



## Artículo de Revisión

# Impacto de la dieta mediterránea sobre las lipoproteínas de alta densidad

Guadalupe Echeverría<sup>1</sup>, Attilio Rigotti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Centro de Nutrición Molecular y Enfermedades Crónicas

<sup>2</sup> Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo

Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile

Recibido el 4 de mayo 2017 / Aceptado el 8 de julio 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 136-143

**Resumen:** Los niveles, la composición lipídica y proteica y las propiedades funcionales de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) determinan las funciones biológicas de esta fracción lipoproteica y su papel protector contra el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Estos parámetros de las HDL pueden ser modulados por intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. En las dos últimas décadas, se ha establecido que el consumo de una dieta mediterránea, especialmente cuando se suplementa

con aceite de oliva extra virgen, mejora diferentes parámetros cuantitativos (niveles de colesterol y número de partículas, en particular de mayor tamaño) y cualitativo-funcionales (capacidad de eflujo celular y esterificadora de colesterol libre, así como las actividades antioxidantes, de relajación endotelial y anti-inflamatoria) de las partículas de HDL en humanos. Estos efectos probablemente contribuyen a la acción protectora ampliamente demostrada para la dieta mediterránea frente a diferentes enfermedades crónicas.

---

### Correspondencia:

Dr. Attilio Rigotti,  
Diagonal Paraguay #362 - 4º Piso, Santiago, 8330024, Chile.  
Phone: 56-2-23543832.

E-mail: arigotti@med.puc.cl



## Mediterranean Diet and HDL

Levels, lipid and protein composition, and functional properties of high density lipoproteins (HDL) determine the biological functions of this lipoprotein fraction and its protective role in cardiovascular disease. These HDL-related parameters can be modulated by pharmacological and non-pharmacological interventions. In the last two decades, it has been established that consumption of Mediterranean diet, especially when supplemented with extra virgin olive oil, improves different quantitative parameters (cholesterol levels

and number of particles, as well as particle size) and functional properties (cell cholesterol efflux, cholesterol esterification as well as antioxidant, endothelial relaxation, and anti-inflammatory activities) of HDL in humans. Most likely, these effects contribute to the widely demonstrated benefits of Mediterranean diet intake against different chronic diseases.

**Keywords:** Mediterranean Diet, HDL, cardiovascular disease.



Los niveles séricos de colesterol transportado en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se correlacionan inversamente con el riesgo cardiovascular aterosclerótico y la presencia de cifras de colesterol HDL más altas se considera como un factor protector contra el desarrollo de esta enfermedad<sup>1-3</sup>. Las partículas de HDL remueven el exceso de colesterol de los tejidos periféricos, transportándolo a través del plasma y entregándolo al hígado para su excreción biliar<sup>4,5</sup>. Este proceso se conoce como transporte reverso del colesterol y sería uno de los principales mecanismos que explican el efecto anti-aterogénico de las HDL<sup>6,7</sup>.

Sin embargo, estudios recientes han demostrado que las partículas de HDL no solamente participan en la modulación del metabolismo del colesterol, sino que, además, ejercen un efecto protector sobre el organismo a través de múltiples capacidades que involucran a diferentes componentes lipídicos o proteicos asociados a las HDL (Figura 1)<sup>4,5</sup>. Dentro de estas funciones adicionales de las HDL destacan las capacidades anti-oxidante, anti-agregante plaquetaria, anti-apoptótica y anti-inflamatoria, la estimulación de la óxido nítrico sintasa endotelial, la protección de las células  $\beta$  pancreáticas, así como la participación en el transporte de microARNs<sup>4,5,8</sup>, varias de las cuales también podrían ser relevantes en la acción anti-aterogénica de esta clase de lipoproteínas.

Figura 1. Actividades funcionales de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).



Diferentes estudios han demostrado que las partículas de HDL no solamente participan en el transporte reverso de colesterol, sino que además ejercen una variedad de otras funciones que podrían explicar el efecto protector cardiovascular.

De hecho, varias condiciones de riesgo cardiovascular se asocian a deficiencia en algunas de estas funciones de las HDL más allá de la presencia de niveles bajos de colesterol HDL (Figura 2). Por ejemplo, la diabetes

Figura 2. Transición entre funcionalidad normal y alterada de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).



Los distintos factores de riesgo cardiovascular deterioran la funcionalidad de las partículas de HDL y ésta se restituye mediante la corrección de dichos factores a través intervenciones de estilo de vida saludable y/o tratamiento farmacológico.

mellitus tipo 2 determina una importante disfuncionalidad anti-inflamatoria y anti-oxidante de las partículas de HDL, tanto en pacientes diabéticos crónicos<sup>9</sup> como en aquellos que están cursando una descompensación metabólica aguda<sup>10</sup>.

Por lo tanto, el desarrollo farmacológico centrado en las lipoproteínas HDL no debiera enfocarse exclusivamente en la búsqueda de nuevas drogas que aumenten los niveles de colesterol HDL, sino que, además, mejoren las capacidades funcionales de las partículas de HDL. Por ejemplo, el ácido nicotínico no sólo incrementa las cifras de colesterol HDL, sino que también mejora la acción de las partículas de HDL comoceptoras de colesterol durante el eflujo celular de este lípido<sup>11,12</sup>. Por otro lado, nuevos fármacos en desarrollo -como los inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) que elevan los niveles de colesterol HDL- también aumentan la capacidad funcional intrínseca de las partículas de HDL en el proceso de eflujo celular de colesterol<sup>13,14</sup>, aunque todavía no se ha demostrado su real beneficio clínico en la reducción de eventos cardiovasculares.

