

[r e v i s i ó n]

Nutraceuticos y alimentos funcionales aliados para la salud: la necesidad de un diseño “a medida”

Nutraceuticals and functional foods as health boosters: the need of a “tailored design”

Daniel Rico, Ana Belén Martín Diana

Centro de Investigación e Innovación en Alimentos Saludables (C-IDEAS). Subdirección de Investigación y Tecnología. Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León (ITACyL). Consejería de Agricultura, Ganadería y Medio Rural. Valladolid, España.
mardiaan@itacyl.es / ricbarda@itacyl.es

Palabras clave

Nutraceutico, alimento funcional, bioactividad, bioaccesibilidad, biodisponibilidad, clínica.

>>RESUMEN

La preocupación por una alimentación saludable ha adquirido un papel muy relevante en la sociedad por su asociación con el bienestar general y la prevención de cierto tipo de patologías. La importancia de estos aspectos más allá de los puramente nutricionales ha impulsado la búsqueda de compuestos (nutrientes y no nutrientes) bioactivos que puedan tener un papel importante en la reducción y prevención de ciertas enfermedades, principalmente no transmisibles. El reconocimiento de los beneficios sobre la salud por la comunidad clínica como medida de prevención y reducción de ciertas

patologías abre un campo de oportunidades que sin duda contribuirán al bienestar social y económico. Este artículo busca identificar y explicar todas las etapas que son necesarias a la hora de diseñar un ingrediente nutraceutico y un alimento funcional, desde la selección de la materia prima, pasando por la identificación de los compuestos bioactivos, validación *in vitro* e *in vivo*, estudio de su toxicidad, así como la formulación de los productos funcionales. Las estrategias de desarrollo actuales priman la valorización de residuos y subproductos como fuentes de compuestos bioactivos de alto valor, y la utilización conjunta y eficiente de técnicas *in silico*, *in vitro* e *in vivo* para determinar la bioactividad de este concepto de alimentos e ingredientes nutraceuticos. La mayor parte de los diseños se han realizado tradicionalmente siguiendo procesos de desarrollo lineales, comenzando con la obtención del ingrediente y formulación en un alimento o formato como nutraceutico, hasta la evaluación en ensayos clínicos. Pero la experiencia ha mostrado que es necesario un cambio de mentalidad, lo que se conoce como pensar *out of the box*, lo que requiere la colaboración de grupos multidisciplinares que trabajen en diseñar alimentos funcionales y nutraceuticos a medida.

Nutr Clin Med 2023; XVII (2): 103-118

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.2.5121

Correspondencia

Ana Belén Martín Diana
Email: mardiaan@itacyl.es / ricbarda@itacyl.es

Key words

Nutraceutical, functional food, bioactivity, bioaccessibility, bioavailability, clinic.

<<ABSTRACT

Consumers are increasingly concerned about healthy eating habits, as this is associated to wellbeing and prevention of certain pathologies. The importance of these aspects, which go beyond nutrition, has boosted the search for bioactive compounds (nutrients and non-nutrients) that can play a key role in reduction and prevention of some diseases, specially noncommunicable diseases. The recognition of health benefits by the clinical community and the use as a measure of prevention and reduction of certain pathologies open up a field of opportunities that will undoubtedly contribute to social and economic well-being. This paper reviewed all the steps required to design and prepare a nutraceutical ingredient and functional food from selection of raw material, identification of bioactive compounds and validation of its efficiency and efficacy using *in vitro* e *in vivo* studies, toxicity tests and finally the formulation of the functional food. Current development strategies prioritize the recovery of residues and by-products as sources of high-value bioactive compounds, and the joint and efficient use of *in silico*, *in vitro* and *in vivo* techniques to determine the bioactivity of this concept of food and nutraceutical ingredients. Most of the processes have traditionally been carried out following linear developments, beginning with obtaining the ingredient and formulating it into a food or format such as a nutraceutical, up to the evaluation in clinical trials. But experience has shown that a change in mentality is necessary, which is known as thinking “Out of the box”, which requires the collaboration of multidisciplinary groups that work to design customized functional foods and nutraceuticals.

Nutr Clin Med 2023; XVII (2): 103-118

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.2.5121

>>LA IMPORTANCIA DEL DESARROLLO DE INGREDIENTES NUTRACÉUTICOS Y ALIMENTOS FUNCIONALES EN LA ACTUALIDAD

De cara a justificar y entender la importancia del desarrollo de ingredientes y alimentos funcionales, existen numerosos argumentos:

- En las últimas décadas se ha aumentado considerablemente la esperanza de vida, hasta alcanzar unos niveles sin precedentes. Mientras que a comienzos del siglo XX, la población no alcanzaba en Europa los 35-45 años, hoy está por encima de los 83 años, estando Suiza, Japón y España en las primeras posiciones. Este envejecimiento crea grandes desafíos, pero también oportunidades a nivel social y económico¹.
- Además de la longevidad, la malnutrición asociada a carencias, excesos o desequilibrios de la ingesta de energía, proteínas y/u otros nutrientes aumenta la incidencia de enfermedades no transmisibles (ENT). Hay que tener en cuenta que las ENT son la principal causa de mortalidad mundial, siendo responsables de más del 70 % de decesos, unos 40 millones de personas anualmente². De estas, las enfermedades cardiovasculares producen la mayor mortalidad (17,9 millones), seguidas de enfermedades oncológicas (9,3 millones) y respiratorias (4,1 millones); en cuanto a incidencia, destaca la diabetes tipo II, de la que se espera afecte a 578 millones en 2030³.
- El uso terapéutico de compuestos y alimentos naturales se conoce desde la edad antigua (Hipócrates: “que tu medicina sea tu alimento, y tu alimento tu medicina”). Este concepto quizás perdió relevancia durante siglos, viéndose la nutrición como necesidad meramente fisiológica. Sin embargo, en la década de los 90 renace esta tendencia en países como Japón, reflejando el interés de la población por el binomio alimentos-salud. Recientemente, la pandemia COVID-19 estimuló el interés de los consumidores por alimentos que estimularan o fortalecieran el sistema inmune. Varios alimentos funcionales se propusieron para combatir la COVID-19 a través de mecanismos como la liberación reducida de citocinas proinflamatorias, expresión reducida de

receptores ACE2, o inhibición de enzimas esenciales para la reproducción del virus⁴.

- Las diferentes organizaciones gubernamentales y no gubernamentales a nivel europeo, como la Autoridad de Seguridad Alimentaria Europea (EFSA), y a nivel mundial, como la Organización Mundial para la Salud (OMS) o la Organización de Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), trabajan con gran intensidad y entusiasmo en políticas que permitan garantizar una alimentación más saludable y sostenible para todos.
- La comunidad científica identifica los alimentos como grandes aliados en el mantenimiento y prevención de la salud, así como fuentes de compuestos de carácter terapéutico. Durante la última década (2010-2022) se han publicado más de 8000 artículos en la temática⁵.
- Los consumidores son cada vez más conscientes de la necesidad de cuidar la alimentación, así como hacer énfasis en la prevención, habiendo mayor receptividad por parte del sistema sanitario, y motivando la transformación del sector agroalimentario, que ha pasado de centrarse en la calidad y seguridad de los alimentos, a buscar innovaciones en propiedades saludables, como prioridad ante esta circunstancia.

Así, estamos ante un sector creciente. El mercado mundial de nutraceuticos representó 289,8 mil millones de dólares en 2021, con previsión de 439 mil millones de dólares para 2026⁵. En el camino, la industria agroalimentaria se enfrenta a un entorno más complejo, unificando prácticas agroalimentarias y farmacéuticas, pero, por contra, se producen, entre otros, avances biotecnológicos, nanotecnológicos, mejoras en el ámbito de la especificidad y eficacia de los nutraceuticos, o la generalización de herramientas virtuales de evaluación de bioactividad *in silico*⁶.

>> INGREDIENTES NUTRACÉUTICOS Y ALIMENTOS FUNCIONALES: ¿QUÉ FUE ANTES: EL HUEVO O LA GALLINA?

Nutraceuticos y alimentos funcionales son dos términos a menudo usados indistintamente, pero que se refieren a conceptos diferentes.

El término nutraceutico fue acuñado por De Felice en los años 90, uniendo los términos nutrición y farmacéutico, e identificándolo como cualquier sustancia presente en un alimento, o parte de este, que proporciona beneficios de salud, incluyendo la prevención o tratamiento de una enfermedad^{7,8}. Los compuestos activos son aislados en mayor o menor grado, en formatos distintos al de un alimento, y destinados a una frecuencia menor de consumo. Aunque no existe una definición clara de “nutraceuticos” a nivel mundial, el término incluye funciones de promoción de la salud y prevención de enfermedades, detrás del valor nutricional de estos productos.

Los nutraceuticos pueden ser clasificados bajo diferentes aspectos, como su origen (animal o vegetal, principalmente), su naturaleza (lípidos y derivados, carbohidratos, lipoproteínas, minerales, vitaminas, isoprenoides, aminoácidos, polifenoles, etc., incluso microorganismos), forma de ser dispensados (tabletas, píldoras, cremas, cápsulas, líquidos y polvos), pero quizá más relevante sea la clasificación por mecanismo de acción, ya que es lo que los distingue de otras categorías de productos, como los suplementos dietéticos⁹. Los nutraceuticos cumplen funciones contra enfermedades como las neurodegenerativas y cardiovasculares, síndrome metabólico, anomalías congénitas, patologías relacionadas con los huesos (osteoartritis, osteoporosis) y cáncer¹⁰.

Desde el punto de vista de la regulación, no existe una definición específica de compuestos nutraceuticos, estando así regulados como los suplementos dietéticos (Reglamento CE 1170/2009). Sin embargo, los nutraceuticos se diferencian de los suplementos dietéticos en el propósito de uso; estos aportan al organismo la cantidad esencial de vitaminas, minerales, carbohidratos, proteínas y otros elementos nutricionales necesarios para mejorar el estado de salud o tratar y/o prevenir la anemia, mientras que los nutraceuticos se utilizan para tratar y/o prevenir enfermedades.

Por otro lado, el término alimento funcional surge en la década de los 90 en Japón, por el interés en mejorar el sistema sanitario a través de los alimentos. Este país adoptó una rápida legislación, favoreciendo su desarrollo. El concepto FOSHU (*foods for specific health uses*) ha sufrido algunas modificaciones durante las últimas décadas,

intentando ampliar el espectro de acción, y favoreciendo vías administrativas más ágiles que permitan impulsar la inversión e innovación industrial en el ámbito de los alimentos y la salud.

En Europa se inicia el trabajo en esta área a través de un proyecto (FUFOSE) (Functional Food Science in Europe), liderado por el Internacional Life Science Institute (ILSI) en 1999, estableciendo un alimento como funcional si se ha demostrado de forma fehaciente que posee un efecto beneficioso sobre una o varias funciones específicas del organismo, más allá de la nutrición, siendo esto relevante para la salud y bienestar y/o reducción del riesgo de desarrollo de una enfermedad. El proyecto FUFOSE se centra en seis áreas: crecimiento, desarrollo y diferenciación, metabolismo, defensa frente a especies reactivas oxidativas, sistema cardiovascular, fisiología y función gastrointestinal, y por último comportamiento y psicología¹¹. Posteriormente, el proyecto PASSCLAIM (European Commission Concerted Action Programme) (ILSI) buscó establecer criterios comunes para la confirmación científica de las alegaciones saludables y proporcionar la base para la preparación de informes científicos de respaldo. Es el avance en estos aspectos lo que promueve la legislación en el año 2006, a través del Reglamento (CE) 1924/2006, cuya aparición fue un instrumento de gran ayuda, que permitió ordenar un ámbito no legislado y proteger al sector industrial y a los consumidores en este creciente mercado. Es, por tanto, en este momento cuando se recoge la posibilidad de asociar de una manera concisa y fiable propiedades nutricionales y/o saludables a los alimentos mediante las declaraciones de alegaciones: mensaje o representación gráfica o simbólica, no obligatoria con arreglo a la legislación, que afirme, sugiera o dé a entender que un alimento posee características específicas. Debido a que las declaraciones deben ser comprendidas por el consumidor, y que en ocasiones eran excesivamente extensas, a finales de 2012 se acuerda, entre todos los estados miembros, un documento que establece los principios generales para poder flexibilizar la redacción de las mismas.

Estos alimentos deben presentarse en forma de alimentos de consumo cotidiano, sin efectos nocivos, pueden contar con propiedades nutritivas y beneficiosas para el organismo, pueden disminuir y/o prevenir el riesgo de contraer enfer-

medades, además de mejorar el estado de salud del individuo cuando son consumidos en cantidades normales dentro de una dieta equilibrada. Se reconocen tres tipos de declaraciones: declaración nutricional, declaración de propiedades saludables, así como la capacidad de reducción y prevención de una cierta enfermedad.

Las declaraciones nutricionales son aquellas declaraciones que afirmen, sugieran o den a entender que un alimento posee propiedades nutricionales benéficas específicas con motivo del aporte energético (valor calórico) y/o de los nutrientes u otras sustancias. Las declaraciones de propiedades saludables o de reducción de riesgo de enfermedad dicen que existe una relación entre una categoría de alimentos, un alimento o uno de sus constituyentes y la salud de las personas, o que el consumo de una categoría de alimentos, un alimento o uno de sus constituyentes reduce significativamente un factor de riesgo de aparición de una enfermedad humana, respectivamente.

Las declaraciones saludables requieren la presentación de estudios humanos publicados donde se muestre la evidencia científica que confirma la relación de efecto sobre la salud. También se consideran estudios en humanos aún no publicados, proporcionando una descripción detallada sobre el proceso seguido para identificar estos estudios.

Se descartan autorizaciones únicamente basadas en estudios con animales. Una declaración de propiedades saludables se autoriza cuando la evidencia científica demuestre que existe una relación de causa-efecto entre el alimento o compuesto y su efecto sobre la salud, que el alimento y/o compuesto deben estar completamente definidos y caracterizados, así como la cantidad de consumo necesaria para obtener el efecto descrito, dentro de una dieta equilibrada.

En el caso de las declaraciones de reducción de riesgo de enfermedad, el procedimiento previo cuenta con una serie de pasos. El fabricante debe solicitar la posibilidad de usar la declaración a la autoridad nacional competente, que enviará toda la información a la EFSA y esta a su vez a la Comisión Europea. Luego, la Comisión Técnica de Nutrición, Nuevos Alimentos y Alérgenos Alimentarios evaluará la solicitud, lo cual suele tardar entre tres y cinco meses. Con posterioridad,

la autoridad hará pública su opinión, que puede ser favorable o no para la alegación en cuestión.

Es difícil establecer si esta regulación, protectora con el consumidor, ha resultado en un impulso o freno a la innovación. El proyecto REDICLAIM (Proyecto europeo FP7-603036) trató de resolver esta cuestión basándose en la experiencia de los primeros años de legislación, emitiendo recomendaciones para mejorar la innovación en esta categoría de alimentos, y acelerar la aceptación de nuevas alegaciones¹².

Actualmente, la industria agroalimentaria cuenta con numerosos alimentos asociados a alegaciones tanto nutricionales como saludables de gran interés. Dentro del mercado de la galletería, por ejemplo, se ha observado un incremento de alegaciones nutricionales y saludables en sus productos con el objetivo de proporcionar alimentos de valor e interés que permitan mejorar la percepción del consumidor ante su compra.

Dentro de las alegaciones más utilizadas por la industria en galletería estarían las que hacen referencia a un mayor contenido en fibra (“rico en fibra” cuando el producto contiene como mínimo 6 g de fibra por 100 g o 3 g de fibra por 100 kcal) o reducción en el contenido de azúcares (si el producto no contiene más de 0,5 g de azúcares por 100 g), ambas dentro de las alegaciones nutricionales. Y, por otro lado, tendríamos alegaciones saludables asociadas por ejemplo al contenido en betaglucanos, principalmente en galletería de avena. Este compuesto presente en la fibra ha sido autorizado por EFSA a su asociación con la reducción del colesterol siempre que las galletas contengan la cantidad necesaria para obtener su beneficio (3 g de betaglucano de avena al día reduce los niveles de colesterol sanguíneo, y nos dice que tres galletas contienen 1 g de betaglucano).

>>CÓMO DISEÑAR INGREDIENTES NUTRACÉUTICOS Y ALIMENTOS FUNCIONALES: NUEVOS PARADIGMAS

El diseño de un ingrediente nutraceutico y/o alimento funcional lleva asociada la selección de la materia prima, extracción y/o transformación, evaluación de la bioactividad y toxicidad mediante ensayos preclínicos, ensayos clínicos

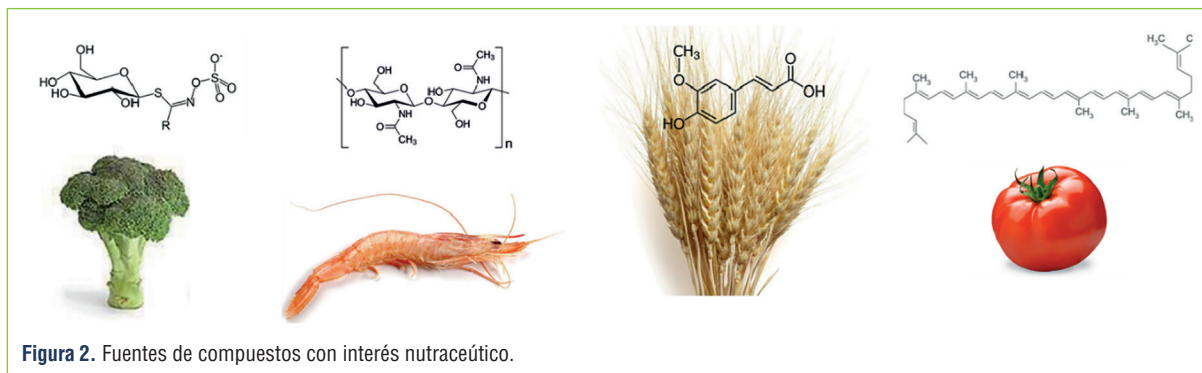
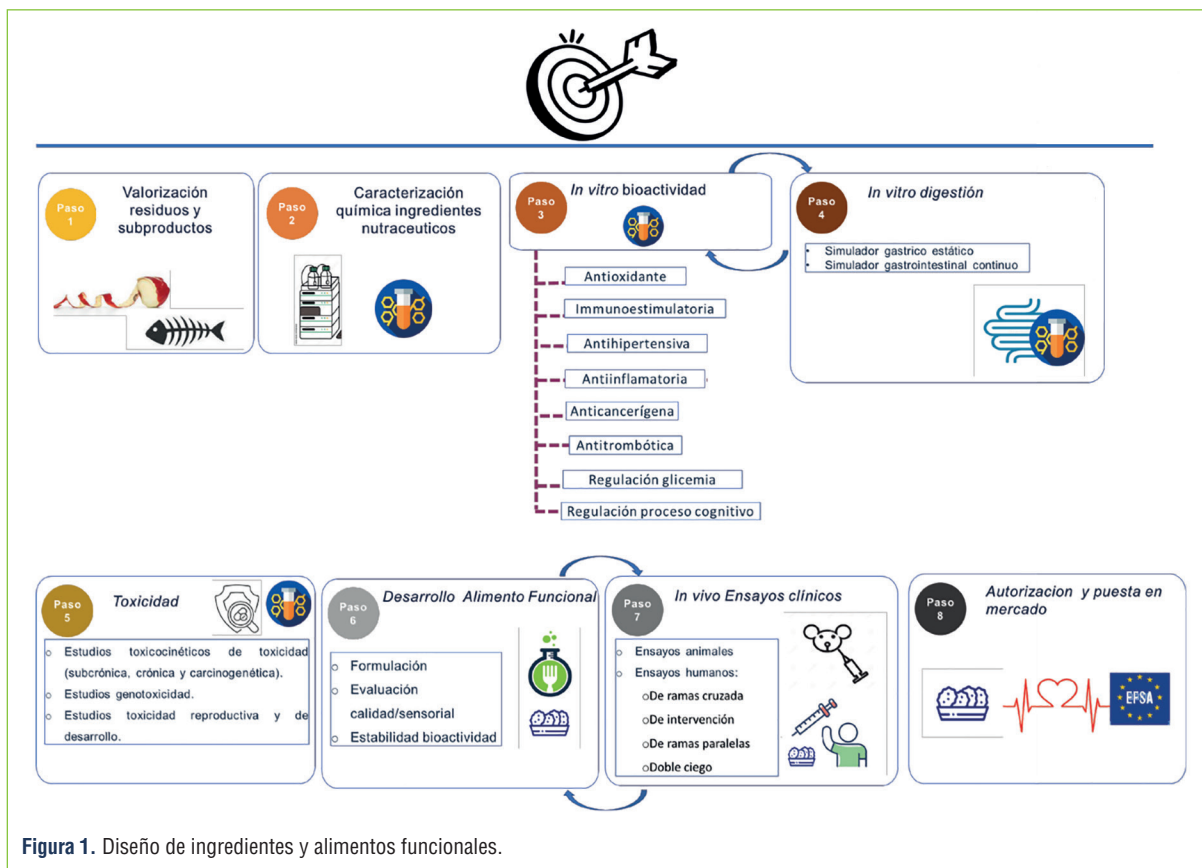
y, por último, su puesta en el mercado (figura 1). Tener un objetivo de uso específico facilita este proceso, comenzando por la identificación de la población diana y finalizando con el propio desarrollo del producto, siguiendo mecánicas de trabajo similares a la farmacología.

