 2%)	
Compuestos fenólicos hidrofílicos	Alcoholes fenólicos: Alcohol homovanílico Tirosol (3,4-dihidroxifeniletanol) 5-hidroxitirosol Flavonoides: Apigenina Luteolina Derivados Isocromanos: 1-fenil6,7-dihidroxi-isocromano 1-(30metoxi-40-hidroxi)fenil-6,7-dihidroxi-isocromano Lignanos: Pinoresinol 1-acetoxipinoresinol Secoiridoides: Desmetil oleuropeína (ácido oleuropeínico) Ligstrósido Oleaceína Oleocantal Oleuropeína
Pigmentos clorofílicos	Clorofilas Feofitinas
Compuestos volátiles	Ácidos y ésteres Alcoholes C6 y C5 Aldehídos C6 y C5
Alcoholes alifáticos o alcoholes grasos	Mayoritariamente de cadena par: Docosanol (C22) Tetracosanol (C24) Hexacosanol (C26) Octacosanol (C28) Minoritariamente de cadena impar: Pentacosanol (C25)
Hidrocarburos	Alcanos y alquenos β -caroteno, licopeno y otros carotenoides Cicloartenol Escualeno
Alcoholes triterpénicos (4,4-dimetilesteroles) y triterpenoides	α -amirina y β -amirina Ácido Oleanólico Ácido Maslínico Eritrodiol Uvaol 24-metileno-cicloartenol
Ceras	

TABLA V. PRINCIPALES EFECTOS BIOLÓGICOS DE COMPUESTOS MINORITARIOS DEL AOVE

Efecto	Compuesto	Organismo	Referencia
Actividad antiinflamatoria	Hidroxitirosol	Modelos animales	Inhibición COX ¹⁹
	Oleuropeína		Protección mitocondrial frente a especies reactivas del oxígeno ²⁰
	Ácido oleanólico		
Mejora de metabolismo hidrocarbonado	Ácido oleanólico	Humanos y modelos animales	Efecto insulinoimético e insulínotropo, homeostasis y supervivencia de célula β , inhibición de α -amilasa y α -glucosidasa, mejora de la insulinosensibilidad periférica y producción hepática de glucosa, inhibición de la formación de AGE y modificación de la microbiota, entre otros ^{20,21}
	Hidroxitirosol	Humanos	Mejora de insulinosensibilidad y HbA1c en personas con DM2. Inhibición de enzimas implicadas en la absorción de carbohidratos ¹⁹
	Oleuropeína		Mejora de la respuesta glucémica posprandial en personas sanas, con sobrepeso, con intolerancia hidrocarbonada y DM2. Mecanismos: efecto incretínico e insulínotropo, mejora del estrés oxidativo. Inhibición de enzimas implicadas en la absorción de carbohidratos ²²
Mejora de perfil lipídico	Escualeno	Modelos animales	Reducción de colesterol total y aumento de HDL-colesterol ²³
	Polifenoles	Humanos	Protección de LDL-colesterol frente a la oxidación y reducción de niveles de LDL-colesterol ²⁴
Mejora de flujo sanguíneo y tensión arterial	Escualeno y triterpenoides	Modelos animales	Vasodilatación dependiente de óxido nítrico y mediada por endotelio ^{22,23}
	Polifenoles	Humanos	Mejora de rigidez vascular y tensión arterial sistólica <i>in vivo</i> ^{22,25}
Neuroprotección	Ácido oleanólico	Modelos animales	Inhibición de la producción de IL-1 β e IL-6 por microglía activada ²⁶
	Oleocantal	Modelos animales	Restauración de la integridad de la barrera hematoencefálica y mejoría de neuroinflamación ²²
	Oleuropeína	Modelos animales	Protección frente a isquemia, lesión cerebral por reperfusión, Alzheimer, Huntington, Parkinson, esclerosis múltiple, neuropatía periférica, lesión de la médula espinal y epilepsia ²²
Protección frente a enfermedad inflamatoria intestinal	Oleuropeína	Humanos y modelos animales	Mejoría del sangrado rectal, respuesta visceromotora a la distensión mecánica del colon, infiltrado inflamatorio y citoarquitectura intestinal ²²
Protección redox	Hidroxitirosol	Humanos y modelos animales	Neutralización de radicales libres e inducción de COX ¹⁹
	Oleuropeína		Activación de otras enzimas antioxidantes ²⁴
Control del ciclo celular	Hidroxitirosol	Modelos animales	Inhibición de supervivencia y proliferación tumoral, inducción de muerte tumoral ²²
	Oleocantal		Inhibición de supervivencia y proliferación tumoral ²²
	Oleuropeína	Humanos y modelos animales	Posible sinergia con quimioterápicos e inmunomoduladores ²²

TABLA V (CONT.). PRINCIPALES EFECTOS BIOLÓGICOS DE COMPUESTOS MINORITARIOS DEL AOVE

Efecto	Compuesto	Organismo	Referencia
Protección frente a miocardiopatía	Escualeno	Modelos animales	Por ciclofosfamida ²⁷
	Oleuropeína	Modelos animales	Autoinmune ²² Por doxorubicina ²²
Protección frente a remodelación miocárdica	Escualeno	Modelos animales	Por isquemia aguda ²³
	Oleuropeína	Modelos animales	Por isquemia aguda ²² Por reperfusión ²²
Protección frente a depósito de amiloide	Oleuropeína	Modelos animales	Amiloidosis familiar ²² Alzheimer ¹⁹
Mejora de salud ósea	Ácidos fenólicos y flavonoides	Modelos animales	Modificación de la expresión génica ²²
	Tirosol, hidroxitirosol		Modificación de biomarcadores ²²
Capacidad antimicrobiológica	Ácido oleanólico	Modelos animales	Patógenos del tracto respiratorio y patógenos transmitidos por alimentos ¹⁹ VIH, <i>influenza</i> , <i>herpesviridae</i> , virus de la hepatitis B y C ²⁸
	Hidroxitirosol		<i>Escherichia coli</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella enterica</i> , <i>Yersinia spp.</i> , <i>Shigella sonnei</i> y <i>Helicobacter pylori</i> ¹⁹ VIH-1 ²²
	Oleuropeína		Grampositivos, gramnegativos, <i>mycoplasma</i> y virus ²²

AGE: productos finales de glicación avanzada; COX: ciclooxigenasa; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL-colesterol: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IL: interleucina; LDL-colesterol: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

rios de interés pueden extraerse del alpeorujó, las aguas residuales de la almazara y las hojas de olivo, creando así un sistema de agricultura circular. El perfil fenólico de estas fuentes es distintivo y, de entre ellas, las hojas de olivo presentan un rendimiento superior en fenoles debido a su mayor contenido en secoiridoides (principalmente oleuropeína)^{37,38}. El principal determinante del CFT de las hojas del olivo es el tipo de cultivar³⁹. Otros factores son el color⁴⁰ y la sequedad de las hojas⁴¹, así como la localización geográfica del olivo y el momento de la recolección de las hojas⁴².

>> MODIFICACIÓN DEL ACEITE DURANTE EL COCINADO DE LOS ALIMENTOS

Existe evidencia acerca de la absorción intestinal⁴³ y biodisponibilidad^{44,45} del hidroxitirosol en hu-

manos, así como otros polifenoles presentes en al AOVE (ácidos fenólicos y flavonoides, principalmente)⁴⁶ y ácido oleanólico²¹, entre otros.

Cuando se cocina con AOVE, diferentes características como la matriz alimentaria, el tipo de compuesto fenólico y sus características físico-químicas, así como el tiempo, temperatura y modo de cocinado pueden determinar diferencias en su absorción, biodisponibilidad y capacidad antiinflamatoria de sus polifenoles^{36,47}. Aunque todos los métodos de cocinado con AOVE reducen su capacidad antioxidante total (CAT) y pueden deteriorar sus propiedades organolépticas, el grado de afectación difiere entre técnicas. Probablemente, la fritura profunda y el horneado sean las técnicas con menor afectación en este sentido, mientras que el salteado, la cocción al vapor y a presión, el hervido y el uso de microondas asocien mayores reducciones en su CFT^{48,49}.

Cocción

Al incorporar AOVE durante el cocinado de verduras en una olla a presión, aparece una transferencia de compuestos fenólicos al agua de cocción, tanto desde el AOVE como desde las verduras (siendo en este estudio máxima para berenjena, tomate y calabaza)⁴⁹. Durante la cocción, los secoiridoides se transforman en tirosol y el contenido en tocoferol disminuye. La intensidad de la pérdida del CFT puede depender del cultivar, existiendo un curioso aumento del contenido en hidroxitirosol durante las primeras horas de cocción al utilizar AOVE del cultivar "picual"⁵⁰.

Fritura

En comparación con otros aceites vegetales, la fritura (140 a 200 °C aproximadamente) con diferentes formas de AO podría mejorar parámetros organolépticos subjetivos como el color, la textura o la palatabilidad (menor sensación de engrasamiento) del alimento^{51,52}. No obstante, la absorción de grasa por el alimento depende de muchos otros factores como el tamaño, composición e hidratación del alimento, la calidad y temperatura del aceite, la rapidez de enfriamiento del alimento tras la fritura y la presencia de rebocado o empanado previo^{53,54}.

Durante la fritura existe una pérdida de CFT y CAT. La fritura profunda (inclusión total del alimento en aceite hirviendo, tanto en sartén como en freidora) frente al salteado (inclusión parcial del alimento en aceite hirviendo, habitualmente en una sartén) modula el tipo de compuestos fenólicos que se pierden durante el calentamiento⁵⁵. A este respecto, la temperatura parece un factor más importante que el tiempo: aproximadamente, su CFT puede disminuir un 40% a 120 °C y un 75% a 170 °C con 15-60 minutos de cocción⁵⁶, mientras que su CAT puede reducirse a la mitad con aproximadamente 180 °C tras solo 15 minutos⁵⁷. Curiosamente, la pérdida de CFT en la fritura parece tener lugar al principio del cocinado y alcanzar una meseta a partir de los 60 minutos⁴⁷. La legislación de diferentes países recomienda no utilizar una temperatura superior a 170-180 °C para la fritura³, y es que temperaturas superiores a 180 °C se asocian a mayores pérdidas de CFT⁵⁸. Aunque todos son termolábiles, la pérdida de hidroxitirosol y sus secoiridoides

parece ser mayor que la de tirosol y sus derivados^{55,59}. Pese a ello, la fritura en AOVE crea una transferencia desde el aceite al alimento y un enriquecimiento neto en compuestos fenólicos en el producto final⁵³.