Subproductos como una fuente de ingredientes saludables para el desarrollo de nutraceuticos y/o alimentos funcionales

La búsqueda de compuestos bioactivos es exitosa tanto en alimentos de origen animal como vegetal, fúngico o unicelular. Los estudios centrados en aquellos de origen vegetal son relativamente más abundantes, puesto que presentan mayor dificultad a la hora de aprovechar todo su potencial bioactivo, asociado frecuentemente a estructuras desechadas durante el procesado, ricas en fibras no digeribles, abriendo oportunidades para la valorización de residuos y subproductos. La industria alimentaria genera una enorme cantidad de residuos, unos 1,6 mil millones de toneladas anuales, estimadas en 1 billón de dólares en pérdidas¹³. Esos residuos pueden ser reutilizados y revalorizados en muchos casos en nutraceuticos y alimentos funcionales (figura 2).

Entre los compuestos más frecuentemente estudiados en matrices de origen vegetal, encontramos fitoquímicos como los polifenoles, carotenoides o fitoesteroles, vitaminas y minerales, glucosinolatos o determinados ácidos grasos¹⁴; estas fuentes de compuestos pueden ser obtenidas a partir de frutas y hortalizas tales como las brassicas (brócoli, coliflor), frutas como las manzanas, tomates o aguacate, entre otras, que proporcionan un alto contenido en compuestos de alto valor tanto del producto en su totalidad como de los diferentes subproductos que de su procesado se obtiene (frutas, huesos y/o pulpas) (figura 2).

Los alimentos de origen animal presentan como fuentes potenciales de compuestos bioactivos proteínas, péptidos, determinados ácidos grasos, vitaminas o polisacáridos^{15,16}, los cuales pueden ser obtenidos a partir de suero de leche, cartílagos o espinas de pescado. En el caso de los hongos, estos presentan multitud de compuestos potenciales, como lectinas, ácidos fenólicos, coenzimas, triterpenoides, quitinas y polisacáridos^{17,18}. Los salvados y cascarillas procedentes de



la industria molinera han mostrado una fuente de materia primas con alto valor bioactivo donde pueden ser extraídos ingredientes de alto valor con alto contenido en compuesto fenólicos, fibras y minerales^{19,20}. Por tanto, existe un amplio espectro de materias primas, muchas de ellas procedentes de la valorización, que permiten recuperar componentes de alto valor que pueden ser estabilizados y prescritos como ingredientes nutraceuticos o, por otra parte, incorporados en alimentos, mejorando el perfil nutricional y saludable de los mismos.

Aplicación de tecnologías de extracción y estabilización para el desarrollo de ingredientes nutraceuticos y alimentos funcionales

En muchas ocasiones, la extracción de compuestos bioactivos para alimentos funcionales o nutraceuticos se realiza a partir de subproductos y residuos de la propia industria del procesado de alimentos. Debido a su condición, la estabilidad de los compuestos de interés suele ser baja, ya que las matrices en las que se encuentran han sufrido un grado de proceso y desestructuración

en mayor o menor medida. Por otro lado, los procesos a emplear han de ser eficientes y estar justificados económica y medioambientalmente, pues una gran inversión energética y de recursos no tendría sentido, desde los puntos de vista de la bioeconomía y la *green chemistry*, principios en los que deben basarse estas estrategias²¹.

Así, en la optimización de un proceso de extracción de compuestos de interés no solamente se valora el rendimiento o protección de la bioactividad y propiedades sensoriales posteriores frente a diferentes factores (temperatura, pH, presencia de oxígeno, actividad enzimática, etc.), sino minimizar el coste energético y residuos finales. Suele incluirse una etapa previa de preparación de la matriz (pretratamiento). Tras el proceso central de extracción (tradicional con solventes o mediante tecnologías avanzadas de extracción/purificación), es posible necesitar una etapa de concentración, ya que los compuestos bioactivos en plantas se dan normalmente en concentraciones menores a las efectivas. Finalmente, la estabilización y protección frente a agentes externos es un paso que garantiza una mayor vida útil de los extractos obtenidos.

Pretratamientos

La finalidad es aumentar la eficiencia del proceso. Puede incluir pasos como lavado, secado, triturado u homogenizado. En este sentido, el más crítico es el triturado, que facilita el acceso del solvente a la matriz y la difusión de los compuestos fuera de la misma. Otras consideraciones a tener en cuenta pueden ser dar una mayor estabilidad (microbiológica y químico-física) a los residuos y subproductos, de manera que puedan ser almacenados y facilitar así procesos de extracción más eficientes.

Extracción tradicional con solventes

Están basadas en la capacidad de dilución de los compuestos de interés por parte de solventes, e incluyen extracciones líquido-líquido y sólido-líquido. Los principales retos a los que se enfrentan los procesos basados en extracción tradicional son baja especificidad, residuo de grandes volúmenes de solventes, largos tiempos de procesado y temperatura, factores estos últimos que limitan la estabilidad de los compuestos obtenidos. Estas limitaciones han impulsado la

aparición de nuevas tecnologías más selectivas, sostenibles y respetuosas con los compuestos extraídos.

Técnicas avanzadas de extracción/purificación

Extracción asistida por enzimas

La utilización de enzimas como parte de las etapas de tratamiento y extracción de compuestos bioactivos tiene como ventaja fundamental la especificidad de las enzimas por su sustrato y la facilidad de uso, pudiéndose emplear con un equipamiento sencillo²². Se considera verde por contribuir a una reducción del impacto sobre el medioambiente, ya que facilita la solubilización de los compuestos de interés, reduciendo las condiciones energéticas y de consumo de solventes de las extracciones posteriores, como es el caso típico de la degradación enzimática de la pared celular en vegetales para mejorar la solubilización de compuestos ligados²³. Además, esta técnica puede potencialmente modificar/aumentar la bioactividad de los extractos obtenidos; esto ocurre fundamentalmente durante los tratamientos por proteasas en matrices animales y vegetales, obteniéndose péptidos bioactivos con actividades antioxidante y antihipertensiva, entre otras^{24,25}.

Modificación de las propiedades físicas de los solventes: fluidos presurizados y fluidos supercríticos

La técnica de utilización de fluidos presurizados, también conocida como extracción acelerada, se basa en hacer pasar el solvente de extracción, por lotes o en continuo, a través de una cámara en la que se encuentra contenida la matriz a extraer. Las condiciones de alta presión y temperatura (entre 50 y 100 atm y hasta 200 °C) hacen que el solvente se mantenga en estado líquido a altas temperaturas. Las interacciones con la matriz son mucho más eficientes, y la primera consecuencia de este sistema es una reducción significativa en la cantidad de solvente y el tiempo de extracción. Esta técnica en combinación con el uso de solventes claramente sostenibles, como etanol o agua, hace que su impacto medioambiental sea mínimo y se adhiera perfectamente a los principios de la *green chemistry*²⁶. Esta técnica ha sido empleada con éxito en la extracción

de compuestos termolábiles, como es el caso de antocianos en residuos de mora, utilizando una combinación agua-etanol a 100 °C²⁷.

La técnica de extracción mediante fluidos supercríticos tiene similitudes con la de líquidos presurizados, pero en este caso las condiciones de presión y temperatura son más extremas (hasta 500 atm), llevando a los solventes a adquirir un estado intermedio entre líquido y gas. Con una viscosidad similar a la de los gases, adquieren sin embargo una densidad semejante a la de los líquidos. La capacidad extractiva y tensión superficial del solvente es además diferente a las de su correspondiente fase líquida o gaseosa, teniendo aplicaciones potencialmente nuevas y por explorar. El solvente más ampliamente utilizado es el dióxido de carbono. No presenta riesgos de toxicidad, encaja perfectamente con los principios de la *green chemistry*, y muy importante, una vez finalizado el proceso pasa a estado gaseoso y no deja residuo en el propio extracto²⁸. La capacidad extractiva del CO₂ supercrítico está limitada por su bajo carácter hidrofílico, pero abarca un amplio rango de compuestos bioactivos como triglicéridos, ácidos grasos, terpenoides, fitosteroles, tocoferoles, carotenoides, tocotrienoles y algunos compuestos fenólicos. Es más, para modificar y mejorar el espectro de extracción, puede modularse el carácter hidrófilo-lipófilo con la adición de modulantes (como el etanol) en baja proporción, lo que la convierte en una de las tecnologías más versátiles, como en el caso de la extracción de compuestos fenólicos en residuos de guaraná, siendo más eficiente que la extracción etanólica tradicional²⁹.

Aplicación de fuentes eficientes de energía: microondas, ultrasonidos, extrusión, pulsos eléctricos

La combinación de fuentes eficientes de energía con las técnicas de extracción facilita la distribución de los compuestos a extraer en el solvente de extracción. La extracción por microondas se basa en el principio de que la energía es transmitida directamente al interior de la matriz, de manera que se producen en el mismo sentido (del interior al exterior) el flujo de energía y la separación y migración de los compuestos bioactivos, a diferencia de la aplicación de solventes a alta temperatura, que han de penetrar al interior para transmitir su energía³⁰. La extracción asistida por microondas se ha aplicado con éxito en la obten-

ción eficiente incluso sin solventes (con una mínima cantidad de agua) de compuestos como la oleuropeína a partir de hojas de olivo³¹.

Los ultrasonidos también facilitan la extracción de compuestos, basándose en los procesos de cavitación (crecimiento e implosión posterior de burbujas), que producen puntos a alta temperatura y presión, facilitando la destrucción de las rígidas estructuras celulares vegetales, facilitando la acción de los solventes. La eficiencia de este sistema ha sido demostrada sobre multitud de matrices, como es el caso de su utilización en la obtención de compuestos fenólicos a partir de posos de café³².

Técnicas de estabilización

Una vez separados y concentrados los compuestos, estos pueden presentar características de inestabilidad (termolábiles, oxidables). Técnicas como el secado por pulverización (*spray-drying*) y la liofilización son las más utilizadas para mejorar la vida útil de los extractos obtenidos, al disminuir su contenido en agua. La encapsulación de estos ingredientes bioactivos es otra alternativa con una doble finalidad, mejorar la vida útil al ser barrera frente a agentes oxidantes, y disminuir las propiedades sensoriales negativas que puedan tener (principalmente amargor).

Por otra parte, los sistemas de encapsulación como las partículas mesoporosas de sílice, funcionalizadas con moléculas orgánicas que actúan como puerta molecular, permiten la liberación de la molécula cargada en un sitio de acción particular del tracto digestivo³³. No solo permite la estabilización de los compuestos bioactivos, sino que además controla la absorción en su forma nativa, lo que evita problemas relacionados con la inestabilidad o con propiedades sensoriales desagradables. También controla la bioaccesibilidad de estos a lo largo del tracto gastrointestinal, puesto que las puertas moleculares que liberan las moléculas encapsuladas se controlan por ciertos estímulos externos.

Estudios preclínicos: Evaluación de la bioactividad y seguridad de los ingredientes nutraceuticos y alimentos funcionales

Es fundamental tener en cuenta dos aspectos a la hora de explorar la bioactividad de nuevos

ingredientes nutracéuticos y alimentos funcionales: sus propiedades bioactivas frente a una serie de propiedades determinadas seleccionadas en base al efecto diana, y su seguridad toxicológica.

Respecto al primer punto, las tareas de cribado de búsqueda de propiedades bioactivas requieren metodologías rápidas, de bajo coste, y alta sensibilidad, que nos permitan obtener una aproximación sobre las propiedades que puedan tener estos ingredientes nutracéuticos *in vivo*. La aproximación puede seguir metodologías tanto *in silico* como *in vitro*. Los ensayos *in silico* tienen relevancia en el caso de herramientas informáticas de química combinatoria, como el acoplamiento molecular (*molecular docking*), la relación cuantitativa entre estructura y actividad (QSAR) y el mapeo de farmacopeas³⁴. Son de menor coste y de resultados rápidos, por razones obvias, aunque presentan como inconveniente el que solo pueden trabajar sobre estructuras moleculares conocidas. Por otro lado, los ensayos *in vitro* pueden reproducir reacciones químicas de interés fisiológico (reducción de radicales), modulación de enzimas de actividad relevante en procesos patológicos, o bien llevarse a cabo sobre modelos celulares.

En primer lugar, los ensayos más frecuentes *in vitro* mediante reacciones químicas son aquellos que buscan evaluar la capacidad antioxidante. Los antioxidantes tienen un interés creciente debido a su papel protector frente al estrés oxidativo y contra procesos patológicos mediados por este³⁵. Además, los antioxidantes tienen una función directa sobre los alimentos donde se encuentran, retardando la oxidación lipídica, ayudando a mantener el sabor, color y la textura del producto durante el almacenamiento³⁶. Además, los antioxidantes son útiles en reducir la oxidación de proteínas y aminoácidos e interacción de carbonilos (derivados de lípidos) con proteínas, lo que conduce a una alteración de su funcionalidad³⁷. A nivel fisiológico, los antioxidantes ejercen su función neutralizando radicales producidos por el sistema inmune, como son las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, pudiendo ser de aplicación potencial en ciertas enfermedades que producen un exceso de activación del sistema inmune.

Existen numerosos métodos para medir las propiedades antioxidantes. Para medir la capacidad

antioxidante es necesario tener en cuenta que el método cumpla ciertos principios. Que utilice un radical biológicamente relevante, que sea simple, con un criterio de valoración químico y un punto final definido, que tenga una buena reproducibilidad y que pueda adaptarse para antioxidantes hidrofílicos y lipofílicos; también es importante que pueda utilizarse con sistemas de alto rendimiento para análisis de control de calidad.

La complejidad de mecanismos de oxidación en los sistemas fisiológicos obliga a utilizar un amplio espectro de metodologías que nos permitan obtener resultados relevantes³⁸. Existen dos mecanismos de reacción principales de neutralización de radicales por parte de los antioxidantes, aquellos que se producen mediante transferencia de un átomo de hidrógeno (HAT), y los que intermedia la transferencia de un electrón (SET). Los métodos más utilizados para evaluar reacciones HAT son la capacidad de absorción de radicales de oxígeno (ORAC), inhibición de la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (*LDL oxidation*) y oxidación de beta-caroteno. Por otro lado, los ensayos más utilizados basados en el mecanismo SET son fenoles totales (Folin Ciocalteu), reducción de hierro III (FRAP), ensayos frente a cobre como oxidante (Cu²⁺), y neutralización de radicales DPPH, ABTS+ o DMPD³⁹. Estas propiedades activas han sido aplicadas sobre un amplio rango de compuestos e ingredientes con éxito, tanto de origen proteico como lipídico o fenólico^{40,41}.

Otras bioactividades relevantes en el ámbito de los nutracéuticos que pueden evaluarse con reacciones enzimáticas *in vitro* son la capacidad antihipertensiva, antiinflamatoria, de mejora del proceso cognitivo, o de regulación de la glicemia, entre otras. En el caso de la capacidad antihipertensiva, la relevancia fisiológica de estos ensayos se basa en la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina I (ACE), una carboxipeptidasa que cataliza la formación de la vasoconstrictora angiotensina II e inactiva la vasodilatadora bradiquinina. Numerosos medicamentos inhiben esta enzima, pero presentan numerosos efectos secundarios, por lo que se hace más relevante la búsqueda de alternativas de origen natural²⁴. Por otro lado, la capacidad antiinflamatoria puede estimarse a nivel *in vitro* utilizando la enzima aminooxidasa sensible a la semicarbazida (SSAO). La SSAO reside en el endotelio vascular y en la superficie de las células del músculo liso

y es capaz de desaminar las aminas alifáticas de cadena corta y producir aldehídos tóxicos y peróxido de hidrógeno. La enzima, también conocida como proteína de adhesión vascular-1, está involucrada en el proceso de inflamación⁴². En el caso de las propiedades de mejora del proceso cognitivo y regulación de la glicemia, las enzimas utilizadas para su evaluación son la prolil oligopeptidasa o prolil endopeptidasa (PEP), y la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV). La primera es una enzima expresada en el cerebro e involucrada en procesos de aprendizaje y memorización, actuando en la maduración y degradación de hormonas peptídicas, como la hormona liberadora de tirotrópina y la vasopresina⁴³. En el caso de la DPP-IV, esta enzima es responsable de la inactivación de los péptidos GLP-1 y GIP, que inducen la liberación de insulina desde el páncreas durante la digestión, estando sobreestimuladas en algunas patologías como la diabetes tipo II^{44,45}.

Un avance en los ensayos *in vitro* es la utilización de modelos celulares, que permiten estudiar de una forma más completa mecanismos de acción de los ingredientes nutraceuticos. Las propiedades antiinflamatorias son de las más utilizadas, dada la importancia de los procesos inflamatorios en ENT, enfermedades degenerativas u oncológicas, entre otras. Las propiedades antiinflamatorias pueden evaluarse en líneas celulares de macrófagos (macrófagos murinos RAW 264.7), a los que se induce un proceso inflamatorio mediante adición de polisacáridos bacterianos (PLS). Los niveles de activación de los macrófagos son evaluados mediante el factor de necrosis tumoral (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6)⁴⁶. Otras propiedades estudiadas en modelos celulares son la capacidad anticancerígena, capacidad de estimulación de adipocitos o capacidad antitrombótica. En el caso de la capacidad anticancerígena, esta puede evaluarse simulando la interacción entre líneas celulares epiteliales colorrectales y macrófagos, simulando el mecanismo que la diferenciación de los segundos tiene sobre la capacidad de las primeras para diferenciarse en células cancerígenas^{47,48}.

También hay que tener en cuenta a la hora de estimar el potencial bioactivo de los nutraceuticos y los alimentos funcionales que la simple ingesta no asegura su efectividad, ya que pueden ser afectados por el tracto gastrointestinal de diferentes formas y, en consecuencia, verse reflejado

en su actividad biológica. Por tanto, el uso de simuladores gastrointestinales son ensayos *in vitro* decisivos para poder evaluar bioaccesibilidad e incluso estimar la biodisponibilidad, mediante la utilización conjunta de modelos digestivos *in vitro* con líneas celulares del epitelio intestinal (Caco-2)⁴⁹.

Finalmente, los ensayos *in vivo* son la última etapa, previa a los ensayos clínicos, en la obtención de evidencias de bioactividad y utilidad de ingredientes nutraceuticos. Estos incluyen ensayos con animales, y sirven de base para la toma de decisiones en cuanto a los niveles de seguridad utilizados en los ensayos clínicos, y también ofrecen información para establecer hipótesis sobre los mecanismos de reacción, validación de biomarcadores y relación dosis-respuesta⁵⁰. Como ventaja frente a los ensayos *in silico* e *in vitro*, los ensayos *in vivo* tienen en cuenta rutas metabólicas, y pueden dar una estimación sobre los niveles de toxicidad, si bien no se puede confiar en una extrapolación directa al ser humano⁵¹.

Una vez estimada la bioactividad, es necesario conocer la posible toxicidad. Hemos de tener en cuenta si el ingrediente está de antemano regulado; en caso contrario, se debería llevar a cabo una evaluación sobre su seguridad. La seguridad de un nuevo compuesto bioactivo, así como de cualquier otro componente en un alimento, es al final responsabilidad de la industria que lo comercializa; sin embargo, la propia autoridad en seguridad alimentaria (EFSA) lleva a cabo evaluaciones a través de comités de expertos para la evaluación de estos riesgos.

La forma más aceptada de llevar a cabo un estudio toxicológico es el enfoque escalonado o por etapas (Tier 1, 2 y 3), en lo que se conoce como *tiered approach*. De esta manera, se organizan las evaluaciones toxicológicas para maximizar la eficiencia y minimizar el empleo de animales. Incluye una jerarquía (escalones) de ensayos, que empieza por los que utilizan información existente o métodos biológicos simples antes de pasar a los ensayos en los que se emplean células y, en último lugar, animales vivos solo cuando sea necesario. Esta metodología está diseñada para poder responder a cuatro de los aspectos toxicológicos más importantes a la hora de diseñar un ingrediente nutraceutico: estudios toxicocinéticos, de toxicidad (subcrónica,

crónica y carcinogénica), de genotoxicidad y de toxicidad reproductiva y de desarrollo.

Los estudios toxicocinéticos, conocidos como ADME (absorción, distribución, metabolismo y eliminación), son una parte muy importante de la investigación en análisis de riesgos sobre la salud. Los estudios de absorción (Tier 1) pueden realizarse tanto *in vitro* como *in vivo*, teniendo en cuenta propiedades como la solubilidad, peso molecular o constantes de ionización, utilizando técnicas como la cámara de Ussing o el modelo de intestino invertido^{52,53}, estableciendo la capacidad de los compuestos de interés y sus derivados (metabolizados) para ser absorbidos por el tracto gastrointestinal. Resultados negativos en estos estudios (absorción nula o residual) pueden implicar la paralización de ensayos posteriores. Los estudios ADME, segunda etapa en la evaluación toxicocinética (Tier 2), se basan en estudios *in vivo*, obteniendo parámetros toxicocinéticos de aplicación de dosis única, e información relativa a la concentración máxima y vida media del compuesto. La interpretación de los resultados obtenidos permite proponer rutas metabólicas, cambios cinéticos en función de la dosis, tasas de eliminación y bioacumulación potencial. Por último, se realizan estudios de administración repetida (Tier 3), donde el objetivo es investigar la posibilidad de excreción limitada y su mecanismo, lo que pueda llevar a una bioacumulación tras dosis repetidas. Este método se realiza, al igual que el anterior, *in vivo*, permitiendo interpretar información asociada a la edad, estado fisiológico y enfermedades que puedan afectar a estas cinéticas⁵⁴.

Los estudios de toxicidad subcrónica, crónica y carcinogénica se utilizan para obtener información sobre los cambios que se producen en sangre y orina y a nivel histopatológico en órganos. El objeto de los estudios subcrónicos (Tier 1) es identificar órganos diana. Los dos métodos más utilizados son en roedores, con dosis única y una duración de 90 días (test OECD TG 408), o con dosis repetidas de 28 días (OECD TG 407). Se selecciona la dosis máxima según información toxicológica previamente disponible, para infundir toxicidad, pero no mortalidad o sufrimiento severo. Estos estudios nos permiten obtener el nivel de efecto adverso no observable (NOAEL) o el límite inferior de confianza de la dosis de referencia experimental (BMDL). El objetivo de

los estudios toxicológicos crónicos (Tier 2) y carcinogénicos (Tier 3) es revelar información que no se haya observado en los subcrónicos, o bien confirmar resultados de estos. Los ensayos crónicos y carcinogénicos tienen una duración de 12 meses (OECD TG 452) o de 18-24 meses (OECD TG 451), respectivamente. Nos permiten determinar mecanismos de acción de toxicidad o carcinogénesis, con relevancia en los ensayos posteriores en humanos.

Los estudios de genotoxicidad tienen como objetivo identificar alteraciones genéticas sobre las células somáticas o germinales. Estas alteraciones podrían afectar a sistemas como el cardiovascular, inmune, nervioso o reproductivo. Se utilizan tanto métodos *in vitro* como *in vivo*. Los métodos *in vitro* generalmente usan ensayos de mutación inversa bacteriana (OECD TG 471) o test con células de mamíferos (OECD TG 487). La interpretación de estos estudios, en caso de resultados negativos, concluyen no genotoxicidad. En el caso de resultados inconcluyentes, es conveniente repetirlos. Resultados positivos llevarían a la siguiente etapa (Tier 2), ensayos *in vivo* utilizando *comet assay* o ratones transgénicos (OECD TG 474, 488). Si resultan negativos, se concluye no genotoxicidad *in vivo*.

En cuanto a la toxicidad reproductiva y de desarrollo, incluyen estudios de larga duración donde se evalúa el efecto sobre la capacidad reproductiva, así como en su progenie. En contraste con otros estudios, requiere estudios de segunda generación (OECD TG 408) en el Tier 1. Si muestran suficiente absorción o toxicidad en el sistema reproductivo obligan a pasar a Tier 2. En estos se realiza un estudio de posibilidad de efecto letal en embrión o en feto, y su influencia en la libido y fertilidad en hombres y mujeres, además de observarse la capacidad de inhibir el proceso de embarazo y por tanto efecto sobre la fertilidad. Estos estudios se realizan normalmente siguiendo el Test OECD TG 414, pudiéndose ampliar a las futuras generaciones (OECD TG 443). Un Tier 2 positivo hace necesario pasar Tier 3. Este último paso investiga el modo de acción tóxico y el efecto en el sistema reproductivo o en el desarrollo embrionario.

El siguiente paso, los estudios en humanos, se realizan con Tier 1 favorable en toxicocinética, genotoxicidad y toxicidad de 90 días, como prerrequisitos de seguridad. Entre ellos se contemplan

estudios toxicocinéticos y ADME controlados, para extrapolar los datos *in vitro* e *in vivo* obtenidos, así como estudios de intolerancia.

Estudios clínicos: Evaluación de la bioactividad y seguridad de los ingredientes nutraceuticos y alimentos funcionales

La eficacia de los alimentos funcionales requiere llevar a cabo estudios en humanos donde se tenga en cuenta la complejidad biológica de las personas. De este modo, se obtiene una base sólida para realizar declaraciones saludables para un producto específico [X]. De acuerdo con la OMS, un estudio clínico es “cualquier estudio de investigación que prospectivamente asigna participantes humanos o grupos de humanos a una o más intervenciones relacionadas con la salud para evaluar el efecto en la salud”⁵⁵.

Existen claras diferencias entre los estudios clínicos farmacéuticos y de intervención alimenticia. La principal diferencia reside en la población donde se realiza el estudio objetivo. En estudios clínicos farmacéuticos se trabaja con una muestra de individuos enfermos para demostrar la efectividad de un medicamento, mientras que en la industria alimenticia suele ir dirigido a persona sanas con el objetivo de demostrar un beneficio a la salud, ya sea mantener un estado de salud óptimo o disminuir un riesgo, puesto que la selección de personas con una patología podría incurrir en aspectos éticos⁵⁶.

Por otro lado, los estudios de intervención con alimentos son más económicos y son regulados por comités de ética locales; no tienen un riesgo de consumo, pero requieren mayor cantidad de producto para obtener el beneficio⁵⁷. Aunque hay que tener en cuenta que los estudios de intervención alimentaria cumplen los mismos estándares de seguridad, calidad y eficacia iguales a los estudios farmacéuticos⁵⁸.

De manera general, se podrían establecer como los más comunes los siguientes tipos de ensayos clínicos:

- De intervención. El tratamiento es diseñado, administrado y controlado por el equipo clínico. Se utiliza para analizar casualidad y probar una hipótesis basada en conocimiento previo.

- De ramas paralelas. Los participantes son asignados aleatoriamente a uno de, al menos, dos grupos (tratamiento y control). Este estudio permite una comparación entre producto y una línea base.
- De ramas cruzadas. Los participantes son asignados aleatoriamente a ingerir primero el tratamiento y luego el placebo, o viceversa. Es estadísticamente más fiable debido a que cada individuo es su propio control.
- Doble ciego. Ni el participante ni el grupo clínico que realiza el estudio conocen en qué grupo se encuentran los individuos.

Es necesario el uso de medidas antropométricas, bioquímicas e incluso histológicas en algunos casos, con el objetivo de poder verificar la efectividad de los alimentos en los ensayos conducidos.

Aunque en la actualidad los estudios preclínicos reducen estos ensayos, el paso por ellos es decisivo a la hora de obtener una aprobación por parte de los organismos competentes en materia de aprobación, así como para poder entender los mecanismos de acción y alcance y su efectividad.

>> NUTRACÉUTICOS COMO BASE PARA EL DESARROLLO DE ALIMENTOS FUNCIONALES

La innovación y desarrollo de nuevos alimentos funcionales es un reto para la industria agroalimentaria. De manera convencional, la incorporación de ingredientes nutraceuticos en matrices alimentarias para desarrollar alimentos funcionales se aborda al final del proceso, sin considerar la relevancia que tiene la matriz alimentaria donde es incorporado el nutraceutico, y que afecta a su estabilidad, biodisponibilidad e incluso aceptabilidad sensorial. La aplicación de enfoques disruptivos de co-creación a través de grupos multidisciplinares de la tecnología de alimentos, la farmacología o la clínica son necesarios para garantizar el éxito de los nuevos desarrollos.

Estas nuevas metodologías sugieren crear productos o servicios orientados al usuario, siguiendo un diseño basado en (i) observación y síntesis, (ii) visualización y creación rápida de prototipos,

y (iii) revisión y perfeccionamiento⁵⁹. Estos nuevos modelos de desarrollo permiten un diseño a medida de los alimentos funcionales, valorando todos los aspectos que afectan a un alimento de esta tipología, desde su efecto bioactivo hasta su adecuación nutricional y sensorial al grupo poblacional objetivo.

Una vez desarrollados, es importante tener en cuenta que el fabricante, al igual que con otros productos alimentarios, es el responsable del cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación que garanticen que las instalaciones mantengan áreas de trabajo limpias, eviten la contaminación cruzada, y sigan procesos claramente definidos y trazables. Por último, los nutracéuticos y/o los alimentos funcionales donde se han formulado deben someterse a un análisis riguroso, ya que los fabricantes son responsables de los controles de pureza, eficacia y alérgenos. Los fabricantes deben certificar que los ingredientes o alimentos se ajustan a su etiqueta, incluyendo posibles alegaciones relacionadas con la salud, no contienen niveles nocivos de contaminantes y han cumplido con las normas de buenas prácticas.

>>LA IMPORTANCIA DE REGULAR LA PRESCRIPCIÓN DE LOS INGREDIENTES NUTRACÉUTICOS Y ALIMENTOS FUNCIONALES PARA ASEGURAR SU EFICACIA Y SEGURIDAD A CORTO Y LARGO PLAZO

La prescripción clínica forma parte del proceso terapéutico y marca en gran parte la eficacia del fármaco; por analogía, las recomendaciones en torno a los ingredientes nutracéuticos y/o alimentos funcionales deberían contar con una mayor vigilancia por parte de especialistas clínicos, particularmente en el caso de los nutracéuticos,

donde la concentración de ciertos compuestos es superior a la que encontramos en los alimentos convencionales.

Por tanto, es necesario proporcionar una mayor información a los consumidores, más allá del etiquetado, que permita valorar aspectos de su consumo tales como el tiempo o la interferencia que puedan tener con otros nutracéuticos y/o alimentos durante su uso.

>>CONCLUSIONES

La industria agroalimentaria juega un papel fundamental en el binomio alimentos-salud. Los avances científicos y técnicos permiten hoy producir ingredientes nutracéuticos y alimentos y bebidas funcionales que se adaptan mejor a las demandas de los consumidores y que contribuyen en la mejora y el bienestar social de una población cada vez más envejecida, donde las enfermedades no transmisibles se han convertido en una de las grandes cargas para la sociedad y el sistema de salud. No hay mejor forma de curar que la prevención, y los alimentos son, sin duda, y en especial los ingredientes nutracéuticos y alimentos funcionales, los mejores aliados.

>>AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos a todos los centros públicos en los que hemos desarrollado nuestra actividad profesional, a los compañeros con los que hemos trabajado durante todos estos años, así como la financiación recibida, lo que ha permitido que podamos trabajar en una actividad de investigación e innovación en el fascinante ámbito de los alimentos y salud durante más de dos décadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Puig Vela JM, Adell Aparicio MC, Prat Marín A, Oromí Durich J. El envejecimiento poblacional como problema sanitario. *Med Int.* 2000;36:192-5.
2. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (Accedido 25/05/2023).
3. Llamas-Saez C, Saez-Vaquero T, Jiménez-García R, López-de-Andrés A, Carabantes-Alarcón D, Zamorano-León JJ, et al. Cross Sectional and Case-Control Study to Assess Time Trend, Gender Differences and Factors Associated with Physical Activity among Adults with Diabetes: Analysis of the European Health Interview Surveys for Spain (2014 & 2020). *J Clin Med.* 2023;12:2443. DOI: 10.3390/jcm12062443

4. Farzana M, Shahriar S, Jeba FR, Tabassum T, Araf Y, Ullah MA, et al. Functional food: complementary to fight against COVID-19. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*. 2022;11(1):33. DOI: 10.1186/s43088-022-00217-z
5. Tsiaka T, Kritsi E, Tsiantas K, Christodoulou P, Sinanoglou VJ, Zoumpoulakis P. Design and Development of Novel Nutraceuticals: Current Trends and Methodologies. *Nutraceuticals*. 2022;2:71-90. DOI: 10.3390/nutraceuticals2020006
6. Murugan NA, Podobas A, Gadioli D, Vitali E, Palermo G, Markidis SA. Review on Parallel Virtual Screening Softwares for High-Performance Computers. *Pharmaceuticals*. 2022;15:63. DOI: 10.3390/ph15010063
7. De Felice SL. The Nutraceutical Revolution: Its Impact on Food Industry R&D. *Trends Food Sci Technol*. 1995;6:59-61.
8. Brower V. Nutraceuticals: poised for a healthy slice of the healthcare market? *Nat Biotechnol*. 1998;16:728-31.
9. Maddi VS, Aragade PD, Digge VG, Nitaliker MN. Importance of nutraceuticals in health management. *Pharmacogn Rev*. 2007;1:377-9.
10. Ansari S, Chauhan B, Kalam N, Kumar G. Current Concepts and Prospects of Herbal Nutraceutical: A Review. *J Adv Pharm Technol Res*. 2013;4:4-8.
11. Weststrate J, Van Poppel G, Verschuren P. Functional foods, trends and future. *Brit J Nutr*. 2002;88(S2):S233-5. DOI:10.1079/BJN2002688
12. Pravst I, Kušar A, Žmitek K, Miklavc K, Lavriša Z, Lähteenmäki L. Recommendations for successful substantiation of new health claims in the European Union. *Trends Food Sci Technol*. DOI: 2018;71:259-263. 10.1016/j.tifs.2017.10.015
13. Lee JK, Patel SKS, Sung BH, Kalia VC. Biomolecules from municipal and food industry wastes: An overview. *Bioresour Technol*. 2020;298:122346. DOI: 10.1016/j.biortech.2019.122346
14. Rifna EJ, Misra NN, Dwivedi M. Recent advances in extraction technologies for recovery of bioactive compounds derived from fruit and vegetable waste peels: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;63(6):719-52. DOI: 10.1080/10408398.2021.1952923
15. Mestre Prates JA, Mateus CMRP. Functional foods from animal sources and their physiologically active components. *Revue Méd. Vét*. 2002;153(3):155-60.
16. Martín-Diana AB, Fraga MJ, Fontecha J. Isolation and characterisation of caseinmacropeptide from bovine, ovine, and caprine cheese whey. *Eur Food Res Technol*. 2002;214:282-6. DOI: 10.1007/s00217-001-0452-3
17. Lee S. Strategic design of delivery systems for nutraceuticals. En: Oprea AE, Grumezescu AM, editores. *Nanotechnology Applications in Food*. Elsevier; 2017. DOI: 10.1016/B978-0-12-811942-6.00004-2
18. Martín-Diana BA, Rico D, Barat JM, Barry-Ryan C. Orange juices enriched with chitosan: optimisation for extending the shelflife. *Innov Food Sci Emerg Technol*. 2009;10:590-600.
19. Rico D, Villaverde A, Martínez-Villaluenga C, Gutiérrez AL, Caballero PA, Ronda F, et al. Application of Autoclave Treatment for Development of a Natural Wheat Bran Antioxidant Ingredient. *Foods*. 2020;9:781. DOI: 10.3390/foods9060781
20. Jiménez-Pulido IJ, Daniel R, Pérez J, Martínez-Villaluenga C, De Luis D, Martín Diana AB. Impact of Protein Content on the Antioxidants, Anti-Inflammatory Properties and Glycemic Index of Wheat and Wheat Bran. *Foods*. 2022;11(14):2049. DOI: 10.3390/foods11142049
21. Chemat F, Vian MA, Cravotto G. Green extraction of natural products: concept and principles. *Int J Mol Sci*. 2012;13(7):8615-27. DOI: 10.3390/ijms13078615
22. Łubek-Nguyen A, Ziemichód W, Olech M. Application of Enzyme-Assisted Extraction for the Recovery of Natural Bioactive Compounds for Nutraceutical and Pharmaceutical Applications. *Appl Sci*. 2022;12:3232. DOI: 10.3390/app12073232
23. Jiménez-Pulido IJ, Rico D, Martínez-Villaluenga C, Pérez-Jiménez J, De Luis D, Martín-Diana AB. Sprouting and Hydrolysis as Biotechnological Tools for Development of Nutraceutical Ingredients from Oat Grain and Hull. *Foods*. 2022;11:2769. DOI:10.3390/foods11182769
24. Khiari Z, Rico D, Martín-Diana AB, Barry-Ryan C. Structure elucidation of ACE-inhibitory and antithrombotic peptides isolated from mackerel skin gelatine hydrolysates. *J Sci Food Agric*. 2014;94(8):1663-71. DOI: 10.1002/jsfa.6476
25. Udenigwe CC, Aluko RE. Food protein-derived bioactive peptides: production, processing, and potential health benefits. *J Food Sci*. 2012;77(1):11-24. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2011.02455.x
26. Anastas PT, Warner JC. *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2000.
27. Da Fonseca Machado AP, Pasquel-Reátegui JL, Fernández Barbero G, Martínez J. Pressurized liquid extraction of bioactive compounds from blackberry (*Rubus fruticosus* L.) residues: a comparison with conventional methods. *Food Res Int*. 2015;77(3):675-83.