En un experimento diseñado para remedar la reutilización doméstica de diferentes aceites vegetales para la fritura profunda de patatas (10 ciclos de 5 minutos de fritura a 180 °C) se encontró que los niveles de ácidos grasos *trans* en el AOVE aumentaron (199%) de forma similar a otros aceites vegetales de consumo habitual (233% colza, 151% girasol). Pese a ello, los niveles absolutos de ácidos grasos *trans* tras este proceso fueron ser equiparables entre AOVE y aceites de soja, colza y girasol, e inferior a los de aceite de palma, manteniendo a su vez el AOVE una relación $\omega 3:\omega 6$ más favorable que los aceites de girasol y palma⁶⁰.

En otro experimento que sometía a estos y otros aceites a tiempos de fritura (6 horas) y temperaturas (240 °C) extremas, AOVE, AOV, AO, aceite de coco y aceite de aguacate desarrollaron menores niveles de ácidos grasos *trans* que aceites de colza, girasol, cacahuete, arroz y semilla de uva⁶¹.

En otro estudio con fritura profunda intensiva (180-220 °C durante 30-120 minutos), el AOVE presentó un mayor deterioro relativo que otros aceites vegetales (aceite de orujo de oliva, aceite de soja o aceite de palma) en cuanto a incremento de peróxidos y ácidos grasos libres, así como a reducción del CFT. Pese a ello, mantuvo una mayor CAT en términos absolutos tras la fritura en ensayos ABTS y ORAC con respecto a los otros aceites estudiados⁵⁸.

Un experimento con muestras de AOVE y aceite de orujo de oliva calentados durante tres ciclos de 10 minutos a 180 °C o 220 °C encontró una mayor termoestabilidad del AOVE, posiblemente en relación con su mayor CAT (polifenoles medidos en equivalentes de ácido gálico, pigmentos clorofílicos y carotenoides) tanto inicial como tras el calentado⁴. El AOVE también puede mantener mayores niveles absolutos de tocoferoles que otros aceites vegetales ricos en MUFA tras la fritura a 180 °C⁶². Otro estudio en el que se comparó el desempeño de diferentes aceites vegetales tras varios ciclos de fritura encontró que los aceites de orujo de oliva fueron superiores a los

aceites de girasol estándar y alto oleico, con menor formación de compuestos polares⁵¹.

Los alimentos fritos adquieren un perfil lipídico más parecido al del aceite tras el proceso de fritura, con pérdida de ácidos grasos saturados (en caso de carne y pescado) y enriquecimiento del alimento frito en MUFA y PUFA ω -3 (en caso de utilizarse AOVE)⁵³, lo cual podría explicarse por la transferencia de cantidades significativas de escualeno desde el AOVE a la matriz alimentaria, protegiendo el contenido en ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA) de sardinas y anchoas mejor que el aceite de girasol⁶³. Durante la fritura, el contenido de 2(E)-hexenal se reduce drásticamente de forma dependiente del tiempo y la temperatura, al mismo tiempo que aparecen nuevos e indeseables volátiles debido a la oxidación del ácido oleico, reduciendo así sus propiedades sensoriales⁶⁴.

Microondas y horneado

En un análisis comparativo, el uso de microondas durante 5 minutos a 500 W no generó pérdidas significativas en el CFT, mientras que el horneado a 180 °C durante 45 minutos asoció una pérdida del 11%. En cualquier caso, ambos métodos fueron menos perjudiciales para el CFT que hervir a 100 °C durante 40-80 minutos o freír a 180 °C durante 1-5 horas⁶⁵. No obstante, no se recomienda calentar el AOVE en el microondas a 500 W durante periodos de tiempo más largos, ya que puede generar una oxidación cuantitativamente mayor y una pérdida de CFT, así como un deterioro más rápido del sabor por la formación de acroleína⁶⁶. No obstante, estos resultados están limitados por ciertas condiciones experimentales (por ejemplo, las muestras de microondas y horno no tenían el mismo volumen). Por otra parte, los niveles de oleuropeína pueden ser mayores en matrices de almidón que han sido horneadas en lugar de hervidas⁴⁵.

>>DIETOTERAPIA

Mortalidad por cualquier causa

Un reciente metaanálisis con 24 estudios de cohortes prospectivas y tres subestudios del ECA PREDIMED, en su práctica totalidad de alta calidad según la escala Newcastle-Ottawa, en-

contró que el consumo de AO reducía la mortalidad por cualquier causa con riesgo relativo (RR): 0,89 (intervalo de confianza [IC] 95%: 0,85 a 0,93) por cada +25 g/día de AO consumido⁶⁷. En este sentido, los datos de la cohorte española ENRICA muestran que, tras ajustar por 17 factores de confusión diferentes, únicamente el consumo de AOVE se asoció a un menor riesgo de mortalidad por cualquier causa, con *hazard ratio* (HR): 0,91 (IC 95%: 0,83 a 1,00) por cada +10 g/día de AOVE consumido, con una HR: 0,66 (IC 95%: 0,49 a 0,89) en el tercil superior de consumo (19,1 ± 11,5 g/día)⁶⁸.

Salud cardiovascular

El perfil de ácidos grasos del AOVE se ha asociado a una mayor sensibilidad periférica a la insulina y tolerancia a la glucosa, menores requerimientos de insulina exógena, mejor función endotelial y ciertas propiedades antitrombóticas⁶⁹.

El CFT del AOVE es responsable de una reducción clínica relevante de la tensión arterial sistólica en personas con hipertensión (rango de diferencia media con respecto al AO sin polifenoles de -2,99 a -2,87 mmHg, sign.) y una mejoría significativa pero con escasa repercusión del LDL-colesterol (rango de diferencia media: -5,41 mg/dL, IC 95%: -10,82 a -0,38 mg/dL)²⁵ de forma dosis-dependiente⁷⁰ y en diferentes poblaciones clínicas, incluida la DM2⁷¹. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con AOVE rico en polifenoles también han demostrado su capacidad para modificar biomarcadores como estado redox, inflamación, función endotelial, oxidación lipídica y de ADN de forma dosis-dependiente y en diversas poblaciones clínicas⁷²⁻⁸⁰.

Un reciente metaanálisis contó con 806.203 participantes y 49.223 casos incidentes de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio, enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, ictus) y muerte cardiovascular (muerte por ictus, muerte cardíaca, muerte por causa cardiovascular), con un seguimiento de 4,7 a 28 años. Los autores encontraron una reducción relativa del riesgo (RRR) del 16% con RR: 0,84 (IC 95%: 0,76 a 0,94) por cada +25 g/día de AO, aunque con heterogeneidad significativa entre estudios ($I^2 = 67,9\%$). En análisis por subgrupos, se encontró que los estudios con menos de 10 años de

seguimiento no presentaban heterogeneidad significativa ($I^2 = 44,6\%$) y mostraban un menor RR: 0,72, similar a la del único estudio a largo plazo (RR: 0,73) que estudió el consumo de AO cada 4 años durante un periodo de seguimiento de 24 años (en vez de únicamente al comienzo del estudio, como ocurrió en el resto de estudios a largo plazo). Según los autores, otra posible explicación de esta heterogeneidad sería la falta de reporte sistemático de la clase y variedad de AO consumido por los participantes y por tanto su diferente concentración de compuestos minoritarios⁶⁷.

El ensayo clínico abierto PREDIMED y sus posteriores subestudios han sido una piedra angular diseñada para probar la eficacia de la dieta mediterránea en la prevención primaria de eventos cardiovasculares mayores (con un evento de interés compuesto de infarto de miocardio, ictus y muerte por cualquier causa cardiovascular) en una población ambulatoria española de alto riesgo cardiovascular. El brazo de tratamiento fue expuesto a un consejo dietético para aumentar su adhesión a la dieta mediterránea, junto con cuatro cucharadas soperas (aproximadamente 52 g) de AOVE al día. Este grupo tuvo una RRR del 31% (HR: 0,69; IC 95%: 0,53 a 0,91) en el evento de interés⁸¹. Un posterior seguimiento observacional en el estudio PREDIMED halló una RRR del 7% para enfermedad cardiovascular y del 10% para mortalidad cardiovascular por cada +10 g de AOVE que consumían los participantes al inicio del estudio, independientemente de su grado de cumplimiento de la dieta mediterránea y de otros factores de confusión al momento de análisis⁸². Estudios de cohortes (NHANES y UPFS) han mostrado que aquellas personas que consumían > 7 g de AO al día presentaban una RRR del 19% (HR: 0,81; IC 95%: 0,75 a 0,87) para un evento cardiovascular mayor en comparación con los que nunca o rara vez lo hacían⁸³. En la cohorte del NIH-AARP Diet and Health Study, la sustitución de una dosis equivalente de grasa saturada (en forma de margarina o mantequilla) por una cucharada sopera de AO asoció una RRR del 6% (HR: 0,94; IC 95%: 0,90 a 0,97) para dicho evento⁸⁴.

En el ECA CORDIOPREV se reclutaron $n = 1.002$ personas con enfermedad cardiovascular establecida, comparándose la capacidad de una dieta baja en grasa frente a una dieta mediterránea con AOVE para prevenir la aparición de un nuevo evento cardiovascular mayor. Tuvieron lugar

28,1 frente a 37,7 eventos por cada 1.000 personas-año (sign.) a favor del grupo de AOVE, con HR ajustada: 0,72; IC 95%: 0,51 a 0,96. Al dividir por sexo y manteniendo el ajuste por otros factores de confusión, las diferencias entre grupos fueron únicamente significativas para hombres, con HR: 0,669 (IC 95%: 0,489 a 0,915)⁸⁵.