28. Herrero M, Mendiola M, Cifuentes A, Ibáñez E. Supercritical fluid extraction: Recent advances and applications. *J Chromatogr A*. 2010;1217(6):2495-511. DOI: 10.1016/j.chroma.2009.12.019
29. Marques LLM, Panizzon GP, Aguiar BAA, Simionato AS, Cardozo-Filho L, Andrade G, et al. Guaraná (Paullinia cupana) seeds: Selective supercritical extraction of phenolic compounds. *Food Chem*. 2016;212:703-11.
30. Chemat F, Abert-Vian M, Zill-e-Huma YJ. Microwave assisted separations: green chemistry in action. En: Pearlman JT, editor. *Green chemistry research trends*. New York: Nova Science Publishers; 2009. p. 33-62.
31. Şahin S, Samli R, Tan ASB, Barba FJ, Chemat F, Cravotto G, et al. Solvent-Free Microwave-Assisted Extraction of Polyphenols from Olive Tree Leaves: Antioxidant and Antimicrobial Properties. *Molecules*. 2017;22(7):1056. DOI: 10.3390/molecules22071056
32. Al-Dhabi NA, Ponnurugan K, Jeganathan PM. Development and validation of ultrasound-assisted solid-liquid extraction of phenolic compounds from waste spent coffee grounds. *Ultrason Sonochem*. 2017;34:206-13.
33. Ruiz-Rico M, Pérez-Esteve E, Fuentes A, Barat JM. Sistemas de encapsulación y liberación controlada basados en el uso de puertas moleculares. *Nutr Hosp*. 2018;35(4):150-4. DOI: 10.20960/nh.2142
34. Raunio H. In silico toxicology – non-testing methods. *Front Pharmacol*. 2011;2:33.
35. Cakmakci S, Topdaş EF, Kalın P, Han H, Şekerci P, Polat Kose L, et al. Antioxidant capacity and functionality of oleaster (*Elaeagnus angustifolia* L.) flour and crust in a new kind of fruity ice cream. *Int J Food Sci Technol*. 2015;50(2):472-81.
36. Bursal E, Aras A, Kılıç Ö, Taslimi P, Gören AC, Gülçin İ. Phytochemical content, antioxidant activity and enzyme inhibition effect of *Salvia eriophora* Boiss. & Kotschy against acetylcholinesterase, α -amylase, butyrylcholinesterase and α -glycosidase enzymes. *J Food Biochem*. 2019;43(3):e12776.
37. Sindhi V, Gupta V, Sharma K, Bhatnagar S, Kumari R, Dhaka N. Potential applications of antioxidants-a review. *J Pharm Res*. 2013;7:828-35.
38. Alam N, Bristi NC, Rafquzzaman M. Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity. *Saudi Pharm J*. 2013;21:143-52.
39. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Arch Toxicol*. 2020;94(3):651-715. DOI: 10.1007/s00204-020-02689-3
40. Massini L, Rico D, Martín-Diana AB, Barry-Ryan C. Study of antioxidant properties of fractionated apple peel phenolics using a multiple-assay approach. *Int Food Res J*. 2016;23(5):1996-2005.
41. Khan IT, Nadeem M, Imran M, Ullah R, Ajmal M, Jaspal, MH. Antioxidant properties of Milk and dairy products: a comprehensive review of the current knowledge. *Lipids Health Dis*. 2019;18:41. DOI:10.1186/s12944-019-0969-8
42. Yu PH, Lu LX, Fan H, Kazachkov M, Jiang ZJ, Jalkanen S, et al. Involvement of semicarbazide-sensitive amine oxidase-mediated deamination in lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation. *Am J Pathol*. 2006;168(3):718-26. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050970
43. Babkova K, Korabecny J, Soukup O, Nepovimova E, Jun D, Kuca K. Prolyl oligopeptidase and its role in the organism: Attention to the most promising and clinically relevant inhibitors. *Future Med Chem*. 2017;9:1015-38.
44. Kazafeos K. Incretin effect: GLP-1, GIP, DPP4. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93:S32-6. DOI: 10.1016/S0168-8227(11)70011-0
45. Calvo MM, Martín-Diana AB, Rico D, López-Caballero ME, Martínez-Álvarez O. Antioxidant, Antihypertensive, Hypoglycaemic and Nootropic Activity of a Polyphenolic Extract from the Halophyte Ice Plant (*Mesembryanthemum crystallinum*). *Foods*. 2022;11:1581. DOI: 10.3390/foods11111581
46. Martín-Diana AB, Tomé-Sánchez I, García-Casas MJ, Martínez-Villaluenga C, Frías J, Rico D. A Novel Strategy to Produce a Soluble and Bioactive Wheat Bran Ingredient Rich in Ferulic Acid. *Antioxidants*. 2021;10:969 DOI: 10.3390/antiox10060969
47. Tomé-Sánchez I, Martínez-Villaluenga C, Martín-Diana AB, Rico D, Jiménez-Pulido I, Frías J, Dia VP. Antioxidant, Immunostimulatory, and Anticancer Properties of Hydrolyzed Wheat Bran Mediated through Macrophages Stimulation. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7436. DOI: 10.3390/ijms24087436
48. Wu TH, Li YY, Wu TL, Chang JWC, Chou WC, Hsieh LL, et al. Culture supernatants of different colon cancer cell lines induce specific phenotype switching and functional alteration of THP-1 cells. *Cell Immunol*. 2014;290:107-15.
49. Massarioli AP, De Oliveira Sartori AG, Juliano FF, Pedroso Gomes do Amaral JE, Dos Santos RC, De Lima LM, et al. Simulated gastrointestinal digestion/Caco-2 cell model to predict bioaccessibility and intestinal permeability of p-coumaric acid and p-coumaroyl derivatives in peanut. *Food Chem*. 2023;400:134033. DOI: 10.1016/j.foodchem.2022.134033
50. Haas J, Manro J, Shannon H, Anderson W, Brozinick, J, Chakravartty, A, et al. In Vivo Assay Guidelines. En: Markossian S, Grossman A, Brimacombe K, editors. *Assay Guidance Manual*. Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; 2004.

51. Algharably EA, Di Consiglio E, Testai E, Pistollato F, Mielke H, Gundert-Remy U. In Vitro-In Vivo Extrapolation by Physiologically Based Kinetic Modeling: Experience With Three Case Studies and Lessons Learned. *Front Toxicol.* 2022;4:885843. DOI: 10.3389/ftox.2022.885843
52. Ussing HH, Zerahn K. Active transport of sodium as the source of electric current in the short-circuited isolated frog skin. *Acta Physiol Scand.* 1951;23:110-27.
53. Kato T, Hayashi Y, Inoue K, Yuasa H. Functional characterization of the carrier-mediated transport system for glycerol in everted sacs of the rat small intestine. *Biol Pharm Bull.* 2004;27:1826-30.
54. Tutelyan V, Kochetkova A, Isakov V, Smirnova E, Sarkisyan V. Strategize the research investigations: pre-clinical and clinical evaluations. En Bagchi D, Nair S, editores. *Developing New Functional Food and Nutraceutical Products.* Academic Press; 2017. p. 213-229.
55. WHO. World Health Organization. Clinical trials. 2019. https://www.who.int/topics/clinical_trials/en/ (Accedido 12/05/2023).
56. O'Connor EM. Clinical trials for foods and supplements: guidance for industry symposium report. *Nutr Bull.* 2013;38:262-8. DOI: 10.1111/NBU.12032
57. Rstedt J. Similarities and difference between clinical trials for foods and drugs. *Austin Journal of Nutrition and Food Science.* 2017;5(1):1-8.
58. Schäfer F, Jeanne J. Evaluating the effects of food on health in a world of evolving operational challenges. *Contemp Clin Trials Commun.* 2018;12:51-4. DOI: 10.1016/J.CONCTC.2018.09.001
59. Plattner H, Meinel C, Weinberg U. *Design-Thinking*; Berlin/Heidelberg: Springer; 2009.

[r e v i s i ó n]

Nuevas terapias en el tratamiento de la obesidad infanto-juvenil

New therapies in the treatment of childhood and adolescent obesity

Sara De la Cruz-Parejo¹, Mercedes Gil-Campos^{1,2}

¹Departamento de Especialidades Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Córdoba. ²Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, Córdoba. CIBEROBN, Madrid.

Palabras clave

Cirugía bariátrica, farmacoterapia, obesidad endógena, obesidad infantil, tratamiento.

>>RESUMEN

La obesidad es el trastorno nutricional más frecuente en la infancia con una prevalencia tendente a aumentar en los próximos años. El tratamiento se basa fundamentalmente en la educación en hábitos saludables de alimentación y actividad física aunque existen múltiples factores genéticos y ambientales que condicionan su aparición y mantenimiento, y que conlleva escasos éxitos a largo plazo. Por tanto, es importante abordar otras posibles terapias. En la etapa pediátrica también existen complicaciones asociadas a la obesidad, especialmente metabólicas y de riesgo cardiovascular que deben estimular la investigación en ensayos clínicos con fármacos que puedan prevenirlas o paliar sus efectos sobre la salud. Además, la obesidad endógena, aun siendo muy poco frecuente, es diagnosticada habitualmente durante la infancia, y su refractariedad también exige que se planteen avances para encontrar un tratamiento efectivo en las diferentes enfermedades y síndromes. En los últimos años se están realizando estudios especialmente dirigidos a la reducción del peso, el apetito, o al control de comorbilidades como la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 o la dislipidemia. Entre los fármacos con posibles indicaciones en la etapa pediátrica destacan la metformina, o los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón 1. Por otro lado, se sigue avanzando en encontrar técnicas reversibles y con los menores efectos secundarios en el tratamiento de cirugía bariátrica en el adolescente con un uso muy limitado en la actualidad.

licias y de riesgo cardiovascular que deben estimular la investigación en ensayos clínicos con fármacos que puedan prevenirlas o paliar sus efectos sobre la salud. Además, la obesidad endógena, aun siendo muy poco frecuente, es diagnosticada habitualmente durante la infancia, y su refractariedad también exige que se planteen avances para encontrar un tratamiento efectivo en las diferentes enfermedades y síndromes. En los últimos años se están realizando estudios especialmente dirigidos a la reducción del peso, el apetito, o al control de comorbilidades como la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 o la dislipidemia. Entre los fármacos con posibles indicaciones en la etapa pediátrica destacan la metformina, o los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón 1. Por otro lado, se sigue avanzando en encontrar técnicas reversibles y con los menores efectos secundarios en el tratamiento de cirugía bariátrica en el adolescente con un uso muy limitado en la actualidad.

Nutr Clin Med 2023; XVII (2): 119-130

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.2.5122

Key words

Bariatric surgery, pharmacotherapy, endogenous obesity, childhood obesity, treatment.

<<ABSTRACT

Obesity is the most frequent nutritional disorder in childhood with a prevalence that is expected to increase in the coming years. The treatment is fundamentally based on education in healthy eating habits and physical activity, although there are multiple genetic and environmental factors that condition its appearance and maintenance, with few long-term successes. Therefore, it is important to address other possible therapies. In the paediatric stage there

Correspondencia

Mercedes Gil-Campos
Email: mercedes_gil_campos@yahoo.es

are also complications associated with obesity, especially metabolic and cardiovascular, which should stimulate research in clinical trials with drugs that can prevent them or alleviate their effects on health. In addition, endogenous obesity, even though it is very rare, is usually diagnosed during childhood, and its refractoriness also requires advances to find an effective treatment for different diseases and syndromes. In recent years, studies have been carried out specifically aimed at weight reduction, appetite, or the control of comorbidities such as insulin resistance, type 2 diabetes or dyslipidemia. Among the drugs with possible indications in the paediatric stage, metformin or glucagon-like peptide 1 receptor agonists stand out. On the other hand, progress continues in finding reversible techniques with the fewest side effects in the treatment of bariatric surgery. in the adolescent with a very limited use at present.

Nutr Clin Med 2023; XVII (2): 119-130

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.2.5122

>>INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil es considerada uno de los grandes problemas del siglo XXI y se estima que el 70% de los niños con obesidad, lo seguirán siendo en la edad adulta¹. En España, según datos recientes del estudio ALADINO, el 23,3% de los niños españoles tienen sobrepeso y el 17,3% obesidad². Aunque existen diferentes definiciones, la obesidad infantil se puede definir como un peso para la talla superior a tres desviaciones estándar en menores de 5 años, o superior a dos desviaciones estándar en niños de 5-19 años, o si el IMC es mayor al percentil 95³. En las últimas décadas, los niños han aumentado el consumo de productos procesados y bebidas azucaradas que, junto a una disminución de la actividad física, secundario al uso de nuevas tecnologías condicionan el aumento en la prevalencia de obesidad⁴.

La obesidad se encuentra relacionada con multitud de enfermedades, algunas de ellas ya con origen o aparición en la infancia, tales como resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), hígado graso no alcohólico (NAFLD), dislipemia, hiperandrogenismo, síndrome de ovario poliquístico (SOP), apnea obstructiva del sueño (y otros problemas respiratorios), y problemas psicológicos. Todo ello genera una mayor morbimortalidad cardiovascular en la edad adulta⁵ y explica la gran importancia de la prevención de la obesidad infantil, pues sus consecuencias pueden perdurar incluso aunque se normalice el peso⁶. Esta prevención podría comenzar prenatalmente, ya que la nutrición en la embarazada y control del peso, así como la lactancia materna han demostrado su utilidad en la prevención de la obesidad infantil¹. Se ha obser-

vado una mayor incidencia de obesidad en hijos de madres que durante el embarazo eran fumadoras, tenían obesidad, diabetes o resistencia a la insulina o que tomaron leche de fórmula.

Debido a la alta mortalidad y morbilidad de la obesidad, la OMS recomienda el desarrollo a nivel mundial de programas de promoción de una dieta saludable y realización de ejercicio físico⁴ además de evitar el sedentarismo y promover una correcta higiene del sueño⁵. Por otro lado, el tratamiento de la obesidad infantil debe tener un enfoque multidisciplinar con objetivos basados en reducir la ingesta calórica y aumentar el gasto energético para disminuir la ganancia de peso y mejorar la composición corporal, la condición física y la calidad de vida, así como evitar la aparición o reducir las comorbilidades³.

La primera línea de tratamiento son los cambios en el estilo de vida, siendo las principales medidas a realizar: diversificar la alimentación utilizando una dieta baja en grasas saturadas, bebidas azucaradas y productos manufacturados, y rica en frutas y verduras, así como promover una correcta higiene del sueño. Los niños deben dormir entre 10-13 horas y los adolescentes entre 8-10 horas. Además, se debe limitar el tiempo de uso de pantallas electrónicas a dos horas en los mayores de dos años, y no usarlas en menores de dos años. Se deben evitar también otras actividades sedentarias y seguir las recomendaciones de la OMS de realizar 60 minutos diarios de actividad física de intensidad moderada⁵. Por otra parte, es de vital importancia el apoyo psicológico debido a la alta prevalencia de desórdenes mentales que esta enfermedad genera, tales como ansiedad o depresión³, además de una baja autoestima y riesgo de bullying o rechazo social.

El tratamiento farmacológico, sólo está indicado en algunos casos de obesidad endógena. En la obesidad de origen exógeno, sólo se plantea actualmente en mayores de 10 años que no respondan a un año de dieta y cambios en el estilo de vida, o en aquellos que presenten complicaciones como intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, esteatohepatitis, hiperandrogenismo ovárico o historia familiar de eventos cardiometabólicos³.

>> TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD INFANTO-JUVENIL

El tratamiento farmacológico para la obesidad infantil es muy limitado. Actualmente solo están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) el uso de orlistat y liraglutida en mayores de 12 años, y fentermina-topiramato en mayores de 16 años. De todos estos fármacos, la Agencia Europea del Medicamento (AEM) solo ha aprobado la liraglutida para el tratamiento de la obesidad asociada a comorbilidades en niños⁷.

El orlistat es la primera línea de tratamiento en niños mayores de 12 años que tengan más de dos desviaciones estándar de IMC, y que no hayan respondido a cambios en el estilo de vida durante 12 meses. Diversos estudios han justificado esta aprobación de la FDA. Uno de ellos realizado en EEUU y Canadá, en 539 adolescentes con obesidad en el que se utilizó orlistat o placebo, se obtuvieron mayores pérdidas de peso en el grupo tratado con orlistat⁸. Orlistat ha demostrado una pérdida de peso del 3% en un mes⁹. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de las lipasas gastrointestinales consiguiendo hasta una reducción del 30% de la ingesta calórica. Las dosis recomendadas son 60 mg o 120 mg, 3 veces al día¹⁰. No obstante, su uso está algo limitado especialmente en los pacientes que no realizan una dieta estricta baja en grasas. Así, los efectos adversos que suele producir son urgencia fecal, aumento de las deposiciones, flatulencia, esteatorrea y disminución de la absorción de las vitaminas liposolubles, en especial de la vitamina D. Por el riesgo de malabsorción asociado, se recomienda la administración de un complejo multivitamínico de 5000 IU de vitamina A, 400 IU de vitamina D, 300IU de vitamina E y 25 µg vitamina K. El orlistat está contraindicado en el embarazo, malabsorción crónica y colestasis³.

La fentermina-topiramato es recomendada en niños mayores de 12 años con un IMC igual o superior al percentil 95³. La fentermina es un simpaticomimético; actúa aumentando las catecolaminas y serotonina a nivel del SNC, suprimiendo el apetito¹¹. Se suele usar a dosis de 15 mg, 30 mg o 27,5 mg diarios⁶. Sus principales efectos adversos son palpitaciones, diarrea, mareo, cefalea y estreñimiento⁹. Solo está aprobado su uso en cortos períodos de tiempo (menos de 12 semanas), pues también se ha asociado a insomnio, hipertensión arterial e irritabilidad¹². Se encuentra contraindicado ante historia personal de enfermedad cardiovascular, hipertiroidismo, glaucoma, o uso previo de inhibidores de la monoamino oxidasa. El topiramato bloquea los canales neuronales de sodio, antagoniza los receptores de glutamato, inhibe la anhidrasa carbónica, y se cree que inhibe el apetito por la vía de actividad GABA. Se recomienda su uso a dosis entre 25-100 mg. Sus efectos adversos son disfunción cognitiva reversible, acidosis metabólica, nefrocalcinosis y parestesias. Hay que tener precaución porque es teratógeno y disminuye el efecto de los anticonceptivos. Fentermina-topiramato produce los mismos efectos adversos que si se usan cada uno en monoterapia⁶.

Por otro lado, generalmente asociadas a la obesidad, podemos encontrar alteraciones en el metabolismo de la glucosa que también aparecen en estas etapas tempranas, especialmente en pacientes con obesidad de larga duración, y deben ser tratadas. En la infancia y adolescencia es frecuente observar inicialmente resistencia a la insulina¹³. El efecto incretina (INtestinal seCREtion of INSulin) apoya la idea de que algunas sustancias segregadas a nivel intestinal favorecen la liberación de insulina tras la ingesta. Entre las hormonas denominadas incretinas destaca el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), que parece tener un papel fundamental en el control de la homeostasis de la glucosa a través de la regulación de la secreción de insulina dependiente de la glucosa a partir de las células beta-pancreáticas, la disminución de la concentración plasmática de glucagón y el retraso del vaciamiento gástrico. Las personas con DM2 muestran una disminución de la secreción del GLP-1, y dado que los niveles circulantes de estos péptidos disminuyen rápidamente tras su liberación debido al efecto de una enzima proteolítica denominada dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4), se ha desarrollado una nueva familia farmacológica: los

agonistas de los receptores de GLP-1 (arGLP-1), que son resistentes a la degradación por la DPP-4, y que se administran por vía subcutánea. Los arGLP-1 muestran un amplio abanico de acciones extrapancreáticas que aporta un significativo valor añadido a sus efectos sobre el control del metabolismo hidrocarbonado, especialmente en la prevención de complicaciones microangiopáticas, reducción ponderal, protección cardiovascular, hepatoprotección, nefroprotección, o neuroprotección. Estas características pueden tener una importancia clave en la individualización del tratamiento de los pacientes con DM2, e incluso encontrar aplicación en aquellos individuos sin alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, como el tratamiento *per se* de la obesidad. La administración de los arGLP-1 se ha asociado a reducción significativa de peso. La reducción ponderal tiene lugar predominantemente a expensas de la masa grasa total y visceral, aportando un efecto muy beneficioso especialmente en el control de la DM2. Este tratamiento también se asocia a descensos de las cifras de presión arterial, especialmente sistólica, e induce un perfil lipídico favorable reduciendo la concentración plasmática de triglicéridos, ácidos grasos y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Algunos arGLP-1 como la liraglutida tienen indicación en monoterapia en pacientes con DM2 para los cuales el uso de otros fármacos como la metformina no se consideran apropiados debido a contraindicaciones o intolerancia, aunque las guías no los incluyen en primer escalón por su elevado coste respecto a otras alternativas y especialmente si no se alcanza un control adecuado en pacientes con IMC ≥ 30 kg/m², donde la pérdida de peso beneficiaría otras comorbilidades asociadas a la obesidad.

La liraglutida es un GLP1 que puede usarse en pacientes que pesan más de 60 kilos o tienen un IMC superior a 30 kg/m². Además, no está indicado en aquellos pacientes prepuberales o con historia familiar de carcinoma medular de tiroides o MEN II, historia de pancreatitis, y obesidad secundaria³. Aunque se ha demostrado su eficacia, su uso aún es limitado debido a que precisa de inyecciones diarias, tiene un alto coste y sus efectos adversos gastrointestinales¹². A pesar de ello, se ha demostrado una eficacia y seguridad en algunos estudios en niños similar a la obtenida en adultos¹⁰. Se recomienda iniciar con una dosis inicial de 0,6 mg, e ir aumentando cada semana 0,6 mg hasta alcanzar una dosis máxima de 3 mg⁶. No obstante, aún

es necesario continuar la investigación con este tipo de fármacos pues hay resultados no concluyentes. En 2020 se realizó un ensayo con liraglutida y placebo en adolescentes entre 12 y 17 años además de cambios en el estilo de vida observando una mayor disminución del IMC en el grupo con liraglutida, así como una mayor ganancia de peso en este mismo grupo tras finalizar el tratamiento, sin cambios en los niveles de glucemia ni en variables cardiometabólicas¹⁴.

Existen otros GLP-1, actualmente no aprobados para el tratamiento de la obesidad infantil o sus comorbilidades, aunque continúan en investigación, como la exenatida y la semaglutida. Hay estudios que demuestran mayores pérdidas de peso, mejora de los niveles de insulina y de tensión arterial con exenatida que con placebo. Su principal efecto adverso son las náuseas¹⁵. Un metaanálisis reciente evalúa la efectividad del uso de exenatida o liraglutida en niños con obesidad respecto a placebo, comprobando mayores pérdidas de peso, del IMC y del z-score del IMC en el grupo tratado con GLP-1; sin diferencias entre el uso de liraglutida o exenatida. Además se ha observado una mejora en aquellos niños con resistencia a la acción de la insulina¹⁶. En cuanto a la semaglutida, un estudio de 2022 en el que se comparó la administración de una inyección semanal de este fármaco con placebo en adolescentes de entre 12 y 18 años con un percentil de IMC superior a 95, o superior a 85 junto con otra comorbilidad, demostró una mayor pérdida de peso, disminución del IMC, mayores pérdidas de circunferencia abdominal, hemoglobina glicosilada, colesterol total, LDL colesterol, triglicéridos y ALT con semaglutida respecto al placebo. Sí se describieron más efectos adversos en el grupo de semaglutida, siendo los efectos gastrointestinales los más frecuentes, tales como náuseas, vómitos y diarreas. Es importante destacar que se compararon estos resultados con los de otros estudios que han usado GLP1 u otros fármacos contra la obesidad destacando una mayor reducción de peso y del IMC al administrar semaglutida respecto a estos otros⁷.

>> TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Una de las complicaciones en los niños con obesidad, generalmente en mayores de 10 años, es el

síndrome metabólico (SM). A pesar de la heterogeneidad en su definición, existe un cierto consenso considerando como criterios mayores la obesidad central, HTA, dislipemia y resistencia a la insulina, considerándose el NAFDL, la hiperuricemia y las alteraciones del sueño, criterios menores¹⁷.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda tratar cada uno de los criterios de forma aislada, ya que cada uno de ellos es un factor de riesgo cardiovascular independiente. En el tratamiento del SM hay que hacer especial hincapié en seguir las recomendaciones ya indicadas de hábitos saludables y adherirse a una dieta hipocalórica baja en grasa y rica en fibra, pues ha demostrado retrasar el vaciamiento gástrico, así como la absorción de grasas y carbohidratos provocando una mayor sensación de saciedad y por tanto una menor ingesta calórica. Además, se asocia a una mejora de la sensibilidad a la insulina, composición corporal y tensión arterial. Se recomienda la dieta DASH en aquellos que tengan hipertensión ya que es rica en fruta, verdura, productos lácteos bajos en grasa, granos enteros, carne blanca, pescado, nueces, y carnes rojas desgrasadas, y pobre en azúcar, dulces y sodio⁹.

Por otro lado, la metformina es el único fármaco aprobado para el tratamiento de la DM2 en mayores de 10 años, y es el único que se ha probado en prediabetes en niños y adolescentes, lo que lo sitúa como el fármaco de primera línea para el tratamiento de la resistencia a la insulina, pese a que aún se requieren más estudios y los resultados a largo plazo son inciertos. También es desconocido si disminuye el riesgo de progresión de prediabetes a diabetes en niños, aunque estudios en adultos indican una posible disminución del riesgo de progresión^{9,18-19}. Los principales efectos adversos observados han sido diarrea, dolor abdominal, dolor epigástrico, anorexia, náuseas y vómitos, aunque pueden disminuir al ir aumentando la dosis progresivamente. Además, existe posibilidad de déficit de vitamina B12, que puede ser resuelto con suplementación si se precisa⁹.

La metformina también está indicada en el tratamiento del SOP (sobre todo si se asocia a obesidad y resistencia a insulina)¹¹.

Las glitazonas son fármacos agonistas PPAR-gamma (peroxisome proliferator-activated re-

ceptor gamma) que actúan a través de la activación de este receptor reduciendo con ello la resistencia a la insulina, fundamentalmente a nivel de tejidos periféricos (tejido graso y muscular), aunque también tienen un cierto efecto a nivel del tejido hepático (inhibición gluconeogénesis hepática).

Otros posibles fármacos para tratar la resistencia a la insulina que están en investigación son liraglutida, sotaglifozina y los inhibidores de la DPP4⁹. Actualmente existen dos fármacos del tipo GLP-1 aprobados para el tratamiento de la DM2 en niños, exenatida y liraglutida; con el primero se necesita una inyección semanal, y con el segundo se necesita una diaria. Recientemente se ha publicado un estudio usando dulaglutida o placebo a niños con DM2 entre 10-18 años que estaban en tratamiento con metformina, insulina o sin tratamiento farmacológico. Los niños que fueron tratados con placebo aumentaron la hemoglobina glicosilada, la glucemia en ayunas y los niveles de LDL-C y triglicéridos; mientras que aquellos que fueron tratados con dulaglutida semanal disminuyeron todos estos parámetros. No obstante, no hubo cambios en el IMC y hubo ciertos efectos adversos gastrointestinales²⁰.

El 70% de los niños obesos tienen NAFDL siendo la causa más frecuente de hepatopatía crónica en la infancia aunque su diagnóstico aún está limitado al ser la prueba de elección la biopsia hepática ya que las técnicas de imagen no son suficientemente sensibles^{5,21}. Actualmente no hay ningún tratamiento aprobado para el NAFDL⁹. En pacientes con esta complicación se ha demostrado en niños entre 8-17 años, una disminución del 38% de la balonización de los hepatocitos al usar metformina, respecto al uso de placebo. Sin embargo, no se han descrito diferencias en cuanto a la evolución de la esteatosis, inflamación y fibrosis. Parece que la vitamina E puede tener algún efecto beneficioso en niños obteniéndose una mayor resolución del NAFDL en el grupo tratado^{22,24}. De hecho, en 2018 la Asociación Americana recomendó el uso de vit. E, pero no de metformina en niños con NAFDL^{23,24}. Debido a que la disbiosis intestinal parece contribuir al progreso del NAFDL, se han estudiado el uso de probióticos como el *Lactobacillus rhamnosus* GG o el VSL3, pues han demostrado disminuir el ALT y mejorar la esteatosis hepática^{24,25}. Otra opción en investigación son los ácidos grasos omega 3

como el ácido docosahexaenoico y el ácido eicosapentanoico, ya que inhiben la lipogénesis y estimulan la oxidación de ácidos grasos. Aunque hay diferencias en función del estudio, algunos apuntan a que mejoran la esteatosis hepática en mayor porcentaje que el placebo en niños con obesidad o sobrepeso y NAFDL y pueden producir disminución del ALT²⁶⁻²⁸.

Por otro lado, se está produciendo un aumento de las dislipemias en la etapa pediátrica probablemente secundario al aumento de la prevalencia de obesidad infantil. De hecho, hace una década, uno de cada 5 niños tenía dislipemia, siendo las alteraciones más frecuentes el HDL bajo o niveles de triglicéridos elevados²⁹. Su control se basa en hábitos de vida saludables pues las indicaciones para el tratamiento farmacológico son muy restringidas. Los fármacos de primera línea son las estatinas, siendo la rosuvastatina la de mayor potencia. En 2011, la National Heart, Lung, and Blood Institute (NHBLI) ya indicó recomendar este tipo de tratamiento en niños menores de 10 años solo en las siguientes situaciones: hipercolesterolemia homocigota, LDL mayor de 400 mg/dL, hipertrigliceridemia primaria con niveles de triglicéridos superiores a 500 mg/dL o en enfermedades cardiovasculares en las primeras dos décadas tras un trasplante cardiaco. En mayores de 10 años solo está indicado si tienen el colesterol LDL mayor de 190 mg/dL después de 6 meses de cambios en el estilo de vida³⁰. De hecho, actualmente el uso de estatinas solo está aprobado por la FDA en dislipemias genéticas; sin embargo, no están indicadas en las dislipemias secundarias a obesidad, a pesar de que algunos estudios demuestran una efectividad y seguridad similar en niños con dislipemias primarias y secundarias, pero aún se desconocen resultados a largo plazo del uso de estatinas²⁹.

Al igual que ocurre con el aumento de las dislipemias, se está produciendo un aumento de la hipertensión en niños en paralelo al aumento de la incidencia de obesidad infantil⁴. La relación entre obesidad e hipertensión se explica debido a varios mecanismos; por una parte, el aumento de grasa comprime al riñón, lo que aumenta la reabsorción de sodio, y el incremento de sodio corporal produce una expansión del volumen sanguíneo y del gasto cardíaco³¹⁻³². Además, debido a la hiperfiltración glomerular se producen alteraciones en la perfusión y estructura del riñón, lo

que genera una activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y del receptor mineralocorticoide. Por otra parte, los adipocitos liberan leptina y propiomelanocortina que activan el sistema nervioso simpático³³. Las cifras de presión arterial que deben perseguirse en cada niño deben individualizarse en función del riesgo y la presencia de daño renal o diabetes concomitante. El principal paso para tratar la hipertensión deben ser cambios en el estilo de vida. El tratamiento antihipertensivo en niños solo debe recomendarse tras el fallo del tratamiento no farmacológico o si el niño también padece diabetes, hipertensión secundaria, estadio 2 de hipertensión o daño orgánico secundario a la hipertensión. Los fármacos para la hipertensión recomendados en niños son inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) o bloqueantes de los canales de calcio. Los diuréticos y betabloqueantes deben ser evitados debido a que pueden producir alteraciones metabólicas⁴.

En el tratamiento de la HTA, la AAP recomienda tratamiento farmacológico en aquellos niños que después de 6 meses de intervención en el estilo de vida sigan teniendo HTA, en aquellos con HTA sintomática o aquellos en los que esté asociada a DM1 o a enfermedad renal crónica. Se recomienda empezar con un IECA, ARA II, un bloqueador de los canales de calcio o una tiazida. Si hay que añadir un segundo fármaco se hará con una tiazida³⁴.

Existen otras comorbilidades no relacionadas con el SM como alteraciones ortopédicas que pueden precisar cirugía, o alteraciones estéticas como el pseudomicropene o la ginecomastia (figura 1). En ocasiones, estas se suman al estado propio de obesidad generando alteraciones en la salud mental y en las relaciones sociales y la cirugía correctora puede ayudar a mejorar globalmente su estado de salud mejorando especialmente su autoestima y autopercepción³⁵.

Sumado a todo esto (figura 2), el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la salud mental debe ser abordado por un equipo multidisciplinar especializado, y no solo cuando los pacientes tienen indicación de cirugía bariátrica como ocurre actualmente, sino ya en el paciente pediátrico que las presenta, incluso con fármacos ansiolíticos o antidepressivos, y como tratamiento coadyuvante fundamental en el abordaje de su enfermedad.

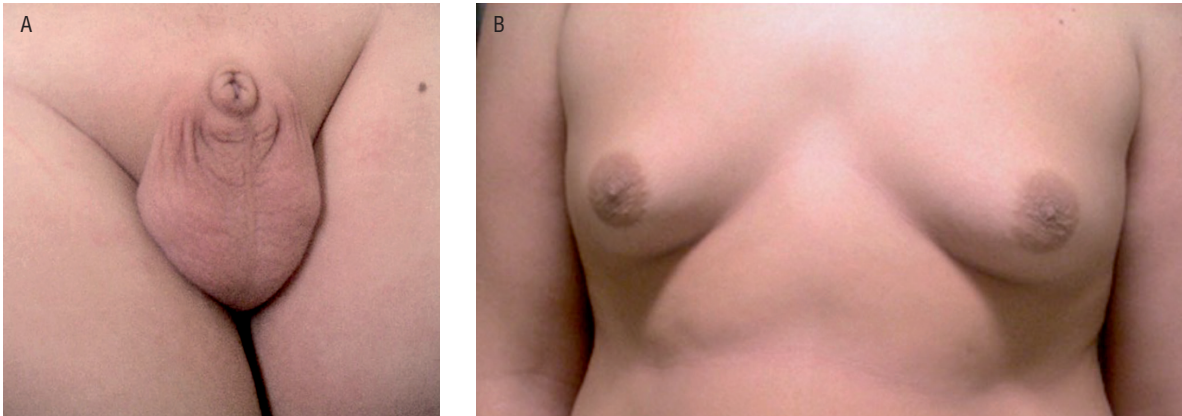


Figura 1. Complicaciones derivadas de la obesidad que pueden precisar cirugía. A) Pseudomicropenie; B) Lipomastia.

>> TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD ENDÓGENA

La obesidad endógena o intrínseca tiene como causa una disfunción orgánica, fundamentalmente enfermedades neurológicas, endocrinológicas, síndromes genéticos y secundarias a ingesta de fármacos (tabla I). Existen más de 600 alteraciones genéticas relacionadas con la obesidad, y frecuentemente corresponden a formas poligénicas.

La mutación que provoca una deficiencia en el receptor de melanocortina 4 (MC4R), es responsable del 5-6% de los casos de obesidad de rápido comienzo en una infancia temprana. Suelen estar afectados los genes relacionados la regulación del apetito-saciedad de la vía leptina-melanocortina: leptina (LEP), receptor de la leptina (LEPR), proopiomelanocortina (POMC), convertasa de proproteínas de tipo subtilisina-kexina 1 (PCSK1), MC4R, Src homology-2B adaptor protein 1

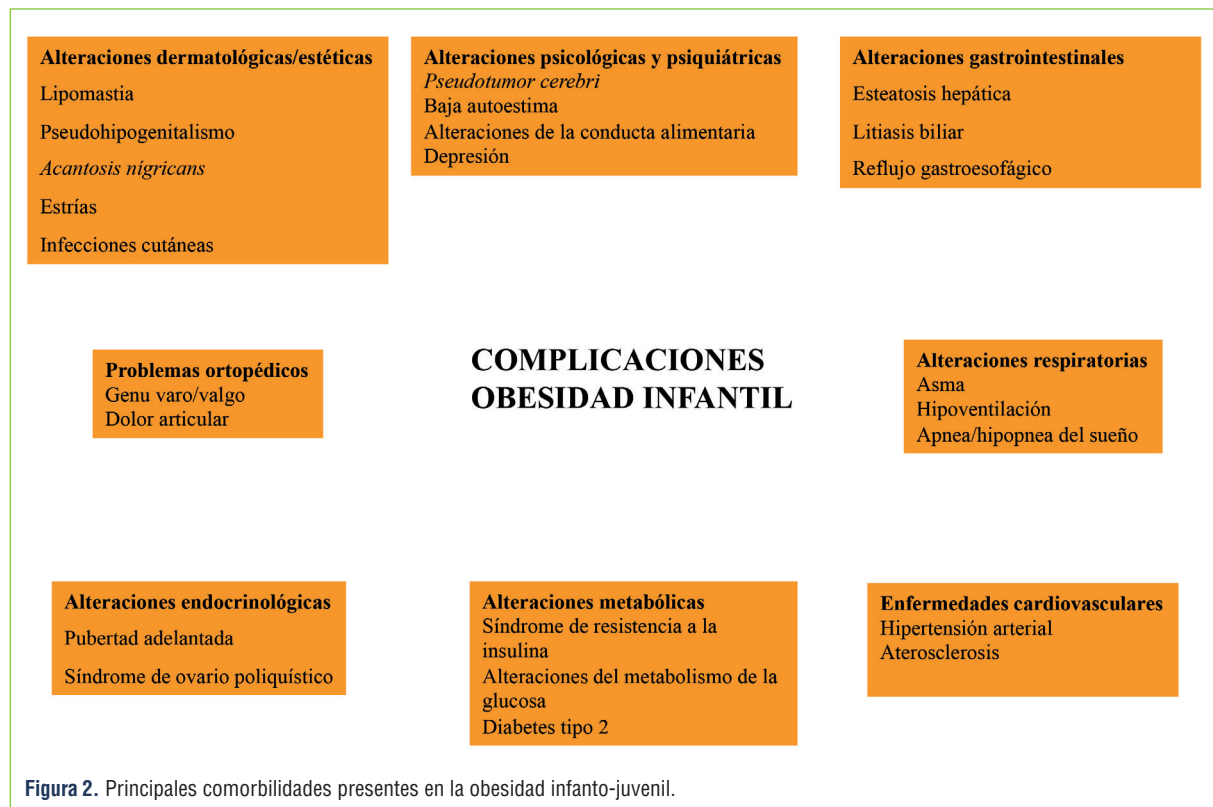


Figura 2. Principales comorbilidades presentes en la obesidad infanto-juvenil.

TABLA I. CAUSAS DE OBESIDAD ENDÓGENA

Síndromes genéticos	<ul style="list-style-type: none"> • S. de Down • S. de Klinefelter • S. de Prader-Willi • S. de Laurence-Moon-Biedl • S. De Carpenter • S. De Cohen • S. De Bardet-Biedl • S. de Alström
Mutaciones en genes relacionados la regulación del apetito-saciedad de la vía leptina-melanocortina	<ul style="list-style-type: none"> • Leptina (LEP) • Receptor de la leptina (LEPR) • Proopiomelanocortina (POMC) Convertasa de proproteínas de tipo subtilisina-kexina 1 (PCSK1) • Receptor de la melanocortina 4 (MC4R) • Src homology-2B adaptor protein 1 (SH2B1) • Coactivador 1 del receptor de los esteroides (SRC1) • Carboxipeptidasa E (CPE) • Polipéptido 1 estimulador de la actividad alfa de la proteína G (GNAS)
Iatrogenia	<ul style="list-style-type: none"> • Esteroides, Valproato, Insulina, Ciproheptadina
Patología endocrina	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit de hormona de crecimiento (GH) • Hipopituitarismo • Hipotiroidismo • Enfermedad de Cushing • Insulinoma
Patología hipotalámica	<ul style="list-style-type: none"> • Hidrocefalia • Trauma cerebral • Craneofaringioma • Otros tumores cerebrales

(SH2B1), coactivador 1 del receptor de los esteroides (SRC1), carboxipeptidasa E (CPE) y polipéptido 1 estimulador de la actividad alfa de la proteína G (GNAS), o estar relacionados con entidades sindrómicas.

El síndrome más frecuente es el de Prader-Willi (SPW)⁵ aunque existen otros síndromes de aparición en la infancia asociados a obesidad como el síndrome de Bardet-Biedl, el síndrome de Alstrom y la osteodistrofia hereditaria de Albright (pseudohipoparatiroidismo tipo 1)⁶. El SPW afecta a 1 de cada 10000-25000 niños, sin observarse diferencias de sexo³⁶, y el 40% de los niños y adolescentes tienen sobrepeso u obesidad³⁷. Estos niños al nacer tienen dificultad para comer debido a la hipotonía asociada y falta de apetito, que puede generar problemas de crecimiento en los primeros meses de vida. Posteriormente va apareciendo hiperfagia y se produce una rápida ganancia ponderal³⁶ que puede generar una alta

morbimortalidad; problemas respiratorios y de sueño, disfunción cardiaca izquierda, infarto de miocardio, hipertensión arterial, esteatohepatitis, litiasis biliar o trombosis venosa profunda. Sin supervisión, los niños con SPW pueden fallecer por asfixia, ruptura del estómago o necrosis del mismo. Por ello, la prevención de la obesidad en los niños con SPW es el principal objetivo de tratamiento, pues una vez que está establecida, será mucho más difícil de controlar³⁷.