Metabolismo de lípidos

El Panel de Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias de la EFSA afirma que “Los polifenoles del aceite de oliva contribuyen a la protección de los lípidos de la sangre frente al daño oxidativo”. Esta declaración afecta a AOVE que contenga un mínimo de 5 mg de hidroxitirosol y derivados por cada 20 g de producto⁸⁶. A este respecto, un metaanálisis de ensayos clínicos con una mayoría de adultos sanos confirmó que el AOVE con alto CFT (definido por los autores como ≥ 200 mg/kg) tiene el mayor impacto en la reducción del LDL-colesterol oxidado (HR: -0,68; IC 95%: -1,31 a -0,04)²⁵.

Diferentes ECA muestran que el AOVE rico en polifenoles también puede aumentar la expresión de genes implicados en el eflujo de colesterol a partículas de HDL-colesterol en personas con hipertensión⁸⁷ y mejorar el número, proporciones y morfología de lipoproteínas^{88,89} por la incorporación de los polifenoles ingeridos en estas partículas⁹⁰. Los resultados de un modelo animal sugieren que la suplementación con polifenoles y el ejercicio pueden sinergizar para proteger a partículas de LDL-colesterol frente a la oxidación⁹¹.

Aunque la evidencia es limitada, existen estudios que apuntan a que los efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico podrían extenderse más allá del AOVE y ser atribuibles también al aceite de orujo de oliva. En un reciente ECA cruzado y ciego, tanto voluntarios sanos como personas con hipercolesterolemia consumieron diariamente 45 g de aceite vegetal. Ambas muestras presentaron mayores reducciones en sus niveles de LDL-colesterol y apolipoproteína B cuando consumieron aceite de orujo de oliva rico en alcoholes triterpénicos (886,6 mg/kg), ácido oleanólico (187,3 mg/kg) y ceras (978 mg/kg), en comparación con la fase en que consumieron aceite de girasol alto oleico⁹². En otro ECA paralelo de tres brazos con voluntarios sanos jóvenes, la sustitución de grasa saturada por aceite de orujo

de oliva mejoró *ex vivo* el tiempo medio de oxidación de partículas de LDL-colesterol (72,6 minutos) más que la sustitución por aceite de colza (68,2 minutos) y girasol (60,4 minutos)⁹³.

Metabolismo de los hidratos de carbono

Un reciente metaanálisis basado en 24 estudios de cohortes prospectivas y 3 subestudios del ECA PREDIMED, casi en su totalidad con alta calidad de diseño, contó con 680.239 participantes y 13.389 casos incidentes de DM2. Los autores encontraron una RRR del 22% (RR: 0,78; IC 95%: 0,69 a 0,87) por el consumo adicional de 25 g/día de AO, sin evidencia de heterogeneidad entre estudios ($I^2 = 0\%$)⁶⁷. Estudios previos muestran cifras más optimistas, con RRR del 40% en la incidencia de DM2 por consumo de AOVE en población general⁹⁴.

En el ECA PREDIABOLE, el consumo de AO enriquecido en ácido oleanólico (30 mg/día), en comparación con cantidades equiparables (55 mL/día) del mismo AO sin enriquecer, supuso una RRR de DM2 del 55,2% durante un periodo de seguimiento de 30 meses en $n = 176$ personas con glucemia alterada en ayunas e intolerancia hidrocarbonada, tras ajustar por factores de confusión como sedentarismo, insulinoresistencia e hipercolesterolemia⁹⁵.

En un subestudio transversal de $n = 200$ casos-contrroles dentro del ECA PREDIMED, se analizó el metaboloma urinario de 41 compuestos fenólicos de los participantes al momento de inclusión en el estudio y se relacionó con la prevalencia de DM2 (ajustando por edad, sexo, índice de masa corporal, tabaquismo, nivel educativo, actividad física, ingesta energética e hipercolesterolemia) y glucemia basal en plasma (ajustando por los mismos factores y creatinina en plasma) en dicho momento. Los investigadores encontraron que tanto el ácido dihidrocafeico (*odds ratio* [OR]: 0,22; IC 95%: 0,09 a 0,52 por cada +1 desviación estándar [SD] del metabolito) como la diglucurónido de genisteína (OR: 0,72; IC 95%: 0,59 a 0,88 por cada +1 SD del metabolito) tenían una asociación inversa con el diagnóstico de DM2. El ácido dihidrocafeico fue el único compuesto que presentó una asociación inversa con los niveles de glucemia plasmática basal (coeficiente $\beta = -17,12$; IC 95%: $-29,92$ a $-4,32$ mg/dL por cada +1 SD del metabolito), aunque se perdió

al ajustar por medicación antidiabética. Ambos compuestos se originan por procesamiento a mano de la microbiota colónica de los ácidos cafeico, ferúlico y clorogénico, naturalmente presentes en el AOVE y otros productos de origen vegetal. Previos estudios de experimentación en modelos animales muestran posibles vías de actuación de estos compuestos, que confluyen en homeostasis de la célula β pancreática, reducción de la producción hepática de glucosa y mejora de la insulinosensibilidad periférica⁹⁶.

En personas con DM2, un subestudio del ECA PREDIMED encontró que el grupo de AOVE necesitó en menor medida inicio de tratamiento antidiabético a los 3,2 años de seguimiento, con HR ajustado: 0,78 (IC 95%: 0,62 a 0,98)⁹⁷. Un metaanálisis de 13 ECA ha encontrado una tendencia a mejora de la insulinoresistencia de esta población clínica con AOVE (diferencia media ponderada en HOMA-IR: $-0,32$; IC 95%: $-0,75$ a $0,10$)⁹⁸.

En mujeres embarazadas, el consumo de AOVE se ha asociado con una RRR del 27% para diabetes gestacional⁹⁹.

En pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), el AOVE se ha asociado en diferentes tipos de estudios con mejoras en peso, perímetro de la cintura¹⁰⁰, perfil lipídico¹⁰¹, vasodilatación mediada por flujo tras una comida de alto índice glucémico¹⁰² y calidad de vida¹⁰³. Por último, el AOVE rico en polifenoles ha mantenido la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina durante una dieta rica en modelos animales de DM2 con dieta rica en grasas¹⁰⁴.

Enfermedades neurodegenerativas

Muchas enfermedades neurodegenerativas comparten el estrés oxidativo y la neuroinflamación en su génesis y progresión, y diferentes compuestos minoritarios del AOVE están específicamente relacionados con la reducción del estrés oxidativo. A pesar de contar con un marco teórico adecuado, no existen muchos estudios que permitan dilucidar los efectos del consumo de AOVE sobre las enfermedades neurodegenerativas en humanos¹⁰⁵. El seguimiento a largo plazo (media de 6,5 años) del ECA PREDIMED-NAVARRA mostró mejoras cognitivas en el grupo de tratamiento con suplementación con AOVE y recomendaciones dietéticas de dieta mediterránea, lo que sugiere

un posible efecto neuroprotector en la muestra¹⁰⁶. Estos hallazgos son congruentes con los resultados obtenidos en las cohortes NHANES y HPFS: los participantes que consumían más de 7 g de AO al día mostraban un 29% menos de riesgo de mortalidad por enfermedades neurodegenerativas (HR: 0,71; IC 95%: 0,64-0,78), en comparación con los que nunca o rara vez consumían AO⁸³. Pese a estos prometedores hallazgos, es necesario profundizar en esta línea de investigación para caracterizar mejor la posible relación entre AOVE y cognición.

Cáncer

En un metaanálisis de estudios de cohortes y ECA se analizó el posible papel del AOVE sobre la incidencia y mortalidad por cáncer. Se seleccionaron nueve estudios de cohortes y un ECA, con un total de 1.285.064 participantes y 58.892 casos incidentes de cáncer gástrico, mama y colorrectal. No se encontró una asociación con la incidencia o riesgo de mortalidad por cáncer (RR: 0,94; IC 95%: 0,86 a 1,03, por cada 25 g/día extra de consumo de AO), con heterogeneidad significativa entre estudios ($I^2 = 55,8\%$) y sin encontrar diferencias en subanálisis al excluir el ECA⁶⁷. Por otra parte, otro metaanálisis basado en 37 estudios de casos-control y 8 estudios de cohortes relacionó un mayor consumo de AO con una reducción global del riesgo del 31% en la incidencia de cualquier tipo de neoplasia maligna, aunque con una gran heterogeneidad entre estudios ($I^2 = 75,4\%$). La reducción del riesgo por subgrupos fue del 54% para tracto urinario ($I^2 = 72,9\%$, no sign.), 33% mama ($I^2 = 82,5\%$, sign.), 26% tracto aerodigestivo superior ($I^2 = 32,7\%$, no sign.) y 23% tracto gastrointestinal ($I^2 = 40,6\%$, no sign.). No obstante, se encontró un sesgo de publicación de resultados y el 66,6% de las publicaciones pertenecieron a países de la cuenca mediterránea, limitando la validez de estos hallazgos¹⁰⁷.

Existen múltiples estudios que muestran los efectos del ácido oleico y componentes minoritarios del AOVE en modelos animales de diferentes neoplasias, y un reciente estudio *ex vivo* en voluntarios sanos ilustra cómo el AOVE modifica la expresión de genes relacionados con la oncogénesis¹⁰⁸. Para más información, remitimos a excelentes revisiones que analizan en detalle la evidencia epidemiológica y mecanicista del AOVE en cáncer de mama¹⁰⁹ y colorrectal¹¹⁰.

>> ACEITE EN FÓRMULAS ARTIFICIALES DE NUTRICIÓN ENTERAL Y SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL ORAL

La mayoría de las fórmulas de nutrición enteral y suplementación oral disponibles comercialmente obtienen su ácido oleico del aceite de girasol y canola, ya que es más rentable que obtenerlo del AO. El grupo Adventia incorpora actualmente AOVE español procedente de la cooperativa Picualia en sus fórmulas Bi1, incluyendo sus compuestos minoritarios en la fórmula final. Se han publicado resultados preliminares del ECA RENACARE (NCT03924089), en el que se estudió la tolerancia e impacto sobre biomarcadores de una fórmula de inmunonutrición basada en AOVE rico en polifenoles con una fórmula estándar isocalórica en $n = 59$ personas en hemodiálisis. Aunque no se encontraron diferencias en niveles de isoprostanos, la CAT aumentó en los grupos de intervención¹¹¹. Dado que los resultados definitivos de sus ECA en clinicaltrials.gov NCT04305535 (enfermedad de Crohn), NCT05423938 (diabetes), NCT04027088 (inmunonutrición perioperatoria en neoplasias de tracto gastrointestinal superior), NCT04184713 (cáncer y malnutrición) y NCT05781178 (inflamación) no han sido publicados hasta la fecha, nos centraremos en la evidencia actualmente disponible sobre fórmulas basadas en MUFA (ácido oleico), independientemente de su fuente.

Metabolismo de hidratos de carbono

Las fórmulas enterales específicas para la diabetes (FED) contienen fructosa, carbohidratos de bajo índice glucémico y una mayor proporción de grasa que las fórmulas estándar (40-50%), principalmente MUFA en forma de ácido oleico¹¹², habitualmente proveniente de aceites de colza o girasol por su menor coste. Un ECA en pacientes críticos sin diabetes comparó dos fórmulas con la misma composición química (una obtenía el ácido oleico del aceite de girasol y la otra de una mezcla de aceite de girasol y AO), sin encontrar diferencias en cuanto al efecto protector de esta intervención sobre el desarrollo de hiperglucemia de estrés¹¹³. Metaanálisis y ensayos clínicos han demostrado que las FED en pacientes críticos y no críticos con hiperglucemia de estrés y/o DM2 (ya sea administrada por vía oral o con un acceso enteral artificial) puede mejorar

el control glucémico a largo plazo, disminuir las necesidades de insulina y reducir la glucemia posprandial^{114,115}, si bien su significación clínica no está clara¹¹⁶⁻¹¹⁹.

La mejora del control glucémico asociada a los FED puede atribuirse a varios mecanismos. Por un lado, el alto contenido en grasa retrasa el vaciado gástrico, ralentizando la absorción de glucosa¹¹⁸. Esto puede provocar náuseas, especialmente en pacientes con condiciones predisponentes¹¹⁹. Por otro lado, el ácido oleico aumenta el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y otros neuropéptidos a través de su metabolito 2-oleoil glicerol¹²⁰. Un estudio *ex vivo* en humanos asoció el nivel de ácido oleico en el líquido cefalorraquídeo con una mejora del cociente respiratorio y de la respuesta glucémica tras una sobrecarga oral de glucosa¹²¹.

Salud cardiovascular

La administración de FED en ensayos clínicos aumentó el HDL-colesterol y redujo el LDL-colesterol en pacientes no críticos con DM2^{118,122}. Un metaanálisis encontró una mejora significativa de los niveles de HDL-colesterol en las personas tratadas con FED, aunque la significación estadística se perdió en el análisis de sensibilidad¹²³. En un ECA cruzado en personas con DM2 se demostró que el ácido oleico aumenta la concentración de la enzima antioxidante paraoxonasa 1 (PON1) tanto en los quilomicrones como en las partículas de VLDL-colesterol¹²⁴, potencialmente ofreciendo mayor protección frente a su oxidación.

>> EMULSIONES LIPÍDICAS INTRAVENOSAS BASADAS EN ÁCIDO OLEICO

Composición química

Las emulsiones lipídicas intravenosas (ELI) son una fuente de ácidos grasos esenciales y calorías no proteicas utilizadas en la formulación de la nutrición parenteral (NP). Tradicionalmente, en su fabricación se utilizaba aceite de soja (AS) en fórmulas como Intralipid® (Fresenius Kabi). ClinOleic® (Baxter) es una ELI de tercera generación resultante de combinar ácido oleico y AS en proporción 80:20, en la cual el AS se incluye para evitar un déficit de ácidos grasos esenciales. La

fórmula está compuesta en un 15% por ácidos grasos saturados (AGS), 65% MUFA (ácido oleico) y 20% PUFA (ácido linoleico y α -linolénico)¹²⁵. SMOFLipid® 20% (Fresenius Kabi) es una ELI de cuarta generación que incluye un 25% de ácido oleico en su composición, así como 30% de AS, 30% de triglicéridos de cadena media (MCT) y 15% de aceite de pescado rico en PUFA (EPA y DHA). El acrónimo “SMOF” proviene de las siglas de sus componentes (*Soybean oil-MCT-Olive oil-Fish oil*).

Estabilidad

Existe evidencia de que las formulaciones basadas en ácido oleico presentan menor peroxidación lipídica en comparación con ELI tradicionales^{126,127}, que podría explicarse por su mayor contenido en α -tocoferol¹²⁸. Aunque Clinoleic® tiene una relación $\omega 6:\omega 3$ similar a Intralipid®, SMOFLipid® tiene una relación más favorable (3,3 frente a 7,0)¹²⁹. En un ECA de pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal oncológica programada, la producción de especies reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARs) fue significativamente menor con SMOFLipid® y Clinoleic® en comparación con Intralipid®¹³⁰, aunque otro ECA con similar población clínica no encontró diferencias entre Clinoleic® e Intralipid®, posiblemente debido a su pequeño tamaño muestral¹³¹. En una cohorte de NPD y tras ajustar por comorbilidades, SMOFLipid® fue la fórmula asociada a menor estrés oxidativo sistémico, seguida de Clinoleic® y finalmente Intralipid®¹³². Un ECA en neonatos pretérmino muestra una mayor CAT en plasma con SMOFLipid® en comparación con Clinoleic®¹³³.

Efecto inflamatorio e inmune

Clinoleic® no afecta a parámetros inflamatorios, a diferencias de las ELI tradicionales¹³⁴. Por otra parte, las ELI basadas en ácido oleico podrían preservar la función inmunitaria, principalmente a través de la inmunidad innata¹³⁵⁻¹³⁷. En un estudio en el que participaron pacientes con carcinoma escamoso avanzado de cabeza y cuello, el uso de ELI basados en ácido oleico demostró un aumento de la inmunidad natural y adaptativa, postulándose que esto podría influir favorablemente en su respuesta a la quimioterapia¹³⁸.

Ácidos grasos en plasma

Con respecto al perfil de ácidos grasos en plasma generados por la administración de ELI basadas en AO, tanto Clinoleic® como SMOFLipid® son superiores a Intralipid® en cuanto a niveles de ácido oleico en plasma. La diferente formulación de estas ELI basadas en ácido oleico hace que únicamente SMOFLipid® aumente de forma significativa EPA y DHA en comparación a Intralipid®. Por su parte, Clinoleic® se asocia a una débil reducción de EPA en comparación a Intralipid®, siendo ambas equiparables en cuanto a niveles de DHA. Con respecto a niveles de ácido linoleico y α -linolénico en plasma, tanto Clinoleic® como SMOFLipid® han resultado ser significativamente superiores a Intralipid®¹²⁸. Un ECA en pacientes posquirúrgicos encontró una tendencia a menor formación de ácidos grasos *trans* en plasma tras la administración de ClinOleic® y Structolipid® (Fresenius Kabi) en comparación con fórmulas basadas en AS¹³⁹.

Colesterol y triglicéridos

Las ELI basadas en ácido oleico pueden tener efectos beneficiosos o neutros¹²⁷ sobre el colesterol total. En un ECA en pacientes oncológicos sometidos a cirugía mayor programada se encontró una tendencia a menor oxidación de las partículas de LDL-colesterol con SMOFLipid® en comparación con Clinoleic® e Intralipid®¹³⁰.

Con respecto a los niveles de triglicéridos en plasma, según el metaanálisis de Cai et al., los efectos de Clinoleic® y SMOFLipid® son neutros o positivos con respecto al uso de Intralipid® en ECA y estudios de cohortes¹²⁷. No obstante, existen estudios que muestran resultados opuestos, si bien presentan limitaciones metodológicas. En una cohorte de adultos con nutrición parenteral domiciliaria (NPD), con asignación de ELI según criterio clínico y una dosis media de lípidos de 20 g/día, se encontró que Clinoleic® fue la fórmula con mayor intensidad y prevalencia de hipertrigliceridemia¹⁴⁰. Otro estudio de cohortes retrospectivas, tras ajustar por nivel inicial de TAG en plasma y dosis total de lípidos intravenosos, encontró una diferencia de TAG de +65,5 mg/dL (IC 95: 24,8 a 106,2 mg/dL, sign) en contra de ClinOleic® en comparación con Intralipid®¹⁴¹.

Metabolismo de hidratos de carbono

Aunque los datos son escasos, hasta el momento no se han encontrado diferencias en adultos entre las ELI basadas en ácido oleico y las basadas en AS¹⁴².

Colestasis asociada a nutrición parenteral

Los ECA realizados hasta la fecha no han encontrado diferencias en términos de incidencia y prevalencia con ELI basadas en ácido oleico o AS en adultos en general¹²⁸ y en programa de NPD¹²⁹. En neonatos pretérmino, SMOFLipid® se ha utilizado con éxito en diferentes ECA y reportes tanto para tratar¹⁴³ como para prevenir^{144,145} la colestasis inducida por NP con Intralipid®. Un ECA en esta población encontró que SMOFLipid® fue superior a ClinOleic® para evitar la aparición de esta complicación¹⁴⁶. Las guías ESPEN recuerdan que pueden usarse en caso de sospecha de enfermedad hepática asociada a NP tanto en niños como en adultos, pero no recomiendan su uso en el momento actual¹⁴⁷.

Reactividad vascular

Un ECA abierto y cruzado en n = 12 voluntarios sanos, encontró que Intralipid® incrementó de forma estadísticamente significativa y clínicamente relevante la tensión arterial sistólica a partir de las 8 horas de infusión intravenosa y redujo la capacidad de vasodilatación arterial mediada por flujo. Clinoleic® asoció una reducción estadísticamente significativa de tensión arterial sistólica únicamente tras 12 horas de infusión y no afectó a la vasodilatación¹⁴².