Aunque no hay evidencias claras, el seguimiento de las siguientes directrices podría ser útil tanto para la prevención, como para el tratamiento de la obesidad en niños con SPW: Promover una dieta hipocalórica debido a que los niños con SPW tienen un gasto energético basal un 20-30% inferior al resto de niños, basada preferentemente en una dieta baja en hidratos de carbono, y rica en fibra para favorecer la regulación de la microbiota³⁶. Las pautas conductuales deben basarse en restringir el

acceso libre a la comida y no ofrecer más comida de la que necesitan, incluso aunque el niño no parezca tener sobrepeso. Es necesario que hagan ejercicio diariamente, comenzando a una edad temprana además de intentar mantenerlos distraídos para no pensar constantemente en la comida³⁷.

Resulta primordial la investigación de nuevos fármacos en el tratamiento de la obesidad en SPW, pues las pautas de dieta y ejercicio físico son medidas refractarias. El único tratamiento farmacológico aprobado por la FDA para SPW es la hormona de crecimiento (GH), que debe prescribirse en cuanto se diagnostique la enfermedad, pues mejora el desarrollo psicomotor, disminuye la grasa corporal y aumenta la masa muscular. La metformina en niños que padecen SPW junto a DM2 o resistencia a la insulina también es utilizada con frecuencia. AZP-531 (livoletida) es un agonista de la grelina desacilada (UAG). Se ha demostrado que los niños con SPW tienen una mayor ratio grelina acilada (AG)/UAG, y una mayor AG, que estimula la hiperfagia. AZP-531 comparado con placebo puede antagonizar la AG, disminuyendo así la hiperfagia y suprimiendo la lipogénesis, y sin efectos adversos relevantes, aunque aún no hay estudios de seguridad a largo plazo^{36,38}. Otros fármacos que actúan a través de esta vía son los inhibidores de la grelina o-acil transferasa (GOAT) como el GLWL 01, que reduce la AG y aumenta la UAG, pudiendo ser útiles en la disminución del apetito y el peso, pero se requieren más estudios para valorar su eficacia^{36,39-40}.

Los niños con SPW tienen un déficit de neuronas productoras de oxitocina; por ello se han realizado estudios con oxitocina y carbetocina de uso intranasal sin evidencias claras de eficacia, especialmente en menores de 11 años. El problema de la oxitocina es que también tiene capacidad para unirse al receptor de arginina vasopresina, lo que genera rabietas y ansiedad. Esto se soluciona al administrar carbetocina, ya que es un análogo sintético de oxitocina que se une específicamente a los receptores de oxitocina. La carbetocina parece ser más potente para tratar la hiperfagia y más segura que la oxitocina³⁶.

El diazóxido es un activador de los canales de potasio que parece mejorar la hiperfagia y los comportamientos agresivos, así como reducir la masa grasa y la circunferencia abdominal. Se ha observado edema periférico y aumentos transi-

torios de la glucosa como efectos adversos y actualmente hay investigaciones con diazóxido de liberación controlada de colina (DCCR) en pacientes con SPW^{36,40-41}.

En 2021, la AEM, aprobó la setmelanotida en pacientes mayores de 6 años con déficit de POMC, PCSK1 o R-LEP¹². Los pacientes con SPW tienen un defecto en *magel2*; este es un gen que produce alteraciones funcionales en las neuronas POMC. Se ha demostrado que este defecto puede revocarse con agonistas de MC4R, lo que indica que la setmelanotida, que es un potente activador de MC4R podría ser de utilidad. Su uso en SPW parece provocar una disminución en el peso, pero no mejoría de la hiperfagia³⁶. En los síndromes de Bardet-Biedl y Alstrom parece haber también una señalización ciliar deteriorada en la vía del receptor MC4R que podría contribuir al desarrollo de obesidad, y el uso de este fármaco también parece disminuir el peso hasta en un 10% al menos en el síndrome de Bardet-Biedl⁴².

Respecto a los GLP1, el uso de exenatida ha demostrado aumentar la saciedad y disminuir los niveles de glucosa y de hemoglobina glicosilada en niños con SPW, con cambios variables en el IMC en función de los estudios realizados con exenatida o liraglutida, generando en algunos casos incluso disminución de los niveles de grelina^{6,11}. Tratamientos en combinación como GLP1 + MC4R pueden tener mejores resultados que en monoterapia, pero se requiere de más estudios³⁶. En un estudio publicado en 2022 en niños y adolescentes de entre 6 y 18 años con SPW y obesidad en los que se les administró liraglutida o placebo/no tratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a la disminución del IMC⁴³.

Rimonabant, un antagonista del receptor cannabinoide CB1 (CB1R) demostró disminución del peso y beneficios cardiovasculares, pero se retiró al producir alteraciones neuropsiquiátricas. JD5037, otro antagonista periférico de CB1R, al bloquear exclusivamente el receptor periférico, parece evitar las complicaciones neuropsiquiátricas que se producían con rimonabant^{36,44}.

La lorcaserina (agonista del receptor de serotonina 5-HTC2), así como la naltrexona-bupropion, también podrían ser útiles en la pérdida de peso, tanto en SPW como en otros tipos de obesidad,

sin embargo, se requiere mayor investigación en niños. De hecho, los estudios realizados actualmente con lorcaserina solo han sido realizados en adultos, mostrando una disminución del IMC, así como una disminución en los niveles de triglicéridos, LDL-c, glucosa basal e insulina. Estas disminuciones han ocurrido por mecanismos no bien conocidos actualmente. Actualmente se están programando varios estudios en niños¹⁵. La naltrexona-bupropion (la naltrexona es un receptor de opioides y el bupropion actúa inhibiendo la recaptación de dopamina y noradrenalina) puede contemplarse pues está aprobado en adultos, pero se requieren más estudios ya que en adolescentes se han descrito muchos efectos adversos⁶.

La estimulación profunda cerebral, ya sea como estimulación transcraneal directa o como estimulación vagal puede ser un futuro tratamiento, ya que ha demostrado que puede producir disminución del apetito y mejoras en el comportamiento relacionado con la ingesta de comida. La cirugía bariátrica en niños con SPW está contraindicada al igual que en toda la etapa pediátrica³⁷. Un estudio realizado en niños con SPW entre 4 y 18 años con gastrectomía laparoscópica en manga observaron grandes pérdidas de peso, así como mejoras en las comorbilidades e hiperfagia, sin presenciarse efectos adversos. Sin embargo, se requieren estudios con una muestra más amplia de pacientes, así como conocer más los resultados a largo plazo para poder recomendar esta técnica, especialmente durante la infancia³⁶.

La obesidad hipotalámica (OH) se produce por una alteración congénita en la vía leptomelanocortina o adquirida debida a tumores supraselares, traumatismos⁴⁵ además de estar asociada en otros síndromes que cursan con una alteración hipotalámica. La causa más frecuente de OH es el craneofaringioma, pues es el tumor intracraneal no glial más frecuente en niños, y el 50% de los niños con craneofaringioma desarrollan obesidad hipotalámica. La mayor ganancia de peso ocurre los 6-12 meses posteriores a la cirugía realizada para tratar el tumor⁴⁶. Estas alteraciones hipotalámicas generan hiperfagia, alteraciones en el SNC y un menor gasto energético basal no siendo suficientes los cambios en el estilo de vida para controlar el desarrollo de este tipo de obesidad. Varios estudios con dextroanfetamina han dado buenos resultados con una reducción del IMC y mejora de la hiperfagia en más del 75%⁴⁵. Des-

taca la pérdida de peso más rápida en aquellos que llevaban menos tiempo desde que se produjo el daño hipotalámico, sin embargo, perdieron más peso a largo plazo aquellos que llevaban más tiempo con el daño hipotalámico⁴⁶. Como efectos adversos se observó hipertensión arterial que pudo corregirse disminuyendo las dosis⁴⁵. Existen otros fármacos que se encuentran en estudio para el uso en OH como GLP1, diazóxido o combinación de diazóxido y metformina.

Las alteraciones monogénicas se caracterizan por obesidad precoz e hiperfagia. La metreleptina (análogo de leptina) está aprobada por la AEM para el tratamiento de los defectos de la leptina. Produce grandes pérdidas de peso, mejoría de la hiperfagia, disminución del apetito y disminución de las consecuencias del síndrome metabólico cuando se administra a pacientes que tienen déficits congénitos de leptina⁶. La setmelonida, agonista de MCR4, ha sido aprobado en niños mayores de 6 años con déficit de POMC, déficit de PCSK1 y déficit de leptina¹². Ha demostrado disminución del peso y del apetito, pero puede producir boca seca o hiperpigmentación⁶. Estudios con setmelonida en niños con síndrome de Bardet-Biedl y síndrome de Alstrom han demostrado grandes pérdidas de peso después de 12 meses de tratamiento¹¹. El uso de liraglutida en estudios en personas con obesidad con alteraciones de POMC, ha demostrado pérdidas de hasta 9,7 kg en alteraciones homocigotas, y de hasta 6,8 kg en heterocigotos^{11,47-48}.

>> CIRUGÍA BARIÁTRICA

La cirugía bariátrica ha demostrado muy buenos resultados en pacientes obesos adolescentes que hayan completado su maduración sexual y esquelética, pero es de vital importancia la supervisión por un equipo multidisciplinar y la indicación de este tras el fallo de los cambios en el estilo de vida y los fármacos¹⁵. Las posibles opciones de cirugía bariátrica estudiadas en adolescentes que han demostrado pérdidas de peso son la banda gástrica laparoscópica ajustable (es reversible), el bypass gástrico en Y de Roux y la gastrectomía en banda, siendo la última la que ha demostrado menos efectos adversos en los primeros 30 días postoperatorios¹⁵. La banda gástrica y el bypass gástrico en adolescentes con IMC superior a 35 y con comorbilidades severas han demostrado una disminución del IMC de hasta un 35%, así como mejoras en la

apnea del sueño, diabetes, dislipemia, reflujo gastroesofágico, asma y síntomas musculares⁴.

La posibilidad de tratamiento quirúrgico en niños con SM se centra en el uso de la gastrectomía vertical en manga. Según las recomendaciones de la American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) podría usarse en niños entre 10 y 19 años con un IMC superior a 35 con comorbilidades severas o un IMC mayor de 40 con comorbilidades más leves. Sería primordial reali-

zar un tratamiento pre y postoperatorio con una alta adherencia⁹.

Reflexión: Actualmente, persiste una alta prevalencia de obesidad infantil con un mayor grado y más comorbilidades. Esto sumado a la escasa oferta de fármacos aprobados para su tratamiento hace esencial la investigación en este campo, especialmente en ensayos clínicos para ampliar la oferta farmacológica tanto en la obesidad exógena como endógena.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tran BX, Nghiem S, Afoakwah C, et al. Characterizing Obesity Interventions and Treatment for Children and Youths During 1991–2018. *IJERPH*. 2019; 16: 4227.
2. López Sobaler AM, Aparicio Vizuete A, Salas González MD, Kohen VL, Bermejo López LM. Obesidad en la población infantil en España y factores asociados. *Nutr Hosp*. 2021; 38: 27-30.
3. Calcaterra V, Rossi V, Mari A, et al. Medical treatment of weight loss in children and adolescents with obesity. *Pharmacol Res*. 2022; 185: 106471.
4. Wühl E. Hypertension in childhood obesity. *Acta Paediatr*. 2018; 108:37–43.
5. Morales Camacho WJ, Molina Díaz JM, Plata Ortiz JE, Morales Camacho MA, Calderón BP. Childhood obesity: Aetiology, comorbidities, and treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019; 35: e3203.
6. Singhal V, Sella AC, Malhotra S. Pharmacotherapy in pediatric obesity: current evidence and landscape. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020; 28: 55-63.
7. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2022; 387:433-443.
8. European Medicines Agency E.M.A. Summary of product characteristics - Orlistat. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xenical>. Última actualización 07/05/2020.
9. Tagi V, Samvelyan S, Chiarelli F. Treatment of metabolic syndrome in children. *Horm Res Paediatr*. 2020; 93: 215-225.
10. Chao AM, Wadden TA, Berkowitz RI. The safety of pharmacologic treatment for pediatric obesity. *Expert Opin Drug Saf*. 2018; 17: 379-385.
11. Kühnen P, Biebermann H, Wiegand D. Pharmacotherapy in Childhood Obesity. *Horm Res Paediatr*. 2021; 95: 177-192.
12. Raman V, Foster CM. Metformin Treatment of Pediatric Obesity. *Pediatrics*. 2021; 147: e2020044982.
13. Olza J, Aguilera CM, Gil-Campos M, et al. A continuous metabolic syndrome score is associated with specific biomarkers of inflammation and CVD risk in prepubertal children. *Ann Nutr Metab*. 2015; 66: 72-9.
14. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos Pérez M, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2020; 382: 2117-2128.
15. Grandone A, Di Sessa A, Umamo GR, Toraldo R, Miraglia Del Giudice E. New treatment modalities for obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018; 32: 535-549.
16. Ryan PM, Seltzer S, Hayward NE, et al. Safety and Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Children and Adolescents with Obesity: A Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2021; 236:137-147.
17. Bussler S, Penke M, Flemming G, et al. Novel insights in the metabolic syndrome in childhood and adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017; 88: 181–193.
18. Masarwa R, Brunetti VC, Aloe S, et al. Efficacy and Safety of Metformin for Obesity: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2021;147: e20201610.
19. Khokhar A, Umpaichitra V, Chin VL, Perez-Colon S. Metformin Use in Children and Adolescents with Prediabetes. *Pediatr Clin North Am*. 2017; 64: 1341–1353.
20. Arslanian SA, Hannon T, Zeitler P, et al. Once-Weekly Dulaglutide for the Treatment of Youths with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2022; 387: 433-443.
21. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64: 319-334.

22. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 305: 1659–1668.
23. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67: 328–357.
24. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011; 52: 740–743.
25. Nobili V, Alisi A, Valenti L, Miele L, Feldstein AE, Loomba R. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16: 517–530.
26. Nobili V, Alisi A, Della Corte C. Docosahexaenoic acid for the treatment of fatty liver: randomised controlled trial in children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23: 1066–1070.
27. Pacifico L, Bonci E, Di Martino M et al. A double-blind, placebo-controlled randomized trial to evaluate the efficacy of docosahexaenoic acid supplementation on hepatic fat and associated cardiovascular risk factors in overweight children with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 25: 734–741.
28. Janczyk Wet, Lebensztejn D, Wierzbicka-Rucińska A et al. Omega-3 fatty acids therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J. Pediatr*. 2015; 166: 1358–1363.
29. Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, Portal VL, Pellanda LC. Secondary Dyslipidemia. In *Obese Children - Is There Evidence For Pharmacological Treatment?* *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(3):356-361.
30. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*, 2011; 128 (Suppl 5): S213–256.
31. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014; 7: 75–88. 32.
32. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity -induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015; 116: 991–1006.
33. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Dubinion J, Hamza S, Munusamy S, et al. Obesity -induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem*. 2010; 285: 17271–17276.
34. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140: e20171904.
35. Nuzzi LC, Firriolo J M, Pike CM, Cerrato FE, DiVasta AD, Labow BI. The Effect of Surgical Treatment for Gynecomastia on Quality of Life in Adolescents. *J Adolesc Health*. 2018; 63(6): 759-765.
36. Tan Q, Orsso CE, Deehan EC, et al. Current and emerging therapies for managing hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome: A narrative review. *Obes Rev*, 2020; 21(5): e12992.
37. Crinò A, Fintini D, Bocchini S, Grugni G. Obesity management in Prader-Willi syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018; 11: 579-593.
38. Allas S, Caixàs A, Poitou C, et al. AZP-531, an unacylated ghrelin analog, improves food-related behavior in patients with Prader-Willi syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS ONE*, 2018; 13: e0190849.
39. Miller JL, Lacroix A, Bird LM, et al. The Efficacy, Safety, and Pharmacology of a Ghrelin O-Acyltransferase Inhibitor for the Treatment of Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107: e2373-e2380.
40. Wevrick R. Disentangling ingestive behavior-related phenotypes in Prader-Willi syndrome: Integrating information from nonclinical studies and clinical trials to better understand the pathophysiology of hyperphagia and obesity. *Physiol Behav*. 2020; 219: 112864.
41. Kimonis V, Surampalli A, Wencil M, Gold JA, Cowen NM. A randomized pilot efficacy and safety trial of diazoxide choline controlled-release in patients with Prader-Willi syndrome. *PLoS ONE*, 2019; 14: e0221615.
42. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022; 10: 859-868.
43. Diene G, Angulo M, Hale PM, et al. Liraglutide for Weight Management in Children and Adolescents With Prader-Willi Syndrome and Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;108(1): 4-12.
44. Knani I, Earley BJ, Udi S, et al. Targeting the endocannabinoid / CB1 receptor system for treating obesity in Prader-Willi syndrome. *Mol Metab*. 2016; 5(12) :1187-1199.
45. van Schaik J, Welling MS, de Groot CJ, et al. (2022). Dextroamphetamine Treatment in Children With Hypothalamic Obesity. *Front in Endocrinol*. 2022; 13: 845937.
46. Denzer C, Denzer F, Lennerz B, Vollbach H, Lustig R, Wabitsch M. Treatment of Hypothalamic Obesity with Dextroamphetamine: A Case Series. *Obes Facts*. 2019; 12: 91-102.
47. Iepsen EW, Zhang J, Thomsen HS, et al. Patients with obesity caused by melanocortin-4 receptor mutations can be treated with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Cell Metab*. 2018; 28: 23–32.e3.
48. Iepsen EW, Have CT, Veedfald S, et al. GLP-1 receptor agonist treatment in morbid obesity and type 2 diabetes due to pathogenic homozygous melanocortin-4 receptor mutation: a case report. *Cell Rep Med*. 2020; 1: 100006.

[r e v i s i ó n]

Obesidad 2.0: La epidemia del sobrepeso en la era digital

Obesity 2.0: The epidemic in the Digital Age

David Emilio Barajas Galindo, Elena González Arnáiz, Diana García Sastre

Sección de Endocrinología y Nutrición del Complejo Asistencial Universitario de León, León. España

Palabras clave

Obesidad, aplicación, actividad física, sanitario, móviles, digital, redes sociales, medicina, asistencia.

>>RESUMEN

La obesidad es un problema de salud global que ha ido en aumento en las últimas décadas, afectando a más de 2200 millones de personas en todo el mundo. La obesidad y el sobrepeso son especialmente prevalentes en Europa, donde 6 de cada 10 adultos tienen esta condición. La obesidad promueve una serie de problemas de salud, como la diabetes, las cardiopatías y ciertos tipos de cáncer, además de afectar negativamente a la salud mental. El tratamiento de la obesidad debe ser holístico e incluir cambios en el estilo de vida, tratamiento médico y apoyo psicológico. En los últimos tiempos,

ha surgido el concepto de “obesidad 2.0”, que se refiere al uso de la tecnología y las herramientas digitales para mejorar la atención médica y conseguir objetivos terapéuticos de las personas con obesidad. Las aplicaciones móviles son una de las soluciones digitales más utilizadas en el manejo de la obesidad, ofreciendo planes de comidas personalizados, seguimiento de la ingesta de alimentos y de la actividad física o recursos educativos y de apoyo, entre otras características. Los dispositivos portátiles o *wearables* son otra utilidad tecnológica que permite realizar un seguimiento de la actividad física, la frecuencia cardíaca y las calorías quemadas, proporcionando a los usuarios información en tiempo real sobre su progreso hacia sus objetivos de pérdida de peso y favoreciendo los hábitos saludables. La telemedicina, por su parte, permite a los pacientes consultar a profesionales sanitarios a distancia, lo que les permite recibir tratamiento personalizado y apoyo sin necesidad de desplazamientos y con una mayor facilidad de acceso, lo que incrementa la adherencia y el número de visitas. Las redes sociales también pueden ser una solución digital útil para las personas que luchan contra la obesidad, ya que existen comunidades de pacientes conectados con objetivos comunes. En general, todas estas soluciones digitales pueden ayudar a las personas a controlar su peso y mejorar su salud, pero siempre es importante recordar que deben ser utilizadas como complemento de un enfoque más global que incluya cambios en la alimentación y promueva la actividad física complementando los consejos e instrucciones dadas por personal sanitario.