Variables duras: mortalidad, tiempo de estancia, necesidad de ventilación mecánica e infección asociada a cuidados sanitarios

Con respecto a resultados clínicos como mortalidad y estancia hospitalaria o en unidad de cuidados intensivos (UCI), la mayoría de los ECA no han encontrado diferencias entre fórmulas basadas en ácido oleico y AS¹⁴⁸, o entre Clinoleic® y SMOFLipid® en pacientes sépticos en UCI¹⁴⁹) y tras cirugía abdominal mayor en planta de hospitalización¹⁵⁰.

Un metaanálisis de ECA ha encontrado una menor duración de la ventilación mecánica (VM)

en los pacientes que recibieron Clinoleic® en comparación con fórmulas basadas en AS (diferencia media ponderada -6,47 días; IC 95%: -11,41 a -1,53, sign., $P = 0\%$) y una tendencia para SMOFLipid® en comparación con fórmulas basadas en AS (diferencia media ponderada -1,81 días; IC 95%: -3,98 a 0,36, no sign., $P = 0\%$)¹⁵¹. Un ECA español en pacientes posquirúrgicos en UCI encontró tendencias a menor duración de VM ($12,56 \pm 20,31$ frente a $17,57 \pm 38,98$ días), estancia en UCI ($15,17 \pm 17,64$ frente a $21,86 \pm 40,38$ días) y estancia hospitalaria ($32,50 \pm 25,67$ frente a $38,76 \pm 50,65$ días) con SMOFLipid® en comparación con Clinoleic®¹⁵².

Un metaanálisis de ECA en pacientes críticos ha encontrado una tendencia a mayor tasa de infección por Clinoleic® en comparación con fórmulas basadas en AS, sin encontrar diferencias entre SMOFLipid® y fórmulas basadas en AS¹⁵¹. Un posterior estudio de cohortes retrospectivas en esta misma población clínica ha encontrado de forma concordante una tasa superior de infecciones asociadas a cuidados sanitarios (36% frente a 22%, sign.) con Clinoleic® frente a Intralipid®¹⁴¹. Sin embargo, un ECA abierto con $n = 443$ pacientes posquirúrgicos en planta de hospitalización, encontró una menor proporción de infecciones con una fórmula basada en ácido oleico (OliClinomel®, Baxter) que con una fórmula basada en AS (3,6% frente a 10,4%, sign.)¹⁵³. Un ECA en pacientes posquirúrgicos en UCI no ha encontrado diferencias en cuanto a la tasa de infecciones al comparar SMOFLipid® con Clinoleic®¹⁵².

Aspectos prácticos

Un panel de expertos recomienda una dosis máxima de lípidos proveniente de ELI de 1,5 g/kg de peso/día y un objetivo de triacilglicéridos en plasma de < 400 mg/dL¹⁵⁴.

En cuanto a las contraindicaciones del uso de las ELI basadas en AO, no deben utilizarse en pacientes con hipersensibilidad al huevo, AO, soja, cacahuets o cualquiera de sus componentes. Además, las formulaciones de ELI basadas en ácido oleico deben administrarse con precaución en pacientes que requieren terapia anticoagulante, ya que sus lípidos contienen solo 10-50 $\mu\text{g/L}$ de vitamina K¹⁵⁵.

>>CONCLUSIONES

El aceite de oliva es un aceite vegetal basado en un ácido graso monoinsaturado (ácido oleico), pero que a la par aporta ácidos grasos poliinsaturados esenciales (linoleico y α -linolénico). Su termoestabilidad lo hace adecuado para su consumo tanto en crudo como cocinado, aunque la inevitable oxidación térmica puede reducir sus propiedades organolépticas y deteriorar su composición química, potencialmente limitando sus efectos beneficiosos sobre la salud. El aceite de oliva cuenta con fracción insaponificable formada por diversidad de biomoléculas con una mirada de interesantes propiedades *in vitro* o *ex vivo* como acción antiinflamatoria, actividad antimicrobiana y antineoplásica, protección redox, mejora de componentes de síndrome metabólico y protección miocárdica y ósea, entre otros.

Con respecto a los beneficios clínicos del uso del aceite de oliva en dietoterapia, existe un cuerpo de evidencia amplio y con estudios de alta calidad, tanto ensayos clínicos como estudios de cohortes. Estas investigaciones han demostrado de forma fehaciente la capacidad del aceite de oliva (especialmente si es virgen extra o rico en polifenoles) para reducir la mortalidad cardiovascular y la incidencia de evento cardiovascular mayor, tanto en prevención primaria como secundaria. Esta protección está sustentada por una abundante evidencia mecanicista que demuestra su capacidad para mejorar múltiples biomarcadores de salud cardiovascular, como son estado redox, inflamación y función endotelial, entre otros. Por otra parte, tanto el AO como especialmente el AOVE y sus polifenoles pueden reducir la incidencia de DM2 y diabetes gestacional, así como mejorar componentes de síndrome metabólico en DM1. Aunque la evidencia básica y traslacional sobre los efectos beneficiosos del AOVE en otras condiciones es prometedora, es necesario continuar desarrollando su vertiente clínica con estudios de alta calidad.

Aunque actualmente no disponemos de información sobre nutrición enteral basada en AOVE, las fórmulas de nutrición enteral basadas en ácido oleico mejoran variables de control metabólico que, aunque de interés clínico, tienen una significación limitada. Aunque nos parece de

especial interés evaluar la seguridad cardiovascular a largo plazo de estas fórmulas, no hemos localizado estudios específicos al respecto.

En nutrición parenteral, las fórmulas lipídicas basadas en ácido oleico tienen un adecuado perfil de seguridad en ámbitos tanto hospitalario como domiciliario. Su principal fortaleza es mejorar algunos puntos débiles de las fórmulas tradicionales: las emulsiones basadas en ácido oleico presentan una mayor estabilidad química (acompañada de menor formación de grasas *trans* en plasma), así como un efecto neutro sobre colesterol total, vasodilatación y parámetros inflamatorios, de citólisis hepática y colestasis. Con respecto a variables duras, se ha descrito una menor duración de VM en UCI con estas fórmulas. Como principales limitaciones, existen datos contrapuestos acerca de su relación con infecciones asociadas a cuidados sanitarios e hipertriglic-

ceridemia. A su vez, estas limitaciones han sido superadas por las fórmulas SMOF.

El estudio de los efectos sobre la salud del aceite de oliva y sus componentes es un campo en continuo desarrollo. Confiamos en que los futuros avances en la extracción de compuestos minoritarios, en el análisis de su biodisponibilidad y absorción en diferentes matrices alimentarias y cocinados, y en la caracterización de su metabolismo y efectos pleiotrópicos en humanos permitirán individualizar en mayor medida las recomendaciones de uso del aceite de oliva, sus variantes y componentes en ámbitos de salud y enfermedad

>> CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno que aplique al texto actual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Commission Regulation (EEC) No 2568/91 of 11 July 1991 on the characteristics of olive oil and olive-residue oil and on the relevant methods of analysis [Internet]. OJ L Jul 11, 1991. Disponible en: <http://data.europa.eu/eli/reg/1991/2568/oj/eng>
2. IOC standards, methods and guides [Internet]. International Olive Council. [citado 27 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.internationaloliveoil.org/what-we-do/chemistry-standardisation-unit/standards-and-methods/>
3. Juárez MD, Sammán N. El deterioro de los aceites durante la fritura. *Rev Esp Nutr Comunitaria Span J Community Nutr.* 2007;13(2):82-94.
4. Dordevic D, Kushkevych I, Jancikova S, Zeljkovic SC, Zdarsky M, Hodulova L. Modeling the effect of heat treatment on fatty acid composition in home-made olive oil preparations. *Open Life Sci.* 2020;15(1):606-18.
5. Wang Q, Liu R, Chang M, Zhang H, Jin Q, Wang X. Dietary oleic acid supplementation and blood inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(9):2508-25.
6. Pastor R, Bouzas C, Tur JA. Beneficial effects of dietary supplementation with olive oil, oleic acid, or hydroxytyrosol in metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis. *Free Radic Biol Med.* 2021;172:372-85.
7. Carrillo C, Cavia MDM, Alonso-Torre SR. Antitumor effect of oleic acid; mechanisms of action: a review. *Nutr Hosp.* 2012;27(6):1860-5.
8. Harayama T, Shimizu T. Roles of polyunsaturated fatty acids, from mediators to membranes. *J Lipid Res.* 2020; 61(8):1150-60.
9. Delgado GE, März W, Lorkowski S, von Schacky C, Kleber ME. Omega-6 fatty acids: opposing associations with risk-the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *J Clin Lipidol.* 2017;11(4):1082-1090.e14.
10. Marklund M, Wu JHY, Imamura F et al. Biomarkers of dietary omega-6 fatty acids and incident cardiovascular disease and mortality. *Circulation.* 2019;139(21):2422-36.
11. Li J, Guasch-Ferré M, Li Y, Hu FB. Dietary intake and biomarkers of linoleic acid and mortality: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(1):150-67.
12. Wu JHY, Marklund M, Imamura F et al. Omega-6 fatty acid biomarkers and incident type 2 diabetes: pooled analysis of individual-level data for 39 740 adults from 20 prospective cohort studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12): 965-74.
13. Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SE, Davis JM. n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2010;104(11):1586-600.

14. Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak-Hong SF, Davis JM. Don't disregard the essential distinction between PUFA species. *Br J Nutr*. 2011;106(6):953-7.
15. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY et al. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(3):e1-23.
16. Dietary Reference Values for nutrients Summary report - 2017 - EFSA Supporting Publications - Wiley Online Library [Internet]. [citado 29 de abril de 2023]. Disponible en: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2017.e15121>
17. Gómez Candela C, Bermejo López LMa, Loria Kohen V. Importancia del equilibrio del índice omega-6/omega-3 en el mantenimiento de un buen estado de salud: Recomendaciones nutricionales. *Nutr Hosp*. 2011;26(2):323-9.
18. Orsavova J, Misurcova L, Vavra Ambrozova J, Vicha R, Mlcek J. Fatty acids composition of vegetable oils and its contribution to dietary energy intake and dependence of cardiovascular mortality on dietary intake of fatty acids. *Int J Mol Sci*. 2015;16(6):12871-90.
19. Sánchez-Rodríguez E, Mesa MD. Compuestos bioactivos del aceite de oliva virgen. *Nutr Clin Med*. 2018;XII(2):80-94.
20. Fernández-Aparicio Á, Correa-Rodríguez M, Castellano JM, Schmidt-RioValle J, Perona JS, González-Jiménez E. Potential molecular targets of oleanolic acid in insulin resistance and underlying oxidative stress: a systematic review. *Antioxidants*. 2022;11(8):1517.
21. Castellano JM, Ramos-Romero S, Perona JS. Oleanolic Acid: Extraction, Characterization and Biological Activity. *Nutrients*. 2022;14(3):623.
22. Jiménez-Sánchez A, Martínez-Ortega AJ, Remón-Ruiz PJ, Piñar-Gutiérrez A, Pereira-Cunill JL, García-Luna PP. Therapeutic properties and use of extra-virgin olive oil in clinical nutrition: a narrative review and literature update. *Nutrients*. 2022;14(7):1440.
23. Ibrahim N'IZZah, Fairus S, Zulfarina MS, Naina Mohamed I. The efficacy of squalene in cardiovascular disease risk-a systematic review. *Nutrients*. 2020;12(2):414.
24. Castellano JM, Perona JS. Effects of virgin olive oil phenolic compounds on health: solid evidence or just another fiasco? *Grasas Aceites*. 2021;72(2):e404-e404.
25. Schwingshackl L, Krause M, Schmucker C, Hoffmann G, Rucker G, Meerpohl JJ. Impact of different types of olive oil on cardiovascular risk factors: a systematic review and network meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2019;29(10):1030-9.
26. Castellano JM, García-Rodríguez S, Espinosa JM, Millán-Linares MC, Rada M, Perona JS. Oleanolic acid exerts a neuroprotective effect against microglial cell activation by modulating cytokine release and antioxidant defense systems. *Biomolecules*. 2019;9(11):683.
27. Motawi TMK, Sadik NAH, Refaat A. Cytoprotective effects of DL-alpha-lipoic acid or squalene on cyclophosphamide-induced oxidative injury: an experimental study on rat myocardium, testicles and urinary bladder. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(8):2326-36.
28. Khwaza V, Oyedeji OO, Aderibigbe BA. Antiviral activities of oleanolic acid and its analogues. *Molecules*. 2018;23(9):2300.
29. Diamantakos P, Ioannidis K, Papanikolaou C, Tsolakou A, Rigakou A, Melliou E, et al. A New definition of the term "High-phenolic olive oil" based on large scale statistical data of Greek olive oils analyzed by qNMR. *Molecules*. 2021;26(4):1115.
30. Aparicio R, Harwood JL, editores. *Handbook of olive oil: analysis and properties*. Second edition. New York: Springer; 2013. 772 p.
31. Faghim J, Mohamed MB, Bagues M, Guasmi F, Triki T, Nagaz K. Irrigation effects on phenolic profile and extra virgin olive oil quality of «"Chemlali"» variety grown in South Tunisia. *South Afr J Bot*. 2021;141:322-9.
32. Gelmini F, Ruscica M, Macchi C, et al. Unsaponifiable fraction of unripe fruits of *Olea europaea*: an interesting source of anti-inflammatory constituents. *Planta Med*. 2016;82(3):273-8.
33. De Leonardis A, Macciola V, Spadanuda P, Cuomo F. Effects of bag-in-box packaging on long-term shelf life of extra virgin olive oil. *Eur Food Res Technol*. 2021;247(4):839-50.
34. Jiménez-López C, Carpena M, Lourenço-Lopes C, et al. Bioactive compounds and quality of extra-virgin olive oil. *Foods*. 2020;9(8):1014.
35. Caipo L, Sandoval A, Sepúlveda B, et al. Effect of storage conditions on the quality of Arbequina extra-virgin olive oil and the impact on the composition of flavor-related compounds (phenols and volatiles). *Foods Basel Switz*. 2021;10(9):2161.
36. Krichene D, Salvador MD, Fregapane G. Stability of virgin olive oil phenolic compounds during long-term storage (18 months) at temperatures of 5-50 °C. *J Agric Food Chem*. 2015;63(30):6779-86.

37. Abbattista R, Ventura G, Calvano CD, Cataldi TRI, Losito I. Bioactive compounds in waste by-products from olive oil production: applications and structural characterization by mass spectrometry techniques. *Foods*. 2021;10(6):1236.
38. Centrone M, D'Agostino M, Difonzo G et al. Antioxidant efficacy of olive by-product extracts in human colon HCT8 cells. *Foods*. 2021;10(1):11.
39. Mallamaci R, Budriesi R, Clodoveo ML et al. Olive tree in circular economy as a source of secondary metabolites active for human and animal health beyond oxidative stress and inflammation. *Mol Basel Switz*. 2021;26(4):1072.
40. Ranalli A, Contento S, Lucera L, Di Febo M, Marchegiani D, Di Fonzo V. Factors affecting the contents of iridoid oleuropein in olive leaves (*Olea europaea* L.). *J Agric Food Chem*. 2006;54(2):434-40.
41. Ghomari O, Sounni F, Massaoudi Y et al. Phenolic profile (HPLC-UV) of olive leaves according to extraction procedure and assessment of antibacterial activity. *Biotechnol Rep*. 2019;23:e00347.
42. Lukić I, Pasković I, Žurga P et al. Determination of the variability of biophenols and mineral nutrients in olive leaves with respect to cultivar, collection period and geographical location for their targeted and well-timed exploitation. *Plants*. 2020;9(12):1667.
43. Vissers MN, Zock PL, Roodenburg AJC, Leenen R, Katan MB. Olive oil phenols are absorbed in humans. *J Nutr*. 2002;132(3):409-17.
44. Alemán-Jiménez C, Domínguez-Perles R, Medina S et al. Pharmacokinetics and bioavailability of hydroxytyrosol are dependent on the food matrix in humans. *Eur J Nutr*. 2021;60(2):905-15.
45. Pacheco C, González E, Robert P, Parada J. Retention and pre-colon bioaccessibility of oleuropein in starchy food matrices, and the effect of microencapsulation by using inulin. *J Funct Foods*. 2018;41:112-7.
46. Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Rémésy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(1 Suppl):230S-242S.
47. Ambra R, Lucchetti S, Pastore G. A Review of the effects of olive oil-cooking on phenolic compounds. *Mol Basel Switz*. 2022;27(3):661.
48. Murador D, Braga AR, Da Cunha D, De Rosso V. Alterations in phenolic compound levels and antioxidant activity in response to cooking technique effects: a meta-analytic investigation. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(2):169-77.
49. Ramírez-Anaya J del P, Castañeda-Saucedo MC, Olalla-Herrera M, Villalón-Mir M, Serrana HLG de la, Samaniego-Sánchez C. Changes in the antioxidant properties of extra-virgin olive oil after cooking typical Mediterranean vegetables. *Antioxidants*. 2019;8(8):246.
50. Brenes M, García A, Dobarganes MC, Velasco J, Romero C. Influence of thermal treatments simulating cooking processes on the polyphenol content in virgin olive oil. *J Agric Food Chem*. 2002;50(21):5962-7.
51. Holgado F, Ruiz-Méndez MV, Velasco J, Márquez-Ruiz G. Performance of olive-pomace oils in discontinuous and continuous frying. Comparative behavior with sunflower oils and high-oleic sunflower oils. *Foods*. 2021;10(12):3081.
52. De Alzaa F, Guillaume C, Ravetti L. Evaluation of chemical and nutritional changes in chips, chicken nuggets, and broccoli after deep-frying with extra-virgin olive oil, canola, and grapeseed Oils. *J Food Qual*. 2021;2021:e7319013.
53. Chiou A, Kalogeropoulos N. Virgin olive oil as frying oil. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2017;16(4):632-46.
54. Liberty JT, Dehghannya J, Ngadi MO. Effective strategies for reduction of oil content in deep-fat fried foods: a review. *Trends Food Sci Technol*. 2019;92:172-83.
55. Andrikopoulos NK, Dedoussis GVZ, Falirea A, Kalogeropoulos N, Hatzinikola HS. Deterioration of natural antioxidant species of vegetable edible oils during the domestic deep-frying and pan-frying of potatoes. *Int J Food Sci Nutr*. 2002;53(4):351-63.
56. Lozano-Castellón J, Vallverdú-Queralt A, Rinaldi de Alvarenga JF, Illán M, Torrado-Prat X, Lamuela-Raventós RM. Domestic sautéing with EVOO: change in the phenolic profile. *Antioxidants*. 2020;9(1):77.
57. Abril D, Mirabal-Gallardo Y, González A et al. Comparison of the oxidative stability and antioxidant activity of extra-virgin olive oil and oils extracted from seeds of colliguaya integerrima and cynara cardunculus under normal conditions and after thermal treatment. *Antioxid Basel Switz*. 2019;8(10):E470.
58. Giuffrè AM, Caracciolo M, Zappia C, Capocasale M, Poiana M. Effect of heating on chemical parameters of extra-virgin olive oil, pomace olive oil, soybean oil and palm oil. *Ital J Food Sci*. 2018;30(4).
59. Gómez-Alonso S, Fregapane G, Salvador MD, Gordon MH. Changes in phenolic composition and antioxidant activity of virgin olive oil during frying. *J Agric Food Chem*. 2003;51(3):667-72.
60. Szabo Z, Marosvölgyi T, Szabo E et al. Effects of repeated heating on fatty acid composition of plant based cooking oils. 2022;11(2):192.