Nutr Clin Med 2023; XVII (2): 131-140

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.2.5123

Correspondencia

David E. Barajas Galindo
Email: dabarajas@saludcastillayleon.es

Key words

Obesity, application, physical activity, health, mobile, digital, social networks, medicine, assistance.

<<ABSTRACT

Obesity is a global health problem that has been on the rise in recent decades, affecting more than 2.2 billion people worldwide. Obesity and overweight are especially prevalent in Europe, where 6 out of 10 adults have this condition. Obesity leads to a series of health problems, such as diabetes, heart disease, and certain types of cancer, as well as negatively affecting mental health.

The treatment of obesity should be holistic and include changes in lifestyle, medical treatment, and professional support. In recent times, the concept of “Obesity 2.0” has emerged, which refers to the use of technology and digital tools to improve healthcare and the well-being of people with obesity. Mobile applications are one of the most commonly used digital solutions in the management of obesity, offering personalized meal plans, tracking of food intake and physical activity, educational and support resources, among other features. Wearable devices are another technological utility that allows for tracking of physical activity, heart rate, and calories burned, providing users with real-time information about their progress towards their weight loss goals and promoting healthy habits. Telemedicine, for its part, allows patients to consult with healthcare professionals remotely, allowing them to receive personalized treatment and support from the comfort of their own home. Social networks can also be a useful digital solution for people struggling with obesity, as there are communities of connected patients with the goal of building healthy habits that lead to fighting obesity. In general, all of these digital solutions can help people control their weight and improve their health, but it is always important to remember that they should be used as a complement to a comprehensive approach that includes changes in diet and physical activity.

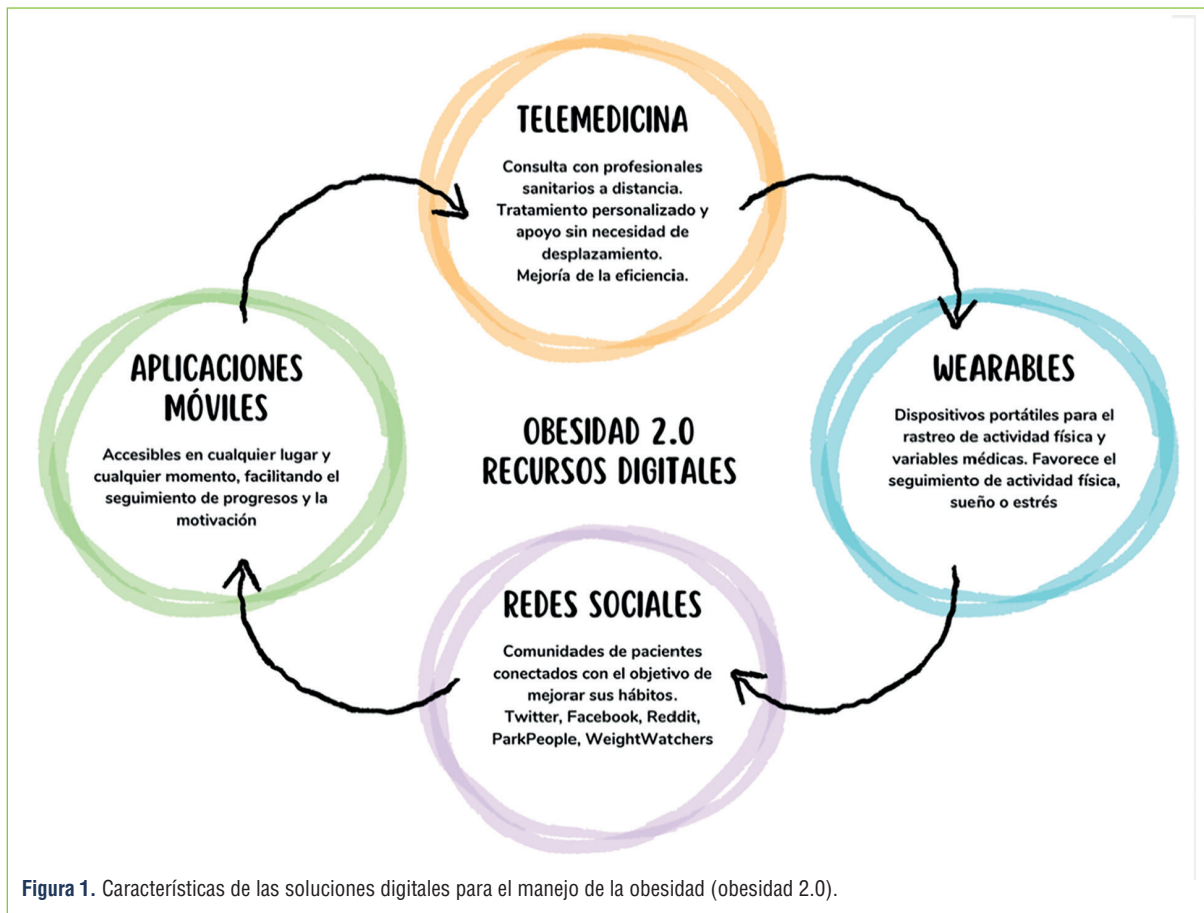
Nutr Clin Med 2023; XVII (2): 131-140

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.2.5123

>>INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha convertido en una de las preocupaciones principales en la atención sanitaria en las últimas décadas. Su prevalencia tiene una tendencia creciente en prácticamente todos los países desarrollados o en vías de desarrollo. Los datos de la Organización Mundial de la Salud¹ sitúan que en 2023 aproximadamente 2200 millones de personas padecen un exceso de peso, de las cuales más de 650 millones tienen obesidad. En el entorno europeo², estas cifras son aún superiores; se considera que actualmente aproximadamente 6 de cada 10 adultos presentan obesidad o sobrepeso, 61,6 % en el caso concreto de España. Esta situación acaba por comprometer la capacidad de los propios sistemas sanitarios, al incrementar notablemente diversos problemas de salud, como son la diabetes, las cardiopatías, los accidentes cerebrovasculares o ciertos tipos de cáncer, situaciones todas ellas con reconocida relación con la obesidad. Además, las personas con obesidad muy frecuentemente manifiestan un impacto significativo en la salud mental, ya que experimentan baja autoestima, mala imagen corporal y en ocasiones asocian otro tipo de trastornos psiquiátricos.

El tratamiento de la obesidad requiere un enfoque holístico que incluya cambios en el estilo de vida, tratamiento médico y apoyo psicológico. Este planteamiento tiene en cuenta factores como la genética, el metabolismo y los hábitos de vida, de manera que permita ofrecer un enfoque más individualizado del control del peso. En los últimos tiempos ha crecido el interés por los planes personalizados de nutrición y ejercicio físico, ya que las personas buscan adaptar sus opciones de estilo de vida a sus necesidades y objetivos específicos y no se conforman con recomendaciones de hábitos de vida estándares. En dicho escenario, diversas soluciones digitales tienen la capacidad de mejorar la calidad de la atención médica y la experiencia del paciente, generando así el concepto de “obesidad 2.0”, que hace referencia al uso de la tecnología y las herramientas digitales para mejorar los resultados de la atención sanitaria y contribuyendo a la consecución de resultados y del bienestar de las personas con obesidad. Este término abarca una amplia gama de utilidades, todas ellas complementarias entre sí y no excluyentes, como se refleja en la figura 1, que van desde las aplicaciones móviles de salud a la telemedicina, pasando por dispositivos



portátiles o wearables y las redes sociales con contenidos centrados en salud. El objetivo de la obesidad 2.0 es lograr capacitar a los propios pacientes proporcionándoles acceso a información, herramientas y recursos sanitarios que les ayuden a tomar decisiones mejor formadas y que permitan asumir un papel activo en la gestión de su propia salud.

>> APLICACIONES MÓVILES

Hay muchas aplicaciones para móviles (mApps) que pueden tener utilidad en el manejo de la obesidad, con diferencias en su enfoque y características. Algunas están diseñadas para hacer un seguimiento de la ingesta de alimentos y la actividad física, mientras que otras ofrecen planes de comidas personalizados y programas de ejercicio. Muchas aplicaciones de salud también proporcionan de forma añadida recursos educativos y de apoyo para ayudar a los usuarios a realizar cambios sostenibles en su estilo de vida.

Una de las ventajas de las aplicaciones móviles es su comodidad, al ser accesibles en cualquier lugar y poder utilizarse en cualquier momento, lo que facilita el seguimiento de los progresos y la motivación. Por la elevada cuantía de aplicaciones, resulta difícil seleccionar solo algunas de ellas y seguramente en el corte realizado se han quedado alternativas verdaderamente útiles e interesantes, pero las siete aplicaciones que se recogen en este texto son sin duda opciones muy válidas cuyas características se resumen en la tabla I. Otro de los aspectos destacables de las mApps es su posibilidad de integración con dispositivos portátiles y sus aplicaciones específicas, de manera que permiten la obtención de datos más precisa.

- MyFitnessPal³: Esta aplicación permite hacer un seguimiento de ingestas, conteo de calorías y actividad física. La aplicación pertenece a la marca deportiva Under Armour y sobresale por su gran base de datos de alimentos, posiblemente la mayor de todas las aplicaciones de su categoría, y ejercicios y, además, se puede vincular a un gran número de apli-

caciones de monitores de actividad física de forma que nos permita integrar toda la información. MyFitnessPal permite calcular automáticamente los objetivos nutricionales a cumplir, o bien personalizarlos.

- Lose it!⁴: Muy similar a MyFitnessPal en su funcionamiento, cuenta con una interfaz algo menos compleja y una comunidad de apoyo, que es su principal punto fuerte.
- Unimeal⁵: Es una aplicación que ofrece a los usuarios una variedad de opciones de comidas adaptadas a sus preferencias dietéticas y objetivos, como la pérdida de peso o la ganancia de masa muscular. La aplicación también incluye un programa de entrenamiento que los usuarios pueden seguir, con tutoriales en vídeo para cada ejercicio.
- Fitia⁶: Esta aplicación ofrece opciones de personalización en el plan nutricional, que incluyen la selección de alimentos de preferencia, ajuste del número de ingestas diarias de dos a cinco y el tipo de dieta.
- GoogleFit⁷: Es una aplicación que no debería faltar en el teléfono móvil de cualquier persona cuyo objetivo sea perder peso. La app permite registrar todas las actividades que realizamos a lo largo del día —incluso dormir— de manera automática a través del propio teléfono, además de poderse integrar con un gran número de dispositivos móviles.
- Freeletics⁸: El objetivo de esta aplicación es facilitar al máximo el trabajo a una persona que tiene poco tiempo para hacer actividad física. Se han subespecializado en función de los objetivos, encontrando actualmente cuatro versiones: Gym, Nutrition, Running y Bodyweight, que pueden ser complementarias. La desventaja es que la mayoría de los servicios son de pago y que no se integra con muchos sistemas de monitorización de actividad física.
- Fabulous⁹: A diferencia de las aplicaciones anteriores, que se centran de forma más o menos rígida en aspectos cuantitativos, lo que pretende esta aplicación es ayudar a la generación de hábitos saludables mediante un sistema de recordatorios.

Diversos factores condicionan la magnitud del éxito obtenido con la utilización de mApps enfocadas a la pérdida de peso. En general, el abandono de las mismas por parte de los usuarios y la baja adherencia suele ser la norma, incluso en condiciones de ensayo clínico¹⁰, siendo aquellos usuarios con mayor interacción y por tanto los más motivados los que mejores resultados consiguen. Aquellas aplicaciones basadas en registros dietéticos son las que con más frecuencia se abandonan, debido a la necesidad de introducción manual de datos, lo que es mal percibido por los sujetos en ensayos clínicos¹¹, mientras que las basadas en programas de ejercicios suelen presentar mejores datos, especialmente aquellas que utilizan algoritmos de incremento diario y sistemas de recompensa¹².

Varios estudios han tratado de cuantificar la eficacia de las aplicaciones móviles para el control del peso, determinando su impacto en diversas esferas. Así, por ejemplo, en un estudio¹³ realizado con 135 adultos se observó que el uso de una aplicación móvil que proporcionaba educación nutricional personalizada y fijación de objetivos conducía a mejoras significativas en los hábitos dietéticos con el incremento del consumo de frutas y verduras. Otro de los determinantes del éxito de una App móvil es su impacto directo en el aumento en los niveles de actividad física. Una revisión sistemática¹⁴ de nueve ensayos controlados aleatorizados cifra el impacto de las aplicaciones móviles enfocadas a la actividad física en un incremento medio de 477 pasos al día, además de resultar en un aumento de la actividad física moderada promedio diaria.

En cuanto a la cuantificación de los resultados de la intervención con apps móviles en pérdida de peso y su posibilidad de mantenimiento a largo plazo, en un metaanálisis¹⁵ de 32 ensayos controlados aleatorizados con un total 4289 participantes, los resultados reflejan una pérdida de peso de -2,18 kg a los 3 meses con una tendencia a la minimización del impacto a largo plazo, siendo la pérdida respecto al inicio de -1,63 kg a los 12 meses.

>> DISPOSITIVOS PORTÁTILES O WEARABLES

Otra solución digital para el manejo de la obesidad son los dispositivos portátiles o *wearables*;

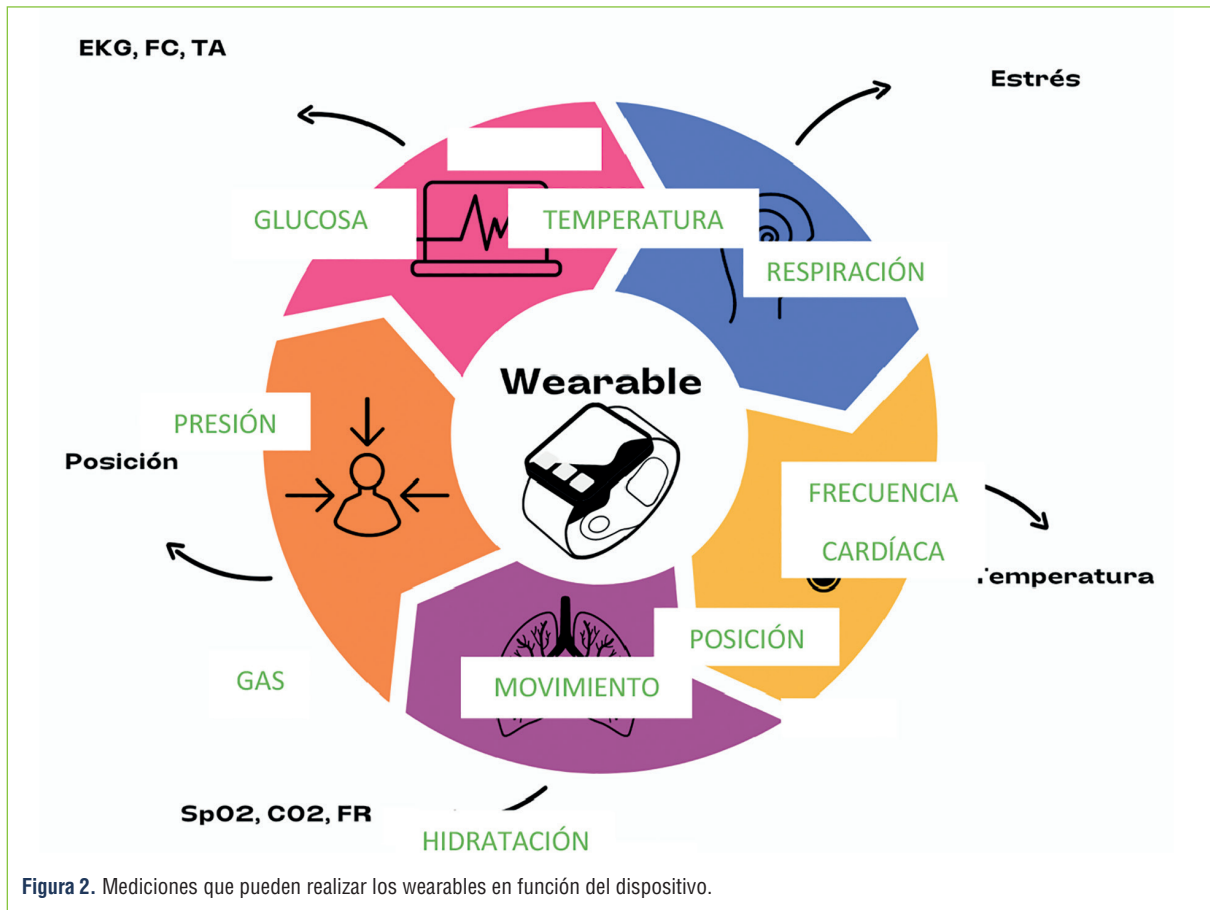
TABLA I. COMPARATIVA DE LAS OPCIONES DE USO QUE PROPORCIONAN DIVERSAS APLICACIONES MÓVILES

	<ul style="list-style-type: none"> • Tabla de datos de alimentos para realizar los registros de más de 14 millones de alimentos • Lectura de código de barras de alimentos • Asesoramiento deportivo • Recetario • Conexión con más de 50 aplicaciones (Garmin, Fitbit, Apple Health, MapMyRun, Samsung Health, etc.) • Seguimiento personalizado de macronutrientes • Seguimiento de medidas antropométricas • Rutinas y planes de comidas guiados
 <p>Lose It!</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivos de pérdida de peso • Fija tus metas • Seguimiento de comida e información • Registro de consumo de agua • Seguimiento de consumo de macronutriente • Integración con otros dispositivos (Apple Health y Google Fit) • Función de escanear códigos de barras de los alimentos
	<ul style="list-style-type: none"> • Plan de comidas personalizado • Entrenamientos para quemar grasa • Ayuda profesional • Conceptos básicos para llevar un estilo de vida saludable • Registro de calorías y agua • Desafíos para incentivar a lograr el cambio de estilo de vida
	<ul style="list-style-type: none"> • Plan nutricional por objetivos • Lista de compras automáticas • Recetas personalizadas • Recambios de comidas • Diferentes tipos de dieta • Personalización de calorías y macronutrientes • Control de medidas y porcentaje de grasa • Selección del número de comidas • Clasificación de alimentos
	<ul style="list-style-type: none"> • A través del GPS de nuestro dispositivo móvil permite de manera automática registrar entrenamientos y actividades como caminar o dormir • Sincronización con otras apps de deporte • Personalización con datos demográficos: sexo, edad, peso • Programa de objetivos • Sistema de puntuación “puntos cardio” como recompensa • Recordatorios de actividad
	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema de entrenamiento que combina métodos de alta intensidad (HIT) y de alta intensidad con intervalos (HIIT) • Planes individualizados en función del objetivo de pérdida de peso o tonificación • Personalización de rutinas de ejercicio • Complementación con planes nutricionales • Desde cualquier nivel
	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicación “motivacional” • Desafíos para la incorporación de hábitos de vida más saludables • Mensajes de automotivación • Calendario de retos • Notificaciones

como ejemplos, tenemos los rastreadores de actividad física, los relojes inteligentes y los podómetros. Estos dispositivos permiten realizar un seguimiento de la actividad física, la frecuencia cardíaca y las calorías quemadas, entre otras variables, que se esquematizan en la figura 2 y que son cada vez más avanzadas, ya que existen opciones prometedoras de registro de variables tan relevantes desde el punto de vista médico como son: saturación de oxígeno, emisión de CO₂, registro de temperatura, glucemia, tensión arterial, monitorización de electrocardiograma o nivel de hidratación, proporcionando en conjunto a los usuarios información en tiempo real que permita optimizar programas de entrenamiento de manera individualizada, favoreciendo los hábitos saludables y promoviendo el objetivo de pérdida de peso. Además, muchos de estos dispositivos están equipados con otras funciones de salud, mediante la determinación de las variables registradas, como el seguimiento del sueño o la estimación del nivel de estrés, que son factores con un claro impacto en el desarrollo de obesidad.