61. Guillaume C, et al. Evaluation of chemical and physical changes in different commercial oils during heating. *Acta Scientific Nutritional Health*. 2018;2(6):2-11.
62. Marmesat S, Morales A, Velasco J, Dobarganes MC. Action and fate of natural and synthetic antioxidants during frying. *Grasas Aceites*. 2010;61(4):333-40.
63. Zotos A, Kotaras A, Mikras E. Effect of baking of sardine (*Sardina pilchardus*) and frying of anchovy (*Engraulis encrasicolus*) in olive and sunflower oil on their quality. *Food Sci Technol Int Cienc Tecnol Los Aliment Int*. 2013;19(1):11-23.
64. Giuffrè AM, Capocasale M, Macrì R, Caracciolo M, Zappia C, Poiana M. Volatile profiles of extra virgin olive oil, olive pomace oil, soybean oil and palm oil in different heating conditions. *LWT*. 2020;117:108631.
65. Kishimoto N. Microwave heating induces oxidative degradation of extra-virgin olive oil. *Food Sci Technol Res*. 2019;25(1):75-9.
66. Caponio F, Pasqualone A, Gomes T. Effects of conventional and microwave heating on the degradation of olive oil. *Eur Food Res Technol*. 2002;215(2):114-7.
67. Martínez-González MA, Sayón-Orea C, Bullón-Vela V et al. Effect of olive oil consumption on cardiovascular disease, cancer, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2022;41(12):2659-82.
68. Donat-Vargas C, López-García E, Banegas JR, Martínez-González MÁ, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P. Only virgin type of olive oil consumption reduces the risk of mortality. Results from a Mediterranean population-based cohort. *Eur J Clin Nutr*. 2023;77(2):226-34.
69. Mangas-Cruz MA, Martínez-Brocca M, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Cunill JLP, García-Luna PP. Olive oil in clinical nutrition. *Grasas Aceites*. 2004;55(1):76-83.
70. Ditano-Vázquez P, Torres-Peña JD, Galeano-Valle F et al. The fluid aspect of the Mediterranean diet in the prevention and management of cardiovascular disease and diabetes: the role of polyphenol content in moderate consumption of wine and olive oil. *Nutrients*. 2019;11(11):2833.
71. Gómez-Marín B, Gómez-Delgado F, López-Moreno J et al. Long-term consumption of a Mediterranean diet improves postprandial lipemia in patients with type 2 diabetes: the CORDIOPREV randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(5):963-70.
72. Fitó M, Cladellas M, de la Torre R et al. Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis*. 2005;181(1):149-58.
73. Camargo A, Ruano J, Fernandez JM et al. Gene expression changes in mononuclear cells in patients with metabolic syndrome after acute intake of phenol-rich virgin olive oil. *BMC Genomics*. 2010;11:253.
74. Castañer O, Covas MI, Kymenets O et al. Protection of LDL from oxidation by olive oil polyphenols is associated with a downregulation of CD40-ligand expression and its downstream products in vivo in humans. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(5):1238-44.
75. Weinbrenner T, Fitó M, de la Torre R et al. Olive oils high in phenolic compounds modulate oxidative/antioxidative status in men. *J Nutr*. 2004;134(9):2314-21.
76. Gimeno E, Fitó M, Lamuela-Raventós RM et al. Effect of ingestion of virgin olive oil on human low-density lipoprotein composition. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(2):114-20.
77. Luomala M, Laaksonen R, Janatuinen T et al. High plasma levels of CD40 are associated with low coenzyme Q and vitamin E content of low-density lipoprotein in healthy men. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67(2):115-22.
78. Sarapis K, George ES, Marx W et al. Extra virgin olive oil high in polyphenols improves antioxidant status in adults: a double-blind, randomized, controlled, cross-over study (OLIVAUS). *Eur J Nutr*. 2022;61(2):1073-86.
79. Cicero AFG, Fogacci F, Grandi E et al. Prevalent seasoning and cooking fats, arterial stiffness and blood lipid pattern in a rural population sample: data from the Brisighella Heart Study. *Nutrients*. 2020;12(10):E3063.
80. Silva S, Bronze MR, Figueira ME et al. Impact of a 6-wk olive oil supplementation in healthy adults on urinary proteomic biomarkers of coronary artery disease, chronic kidney disease, and diabetes (types 1 and 2): a randomized, parallel, controlled, double-blind study. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(1):44-54.
81. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34.
82. Guasch-Ferré M, Hu FB, Martínez-González MA et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED study. *BMC Med*. 2014;12:78.
83. Guasch-Ferré M, Li Y, Willett WC et al. Consumption of olive oil and risk of total and cause-specific mortality Among U.S. adults. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(2):101-12.
84. Zhang Y, Zhuang P, Wu F et al. Cooking oil/fat consumption and deaths from cardiometabolic diseases and other causes: prospective analysis of 521,120 individuals. *BMC Med*. 2021;19(1):92.

85. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2022;399(10338):1876-85.
86. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to polyphenols in olive and protection of LDL particles from oxidative damage (ID 1333, 1638, 1639, 1696, 2865), maintenance of normal blood HDL cholesterol concentrations (ID 1639), maintenance of normal blood pressure (ID 3781), “anti-inflammatory properties” (ID 1882), “contributes to the upper respiratory tract health” (ID 3468), “can help to maintain a normal function of gastrointestinal tract” (3779), and “contributes to body defences against external agents” (ID 3467) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2011;9(4):2033.
87. Farras M, Valls RM, Fernandez-Castillejo S et al. Olive oil polyphenols enhance the expression of cholesterol efflux related genes in vivo in humans. A randomized controlled trial. *J Nutr Biochem*. 2013;24(7):1334-9.
88. Hernández Á, Remaley AT, Farràs M et al. Olive oil polyphenols decrease ldl concentrations and ldl atherogenicity in men in a randomized controlled trial. *J Nutr*. 2015;145(8):1692-7.
89. Fernández-Castillejo S, Valls RM, Castañer O et al. Polyphenol rich olive oils improve lipoprotein particle atherogenic ratios and subclasses profile: a randomized, crossover, controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(7):1544-54.
90. Gimeno E, de la Torre-Carbot K, Lamuela-Raventós RM et al. Changes in the phenolic content of low density lipoprotein after olive oil consumption in men. A randomized crossover controlled trial. *Br J Nutr*. 2007;98(6):1243-50.
91. Dupuit M, Chavanelle V, Chassaing B et al. The TOTUM-63 supplement and high-intensity interval training combination limits weight gain, improves glycemic control, and influences the composition of gut mucosa-associated bacteria in rats on a high fat diet. *Nutrients*. 2021;13(5):1569.
92. González-Rámila S, Sarriá B, Seguido MA, García-Cordero J, Mateos R, Bravo L. Olive pomace oil can improve blood lipid profile: a randomized, blind, crossover, controlled clinical trial in healthy and at-risk volunteers. *Eur J Nutr*. 2023;62(2):589-603.
93. Kratz M, Cullen P, Kannenberg F, Kassner A et al. Effects of dietary fatty acids on the composition and oxidizability of low-density lipoprotein. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(1):72-81.
94. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160(1):1-10.
95. Santos-Lozano JM, Rada M, Lapetra J et al. Prevention of type 2 diabetes in prediabetic patients by using functional olive oil enriched in oleanolic acid: the PREDIABOLE study, a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(11):2526-34.
96. Domínguez-López I, Lozano-Castellón J, Vallverdú-Queralt A et al. Urinary metabolomics of phenolic compounds reveals biomarkers of type-2 diabetes within the PREDIMED trial. *Biomed Pharmacother*. 2023;162:114703.
97. Basterra-Gortari FJ, Ruiz-Canela M, Martínez-González MA et al. Effects of a Mediterranean eating plan on the need for glucose-lowering medications in participants with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the PREDIMED trial. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1390-7.
98. Dehghani F, Morvaridzadeh M, Pizarro AB et al. Effect of extra virgin olive oil consumption on glycemic control: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(7):1953-61.
99. Assaf-Balut C, García de la Torre N, Durán A et al. A Mediterranean diet with additional extra virgin olive oil and pistachios reduces the incidence of gestational diabetes mellitus (GDM): a randomized controlled trial: the St. Carlos GDM prevention study. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185873.
100. Fortin A, Rabasa-Lhoret R, Lemieux S, Labonté ME, Gingras V. Comparison of a Mediterranean to a low-fat diet intervention in adults with type 1 diabetes and metabolic syndrome: A 6-month randomized trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2018;28(12):1275-84.
101. Cadario F, Prodam F, Pasqualicchio S et al. Lipid profile and nutritional intake in children and adolescents with Type 1 diabetes improve after a structured dietician training to a Mediterranean-style diet. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(2):160-8.
102. Cutruzzola A, Parise M, Vallelunga R, Lamanna F, Gnasso A, Irace C. Effect of extra-virgin olive oil and butter on endothelial function in type 1 diabetes. *Nutrients*. 2021;13(7):2436.
103. Granado-Casas M, Martín M, Martínez-Alonso M et al. The Mediterranean diet is associated with an improved quality of life in adults with type 1 diabetes. *Nutrients*. 2020;12(1):E131.
104. Álvarez-Amor L, Sierra AL, Cárdenas A et al. Extra virgin olive oil improved body weight and insulin sensitivity in high fat diet-induced obese LDLR^{-/-} Leiden mice without attenuation of steatohepatitis. *Sci Rep*. 2021;11(1):8250.
105. Angeloni C, Malaguti M, Barbalace MC, Hrelia S. Bioactivity of olive oil phenols in neuroprotection. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2230.
106. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(12):1318-25.