La investigación ha demostrado que el uso de dispositivos portátiles puede contribuir a aumentar la actividad física y mejorar la salud en ensayos clínicos diseñados para la valoración a corto plazo. Según los resultados de un metaanálisis de 21 ensayos controlados aleatorizados con un total de 2856 participantes incluidos y publicado en la revista *Obesity Reviews* en 2019¹⁶, el uso de *wearables* supone una intervención eficaz para lograr el incremento de la actividad física y facilitar el control del peso, dado que el uso de estas tecnologías se asocia a un aumento significativo de los niveles de ejercicio, a una reducción moderada del peso e índice de masa corporal y a la disminución en el perímetro de la cintura.

En cuanto a la valoración de si los resultados pueden ser mantenidos en el tiempo más allá de situaciones controladas en ensayos clínicos, una revisión sistemática¹⁷ que incluyó 14 estudios que evaluaron el uso de dispositivos portátiles en la gestión del peso a largo plazo, refleja en general el mantenimiento del beneficio de este tipo de dispositivos para aumentar la actividad física



y la conciencia sobre el estilo de vida en períodos de más de 12 meses, con resultados positivos en el peso en personas en situación de sobrepeso y pudiendo ser también útiles para mejorar la calidad del sueño y contribuir a reducir la ingesta de alimentos.

Otro trabajo de revisión sistemática¹⁸, pero centrada exclusivamente en niños y adolescentes, que incluyó 12 estudios con 3227 participantes en total, encontró diferencias significativas de la utilidad de los dispositivos portátiles en el descenso de peso y disminución de masa grasa en sujetos con obesidad y sobrepeso a corto plazo; sin embargo, los resultados se diluían a partir de los 4 meses.

>>TELEMEDICINA

La telemedicina es otra solución digital que puede ayudar a las personas a controlar su peso. Con la telemedicina, los pacientes pueden consultar a profesionales sanitarios a distancia, lo que les permite recibir tratamiento personalizado y apoyo sin necesidad de desplazamiento. Este enfoque puede ser especialmente beneficioso para las personas que viven en zonas rurales o que tienen dificultades para acceder a los servicios sanitarios tradicionales, como puede ser precisamente la situación de personas con obesidad extrema y dificultades de movilidad asociadas, igualando la accesibilidad al sistema sanitario por parte del conjunto de sus usuarios. Además, presenta la ventaja de resultar más eficiente en el manejo de la obesidad que la práctica habitual^{19,20}, incluso sin tener en cuenta los costes indirectos de horas de trabajo perdidas y desplazamientos de los pacientes.

Existen diversas experiencias de éxito de programas de asistencia basados en telemedicina implantados en áreas de difícil cobertura sanitaria^{21,22}. En un proyecto multidisciplinar de teleasistencia con apoyo psicológico, dietistas y entrenadores personales desarrollado desde el nivel asistencial de atención primaria en Estados Unidos, se consiguió un resultado de pérdida de peso del -3,5 % respecto al punto de partida²³. También en el escenario sanitario americano, un ensayo clínico aleatorizado demostró que una intervención para perder peso con asesoramiento clínico a distancia podía lograr una pérdida de peso clínicamente significativa entre pacientes

socioeconómicamente desfavorecidos. Los pacientes que recibieron la intervención mostraron mayores pérdidas de peso en relación con la atención habitual a los 6 meses (-4,4 kg) y a los 12 meses (-3,8 kg) de seguimiento²⁴.

Disponemos de una revisión sistemática de Ufholz y Bhargava²⁵, publicada en *Current Cardiology Reviews* en 2021, que recoge los resultados de 19 estudios. En general, el uso de la telemedicina presenta un buen nivel de resultados en cuanto a la pérdida de peso, con un alto porcentaje de usuarios alcanzando pérdidas de peso superiores al 5 %, especialmente cuando el seguimiento se hace en modalidad de videoconferencia, con resultados superiores a cuando se realiza en formato de notificaciones de texto. Además, parece que los resultados se mantienen, incluso se incrementan, a largo plazo.

>>REDES SOCIALES

Por último, las redes sociales también pueden ser una solución digital útil para las personas que luchan contra la obesidad. Existen comunidades de pacientes conectados con el objetivo de construir hábitos saludables que conduzcan a combatir la obesidad en redes generalistas conocidas como Twitter²⁶, Reddit²⁷ o Facebook, u otras diseñadas de forma específica para personas con obesidad como SparkPeople²⁸ o WeightWatchers²⁹. Aunque es habitual que en las redes sociales se encuentre contenido estigmatizante contra las personas con obesidad³⁰, tienen el potencial de ofrecer una comunidad de personas con ideas afines que pueden animar, motivar y aconsejar. Al conectar con otras personas que también están intentando perder peso, los individuos pueden obtener un sentido de responsabilidad y apoyo que puede ser fundamental en su viaje de pérdida de peso. De hecho, se considera que este tipo de interacciones tiene el potencial de modificar la conducta del individuo, de forma similar a los grupos de apoyo presenciales.

Varios estudios han demostrado la viabilidad de realizar intervenciones de pérdida de peso íntegramente a través de grupos privados de redes sociales como Facebook^{31,32}, y Twitter³³, y que el grado de apoyo social generado en respuesta es fundamental. Por ejemplo, en una intervención realizada íntegramente a través de un grupo

privado de Facebook, el número de comentarios y de “me gusta” estaban fuertemente correlacionados con el porcentaje de pérdida de peso de los participantes a las 12 semanas³⁴.

De forma muy reciente, en abril de 2023, se ha publicado un metaanálisis³⁵ que incluyó 28 ensayos clínicos aleatorizados con 13.195 participantes en total procedentes de cuatro países diferentes. El metaanálisis muestra un resultado significativamente beneficioso de la utilización de recursos de redes sociales sobre el peso, con una pérdida promedio de -1,45 kg, el índice de masa corporal, el perímetro de la cintura y la masa grasa corporal (kg) y aumento de la actividad física, reflejada en el número de pasos diario. En el análisis de subgrupos se muestra un mayor efecto sobre el peso si la interacción con la red social es más intensa, con un mayor número de contactos diarios y sobre todo si se mantiene en el tiempo.

>>CONSIDERACIONES FINALES

Más de la mitad de la población adulta tiene sobrepeso u obesidad, lo que mina el bienestar físico y mental de millones de personas en España, reduciendo su calidad y esperanza de vida y ejerciendo una enorme presión asistencial. Nuestro sistema sanitario, deteriorado enormemente tras la pandemia de la COVID-19, se enfrenta ahora a la crisis de la obesidad con un impacto anual estimado de más de 70.000 millones de euros en Europa³⁶ sin los recursos sanitarios ni los económicos necesarios para hacerle frente. Con este punto de partida, las aplicaciones digitales de manejo de la obesidad suponen una oportunidad de solución satisfactoria para todas las partes, al permitir alcanzar a un mayor número de usuarios, con una significativa reducción de costes. Rollo et al.³⁷, en una experiencia piloto de teleasistencia en un entorno de atención primaria en Australia, concluyeron que la atención en modalidad no presencial reducía un 31 % el coste de la atención a la obesidad. A lo largo de este artículo, se han ido recogiendo muestras evidentes con diferentes estudios del beneficio clínico conseguido con las diversas soluciones digitales que tenemos actualmente disponibles, especialmente destacable en el impacto individual que parece tener la atención en modalidad de teleasistencia, para el manejo de la obesidad; no obstante, la pregunta clave es si estos resultados satisfac-

torios son al menos tan buenos como la atención médica presencial y la utilización de recursos analógicos de acuerdo a la práctica habitual, o si son un simple complemento añadido a lo que se ha venido haciendo anteriormente.

Los artículos publicados hasta ahora demuestran que el soporte digital tiende a mejorar los resultados obtenidos en práctica clínica habitual al incrementar la adherencia a las medidas indicadas. Por ejemplo, Hurkmans et al.³⁸ compararon la efectividad de los programas de pérdida de peso en persona, solo móviles y combinados, y concluyeron que los mejores resultados se conseguían con un formato híbrido de atención presencial apoyada con recursos digitales, mientras que la utilidad de sistemas exclusivamente digitales, en general, arroja peores resultados que una atención tradicional en persona.

Otro aspecto a tener en cuenta es que la inmensa mayoría de los ensayos publicados hasta la fecha, se basan en una comparación directa de una opción digital frente a otra o frente a las opciones analógicas tradicionales, apenas encontrándose trabajos que hayan utilizado las diversas opciones disponibles de forma combinada, minimizando previsiblemente el impacto real que podrían tener en su conjunto.

Por último, debe recalcar que el principal factor limitante para el éxito de las intervenciones digitales en el manejo de la obesidad es precisamente la falta de las habilidades necesarias por parte del usuario para saber utilizarlas³⁹. La adopción de tecnologías como la salud móvil, la sanidad electrónica y la telesalud / telemedicina en el tratamiento de la obesidad es un entorno en continuo desarrollo y perfeccionamiento tecnológico, lo que obliga al usuario a disponer de un nivel avanzado para poder sacarle el máximo partido.

La teoría del modelo de adopción de la tecnología sugiere que la utilidad y la facilidad de uso son factores asociados a que esa tecnología pueda ser utilizada en función del nivel de conocimiento previo, y estos factores deben identificarse por parte del profesional sanitario que pueda “prescribir” estos recursos⁴⁰. Si la tecnología en cuestión es difícil de usar, ineficiente o ineficaz, podría causar insatisfacción e incumplimiento por parte del usuario, contribuyendo así a que

no se alcance el objetivo buscado de pérdida de peso.

En conclusión, las soluciones digitales en la gestión de la obesidad pueden ser una herramienta útil para controlar el peso, ayudando a muchas

personas a mantener la adherencia a las recomendaciones y hábitos adquiridos de forma prolongada en el tiempo y permitiendo a cada profesional sanitario atender a un número mayor de pacientes, incrementando la accesibilidad al sistema al reducir la necesidad de seguimientos presenciales.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Obesity, author. World obesity atlas 2022 [Internet] World Obesity Federation; London: 2022. [consultado 10/12/2022]. Disponible en: https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2022.pdf. [Google Scholar]
2. WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.
3. Myfitnesspal (no date) MyFitnessPal. Disponible en: <https://www.myfitnesspal.com/es> (Accessed: March 16, 2023).
4. Lose it! - calorie counting made easy (no date) Lose It! - Weight Loss That Fits. Disponible en: <https://www.loseit.com/> (consultado 16/03/2023).
5. Aplicación de Gestión de Pérdida de peso - unimeal (no date) English. Disponible en: <https://unimeal.com/es> (consultado 16/03/2023).
6. Pierde o Gana peso con un plan Inteligente (no date) Fitia. Disponible en: <https://fitia.app/> (consultado 16/03/2023).
7. Google fit. Google. Disponible en: https://www.google.com/intl/es_es/fit/ (consultado 04/05/2023).
8. Intensive Workouts & Individual training plans (no date) FREELETICS. Disponible en: <http://www.freeletics.com> (consultado 04/05/2023).
9. The Fabulous - Build Better Habits & Achieve Your Goals (no date) The Fabulous - Build better habits & achieve your goals. Disponible en: <http://www.thefabulous.co/> (consultado 04/05/2023).
10. Burke LE, Wang J, Sevick MA. Self-monitoring in weight loss: a systematic review of the literature. *J Am Diet Assoc.* 2011;111:92-102. DOI: 10.1016/j.jada.2010.10.008
11. Lieffers JRL, Arocha JF, Grindrod K, Hanning RM. Experiences and perceptions of adults accessing publicly available nutrition behavior-change mobile apps for weight management. *J Acad Nutr Diet.* 2018;118:229-39.e3. DOI: 10.1016/j.jand.2017.04.015
12. Zhou M, Fukuoka Y, Mintz Y, Goldberg K, Kaminsky P, Flowers E, et al. Evaluating machine learning-based automated personalized daily step goals delivered through a mobile phone app: randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2018;6:e28. DOI: 10.2196/mhealth.9117
13. Mummah S, Robinson TN, Mathur M, Farzinkhou S, Sutton S, Gardner CD. Effect of a mobile app intervention on vegetable consumption in overweight adults: a randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017;14(1):125. DOI: 10.1186/s12966-017-0563-2
14. Romeo A, Edney S, Plotnikoff R, Curtis R, Ryan J, Sanders I, et al. Can Smartphone Apps Increase Physical Activity? Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res.* 2019;21(3):e12053. DOI: 10.2196/12053
15. Chew H, Koh W, Ng J, Tan K. Sustainability of Weight Loss Through Smartphone Apps: Systematic Review and Meta-analysis on Anthropometric, Metabolic, and Dietary Outcomes. *J Med Internet Res.* 2022;24(9):e40141 DOI: 10.2196/40141
16. Yen HY, Chiu HL. The effectiveness of wearable technologies as physical activity interventions in weight control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Reviews.* 2019;20:1485-93. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12909>
17. Fawcett E, Van Velthoven MH, Meinert E. Long-Term Weight Management Using Wearable Technology in Overweight and Obese Adults: Systematic Review. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020;8(3):e13461. DOI: 10.2196/13461
18. Wang W, Cheng J, Song W, Shen Y. The Effectiveness of Wearable Devices as Physical Activity Interventions for Preventing and Treating Obesity in Children and Adolescents: Systematic Review and Meta-analysis *JMIR Mhealth Uhealth.* 2022;10(4):e32435 DOI: 10.2196/32435
19. Little P, Stuart B, Hobbs FR, Kelly J, Smith ER, Bradbury KJ, et al. Randomised controlled trial and economic analysis of an internet-based weight management programme: POWeR+ (Positive Online Weight Reduction). *Health Technol Assess.* 2017;21:1-62. DOI: 10.3310/hta21040

20. Krishnan A, Finkelstein EA, Levine E, Foley P, Askew S, Steinberg D, et al. A digital behavioral weight gain prevention intervention in primary care practice: cost and cost-effectiveness analysis. *J Med Internet Res.* 2019;21:e12201. DOI: [10.2196/12201](https://doi.org/10.2196/12201)
21. Ahrendt AD, Kattelmann KK, Rector TS, Maddox DA. The effectiveness of telemedicine for weight management in the MOVE! program. *J Rural Health.* 2014;30:113-9.
22. Barnason S, Zimmerman L, Schulz P, Pullen C, Schuelke S. Weight management telehealth intervention for overweight and obese rural cardiac rehabilitation participants: a randomised trial. *J Clin Nurs.* 2019;28:1808-18.
23. Brown JD, Hales S, Evans TE, Turner T, Sword DO, O'Neil PM, et al. Description, utilisation and results from a telehealth primary care weight management intervention for adults with obesity in South Carolina. *J Telemed Telecare.* 2020;26:28-35.
24. Bennett GG, Steinberg D, Askew S, Levine E, Foley P, Batch BC, et al. Effectiveness of an app and provider counseling for obesity treatment in primary care. *Am J Prev Med.* 2018;55:777-86.
25. Ufholz K, Bhargava D. A Review of Telemedicine Interventions for Weight Loss. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2021;15(9):17. DOI: [10.1007/s12170-021-00680-w](https://doi.org/10.1007/s12170-021-00680-w)
26. Pagoto S, Schneider KL, Evans M, Waring ME, Appelhans B, Busch AM, et al. Tweeting it off: characteristics of adults who tweet about a weight loss attempt. *J Am Med Inform Assoc.* 2014;21(6):1032-7.
27. Pappa GL, Cunha TO, Bicalho PV, Ribeiro A, Couto Silva AP, Meira W Jr, et al. Factors associated with weight change in online weight management communities: a case study in the LoseIt Reddit community. *J Med Internet Res.* 2017;19(1):e17.
28. Hwang KO, Ning J, Trickey AW, Sciamanna CN. Website usage and weight loss in a free commercial online weight loss program: retrospective cohort study. *J Med Internet Res.* 2013;15(1):e11.
29. Wang Y, Willis E. Supporting self-efficacy through interactive discussion in online communities of weight loss. *J Health Psychol.* 2016;1359105316653264. DOI: <https://doi.org/10.1177/1359105316653264>
30. So J, Prestin A, Lee L, Wang Y, Yen J, Chou WY. What do people like to “share” about obesity? A content analysis of frequent retweets about obesity on Twitter. *Health Commun.* 2016;31(2):193-206.
31. Waring ME, Moore Simas TA, Oleski J, Xiao RS, Mulcahy JA, May CN, et al. Feasibility and acceptability of delivering a postpartum weight loss intervention via Facebook: a pilot study. *J Nutr Educ Behav.* 2018;50(1):70-4.e1.
32. Willis EA, Szabo-Reed AN, Ptomey LT, Steger FL, Honas JJ, Al-Hihi EM, et al. Distance learning strategies for weight management utilizing social media: a comparison of phone conference call versus social media platform. Rationale and design for a randomized study. *Contemp Clin Trials.* 2016;47:282-8.
33. Pagoto SL, Waring ME, Schneider KL, Oleski JL, Olendzki E, Hayes RB, et al. Twitter-delivered behavioral weight loss interventions: a pilot series. *JMIR Res Proc.* 2015;4(4):e123.
34. Pagoto S, Waring M, Olendzki E, Oleski J, May C, Evans M. The feasibility of incentivizing participation in an online social network weight loss program. *Proceedings of the 50th Hawaii International Conference on System Sciences [peer-reviewed manuscript].* 2017.
35. Loh YL, Yaw QP, Lau Y. Social media-based interventions for adults with obesity and overweight: a meta-analysis and meta-regression. *Int J Obes (Lond).* 2023;1-16. DOI: [10.1038/s41366-023-01304-6](https://doi.org/10.1038/s41366-023-01304-6)
36. European Centre for International Political Economy, Europe's obesity challenge (2016). Disponible en: euagenda.eu/upload/publications/untitled-74063-ea.pdf
37. Rollo ME, Burrows T, Vincze LJ, Harvey J, Collins CE, Hutchesson MJ. Cost evaluation of providing evidence-based dietetic services for weight management in adults: In-person versus eHealth delivery. *Nutr Diet.* 2018;75(1):35-43. DOI: [10.1111/1747-0080.12335](https://doi.org/10.1111/1747-0080.12335)
38. Hurkmans E, Matthys C, Bogaerts A, Scheys L, Devloo K, Seghers J. Face-to-Face Versus Mobile Versus Blended Weight Loss Program: Randomized Clinical Trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2018;6(1):e14. DOI: [10.2196/mhealth.7713](https://doi.org/10.2196/mhealth.7713)
39. Shannon HH, Joseph R, Puro N, Darrell E. Use of Technology in the Management of Obesity: A Literature Review. *Perspect Health Inf Manag.* 2019;16(Fall):1c. PMID: 31908626; PMCID: PMC6931046.
40. Davis FD. Perceived Usefulness, Perceived Ease of Use, and User Acceptance of Information Technology. *MIS Quarterly.* 1989;13(3):319-40. DOI: <https://doi.org/10.2307/249008>

[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 linoleico) 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	≤ 0,05 % del total
Σ C18:2 + C18:3	≤ 0,05 % del total
Contenido máximo en ácidos grasos:	
Mirístico	≤ 0,03 % del total
α-linolénico	≤ 1,00 % del total
Araquídico	≤ 0,60 % del total
Eicosenoico	≤ 0,50 % del total
Behénico	≤ 0,20 % del total
Lignocérico	≤ 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	≤ 0,5 % del total
Brassicasterol	≤ 0,1 % del total
Campesterol	≤ 4,0 % del total
Estigmasterol	< que campesterol
Δ-7-estigmasterol	≤ 0,5 % del total
Σ β-sitosterol aparente*	≥ 93,0 % del total
Σ eritrodioleol + uvaol	≤ 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	7,0 a 20,0
Palmitoleico	0,3 a 3,5
Heptadecanoico	≤ 0,4
Heptadecenoico	≤ 0,6
Esteárico	0,5 a 5,0
Linoleico	2,50 a 21,0
Eicosenoico	≤ 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., $I^2 = 0\%$) 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., $I^2 = 0\%$)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 miríada 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, Khymentets 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, Koksall 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.