107. Markellos C, Ourailidou ME, Gavriatopoulou M, Halvatsiotis P, Sergentanis TN, Psaltopoulou T. Olive oil intake and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2022;17(1):e0261649.
108. Konstantinidou V, Khymenets O, Fito M, De La Torre R, Anglada R, Dopazo A, et al. Characterization of human gene expression changes after olive oil ingestion: an exploratory approach. *Folia Biol (Praha)*. 2009;55(3):85-91.
109. Moral R, Escrich E. influence of olive oil and its components on breast cancer: molecular mechanisms. *Molecules*. 2022;27(2):477.
110. Borzi AM, Biondi A, Basile F, Luca S, Vicari ESD, Vacante M. Olive Oil Effects on Colorectal Cancer. *Nutrients*. 2019;11(1):32.
111. Olveira-Fuster G, Hevilla-Sánchez F, Padial M et al. Suplementación oral y probióticos en personas desnutridas en hemodiálisis: efecto sobre el estado morfofuncional y biomarcadores de inflamación y oxidación. Ensayo aleatorizado y multicéntrico RENACARE. *Nutr Hosp*. 2022;39(1):35-6.
112. Buranapin S, Siangruangsang S, Chantapanich V, Hengjeerajarus N. The comparative study of diabetic specific formula and standard formula on postprandial plasma glucose control in type 2 DM patients. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet*. 2014;97(6):582-8.
113. Nourmohammadi M, Moghadam OM, Lahiji MN, Hatamian S, Shariatpanahi ZV. Effect of fat-based versus carbohydrate-based enteral feeding on glycemic control in critically ill patients: a randomized clinical trial. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. 2017;21(8):500-5.
114. Sanz-París A, Matía-Martín P, Martín-Palmero Á, Gómez-Candela C, Camprubi Robles M. Diabetes-specific formulas high in monounsaturated fatty acids and metabolic outcomes in patients with diabetes or hyperglycaemia. A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2020;39(11):3273-82.
115. Ojo O, Weldon SM, Thompson T, Crockett R, Wang XH. The effect of diabetes-specific enteral nutrition formula on cardiometabolic parameters in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrients*. 2019;11(8):1905.
116. Mechanick JL, Marchetti A, Hegazi R, Hamdy O. Diabetes-specific nutrition formulas in the management of patients with diabetes and cardiometabolic Risk. *Nutrients*. 2020;12(12):3616.
117. Eckert I, Kumbier MCC, Silva FM, Franzosi OS, de Almeida JC. Association of specialized enteral nutrition with glycemic control and clinical outcomes in critically ill patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2021;40(6):3940-9.
118. Gulati S, Misra A, Nanda K et al. Efficacy and tolerance of a diabetes specific formula in patients with type 2 diabetes mellitus: An open label, randomized, crossover study. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9(4):252-7.
119. León-Sanz M, García-Luna PP, Sanz-París A et al. Glycemic and lipid control in hospitalized type 2 diabetic patients: evaluation of 2 enteral nutrition formulas (low carbohydrate-high monounsaturated fat vs high carbohydrate). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29(1):21-9.
120. Mandoe MJ, Hansen KB, Hartmann B, Rehfeld JF, Holst JJ, Hansen HS. The 2-monoacylglycerol moiety of dietary fat appears to be responsible for the fat-induced release of GLP-1 in humans. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(3):548-55.
121. Jumpertz R, Guijarro A, Pratley RE, Mason CC, Piomelli D, Krakoff J. Associations of fatty acids in cerebrospinal fluid with peripheral glucose concentrations and energy metabolism. *Plos One*. 2012;7(7):e41503.
122. Ceriello A, Lansink M, Rouws CHFC, van Laere KMJ, Frost GS. Administration of a new diabetes-specific enteral formula results in an improved 24h glucose profile in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;84(3):259-66.
123. Imamura F, Micha R, Wu JHY et al. Effects of saturated fat, polyunsaturated fat, monounsaturated fat, and carbohydrate on glucose-insulin homeostasis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled feeding trials. *PLOS Med*. 2016;13(7):e1002087.
124. Manning PJ, de Jong SA, Ryalls AR, Sutherland WHF. Paraoxonase 1 activity in chylomicrons and VLDL: the effect of type 2 diabetes and meals rich in saturated fat and oleic acid. *Lipids*. 2012;47(3):259-67.
125. Biesboer AN, Stoehr NA. A product review of alternative oil-based intravenous fat emulsions. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 2016;31(5):610-8.
126. Xu Z, Harvey KA, Pavlina TM, Zaloga GP, Siddiqui RA. Distribution of tocopherols and tocotrienols in guinea pig tissues following parenteral lipid emulsion infusion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(5):672-81.
127. Cai W, Calder PC, Cury-Boaventura MF, De Waele E, Jakubowski J, Zaloga G. Biological and clinical aspects of an olive oil-based lipid emulsion-a review. *Nutrients*. 2018;10(6):E776.
128. Dai YJ, Sun LL, Li MY et al. Comparison of formulas based on lipid emulsions of olive oil, soybean oil, or several oils for parenteral nutrition: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr Bethesda Md*. 2016;7(2):279-86.

129. Ahmed S, Innes JK, Calder PC. Influence of different intravenous lipid emulsions on fatty acid status and laboratory and clinical outcomes in adult patients receiving home parenteral nutrition: A systematic review. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2021;40(3):1115-22.
130. Demirer S, Sapmaz A, Karaca AS et al. Effects of postoperative parenteral nutrition with different lipid emulsions in patients undergoing major abdominal surgery. *Ann Surg Treat Res.* 2016;91(6):309-15.
131. Onar P, Yildiz BD, Yildiz EA, Besler T, Abbasoglu O. Olive oil-based fat emulsion versus soy oil-based fat emulsion in abdominal oncologic surgery. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2011;26(1):61-5.
132. Rogulska J, Osowska S, Kunecki M, Sobocki J, Ładyżyński P, Giebułtowicz J. Antioxidant balance in plasma of patients on home parenteral nutrition: a pilot study comparing three different lipid emulsions. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2021;40(6):3950-8.
133. Ozkan H, Koksal N, Dorum BA et al. New-generation fish oil and olive oil lipid for prevention of oxidative damage in preterm infants: single center clinical trial at university hospital in Turkey. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2019;61(4):388-92.
134. Reimund JM, Rahmi G, Escalin G et al. Efficacy and safety of an olive oil-based intravenous fat emulsion in adult patients on home parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(4):445-54.
135. Yaqoob P. Monounsaturated fatty acids in parenteral nutrition; evaluation of risks and benefits. *Br J Nutr.* 2005;94(6):867-8.
136. Buschmann K, Poeschl J, Braach N, Hudalla H, Kuss N, Frommhold D. The olive oil-based lipid clinoleic blocks leukocyte recruitment and improves survival during systemic inflammation: a comparative in vivo study of different parenteral lipid emulsions. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:757059.
137. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero MC et al. Effects of three intravenous lipid emulsions on the survival and mononuclear phagocyte function of septic rats. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2002;18(9):751-4.
138. Candiloro F, Borioli V, Borsellino G et al. Influence of different lipid emulsions on specific immune cell functions in head and neck cancer patients receiving supplemental parenteral nutrition: an exploratory analysis. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2021;86:111178.
139. Puiggròs C, Sánchez J, Chacón P et al. Evolution of lipid profile, liver function, and pattern of plasma fatty acids according to the type of lipid emulsion administered in parenteral nutrition in the early postoperative period after digestive surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(5):501-12.
140. Osowska S, Kunecki M, Sobocki J et al. Potential for omega-3 fatty acids to protect against the adverse effect of phytosterols: comparing laboratory outcomes in adult patients on home parenteral nutrition including different lipid emulsions. *Biology.* 2022;11(12):1699.
141. Araujo F, Fenton TR, Lukmanji S, Raman M. Olive oil and soybean oil based intravenous lipid emulsions, liver biochemistry and clinical outcomes. *Nutrients.* 2018;10(6):658.
142. Siqueira J, Smiley D, Newton C et al. Substitution of standard soybean oil with olive oil-based lipid emulsion in parenteral nutrition: comparison of vascular, metabolic, and inflammatory effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3207-16.
143. Muhammed R, Bremner R, Protheroe S, Johnson T, Holden C, Murphy MS. Resolution of parenteral nutrition-associated jaundice on changing from a soybean oil emulsion to a complex mixed-lipid emulsion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(6):797-802.
144. Jackson RL, White PZ, Zalla J. SMOFlipid vs Intralipid 20%: Effect of mixed-oil vs soybean-oil emulsion on parenteral nutrition-associated cholestasis in the neonatal population. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021;45(2):339-46.
145. Wang YL, Chen LJ, Tsao LY, Chen HN, Lee CH, Hsiao CC. Parenteral nutrition with fish oil-based lipid emulsion reduces the risk of cholestasis in preterm infants. *J Int Med Res.* 2021;49(5):3000605211011805.
146. Yildizdas HY, Poyraz B, Atli G et al. Effects of two different lipid emulsions on antioxidant status, lipid peroxidation and parenteral nutrition-related cholestasis in premature babies, a randomized-controlled study. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(4):359-67.
147. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2020;39(12):3533-62.
148. Mateu-de Antonio J, Grau S, Luque S, Marín-Casino M, Albert I, Ribes E. Comparative effects of olive oil-based and soybean oil-based emulsions on infection rate and leucocyte count in critically ill patients receiving parenteral nutrition. *Br J Nutr.* 2008;99(4):846-54.
149. Gultekin G, Sahin H, Inanc N, Uyanik F, Ok E. Impact of Omega-3 and Omega-9 fatty acids enriched total parenteral nutrition on blood chemistry and inflammatory markers in septic patients. *Pak J Med Sci.* 2014;30(2):299-304.

150. Badía-Tahull MB, Llop-Talaverón JM, Leiva-Badosa E et al. A randomised study on the clinical progress of high-risk elective major gastrointestinal surgery patients treated with olive oil-based parenteral nutrition with or without a fish oil supplement. *Br J Nutr.* 2010;104(5):737-41.
151. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. Alternative lipid emulsions in the critically ill: a systematic review of the evidence. *Intensive Care Med.* 2013;39(10):1683-94.
152. Martínez-Lozano Aranaga F, Gómez-Ramos MJ, Sánchez-Álvarez MDC. Effectiveness and safety of two lipid emulsions for parenteral nutrition in postsurgical critically ill patients: Clinoleic® versus SMOFlipid®. *Nutr Hosp.* 2021;38(1):5-10.
153. Jia ZY, Yang J, Xia Y, et al. Safety and efficacy of an olive oil-based triple-chamber bag for parenteral nutrition: a prospective, randomized, multi-center clinical trial in China. *Nutr J.* 2015;14(1):119.
154. Mayer K, Klek S, García-de-Lorenzo A, et al. Lipid use in hospitalized adults requiring parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44 Suppl 1:S28-38.
155. Pontes-Arruda A. Biological benefits of an oleic acid-rich lipid emulsion for parenteral nutrition. *Clin Nutr Suppl.* 2009;4(1):19-23.