Además del manejo farmacológico, existe evidencia que sustenta el efecto de diferentes nutrientes, ingredientes y alimentos naturales, y alimentos funcionales sobre el metabolismo y la funcionalidad de las lipoproteínas HDL (Figura 2)<sup>15-19</sup>. Por ejemplo, una dieta con bajo aporte de ácidos grasos transesterificados e hidratos carbonos refinados, así como un consumo moderado de alcohol, se asocia a niveles más altos de colesterol HDL<sup>15-19</sup>. Adicionalmente, el consumo de jugos ricos en antioxidantes, aceites de origen marino, vitaminas antioxidantes y bebidas alcohólicas determina una mejoría en la capacidad



anti-oxidante y/o de eflujo de colesterol de las partículas de HDL<sup>15-19</sup>. En conjunto, esta evidencia apoya la importancia del manejo no farmacológico de los niveles y las actividades funcionales de las HDL en un contexto integral del control del riesgo cardiovascular aterosclerótico (Figura 2).

Actualmente, se propone que más allá del ajuste de un nutriente o alimento específico, las intervenciones nutricionales destinadas al control de las enfermedades crónicas se deben basar en recomendaciones centradas en patrones generales de alimentación saludable. En este contexto, la recomendación del consumo de una alimentación de tipo mediterránea es totalmente consistente con esta propuesta. Este patrón alimentario se caracteriza por un elevado consumo de frutas, verduras, cereales integrales, leguminosas, frutos secos, pescados, carnes blancas y aceite de oliva. Además, incluye una ingesta moderada de lácteos fermentados, bajo consumo de carnes rojas y el uso de vino con moderación acompañando las comidas<sup>20</sup>. Nutricionalmente, esta alimentación exhibe un bajo aporte de grasas saturadas y proteínas de origen animal, alto consumo de antioxidantes, fibra y grasas monoinsaturadas y un balance adecuado en ácidos grasos poliinsaturados omega-6 y omega-3<sup>20</sup>. Además, este patrón de alimentación representa la dieta con mejor evidencia clínica de beneficio en el manejo de las enfermedades crónicas, incluyendo la enfermedad cardiovascu-

lar<sup>21</sup>. De hecho, la dieta mediterránea ha demostrado su impacto favorable tanto en prevención primaria<sup>22</sup> como secundaria<sup>23</sup> de eventos cardiovasculares clínicos. Queremos destacar que el estudio multicéntrico de intervención PREDIMED<sup>22</sup> -desarrollado en España- constituye la iniciativa más importante realizada hasta la fecha para obtener la evidencia de mayor calidad posible sobre los beneficios clínicos de la dieta mediterránea.

El impacto favorable de la dieta mediterránea sobre el riesgo cardiovascular estaría determinado por efectos beneficiosos sobre factores de riesgo tradicionales, incluyendo la dislipidemia aterogénica, como factores de riesgo no tradicionales, incluyendo la oxidación de diferentes biomoléculas, la resistencia a la insulina, la inflamación y la disfunción endotelial y otras condiciones clínicas proaterogénicas, como el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2<sup>24-27</sup>.

Es interesante que el consumo de dieta mediterránea y sus componentes muestra un efecto significativo en diferentes parámetros relacionados con el metabolismo y la funcionalidad de las lipoproteínas de alta densidad (Tabla 1). En primer lugar, un metaanálisis de estudios observacionales transversales y prospectivos, en 33.847 individuos, demostró que una alta adherencia a la dieta mediterránea se asoció positiva y significativamente con niveles más altos de colesterol HDL<sup>28</sup>. Adicionalmente, un estudio metabólico estableció que el aumento detectado en

**Tabla 1. Impacto de la dieta mediterránea sobre parámetros cuantitativos y funcionales de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).**

Parámetros asociados a HDL	Efecto de la dieta mediterránea	Referencia
<i>Aspectos cuantitativos</i>		
Colesterol y fosfolípidos HDL	Aumento	28,30,33
Triglicéridos HDL	Disminución	33
Paraoxonasa-1 asociada a HDL	Aumento	33
Catabolismo fraccional de apo A-I	Disminución	29
Número total de partículas HDL	Aumento	31
Partículas de HDL grandes	Aumento	31
<i>Aspectos cualitativos</i>		
Oxidación de HDL	Disminución	33
Capacidad esterificadora de colesterol	Aumento	33
Capacidad de eflujo de colesterol celular	Aumento	33
Acción antioxidante	Aumento	33
Actividad antiinflamatoria	Aumento	33
Acción inductora de óxido nítrico endotelial	Aumento	33

***El consumo de dieta mediterránea y sus componentes muestran un efecto favorable sobre diferentes aspectos cuantitativos y cualitativos de las lipoproteínas de alta densidad.***



los niveles de colesterol HDL y de la apolipoproteína A-I (apo A-I), principal componente proteico de las HDL, por el consumo de dieta mediterránea, se explicaría por una reducción significativa en la tasa de catabolismo fraccional de la apo A-I, sin cambios aparentes en la síntesis de HDL o de sus componentes proteicos<sup>29</sup>. Más importante, el estudio PREDIMED ha demostrado prospectivamente que la implementación de una dieta mediterránea tiene un efecto significativo sobre los niveles de colesterol HDL<sup>30</sup>. En este estudio, 772 adultos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron randomizados a una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva extra virgen o frutos secos en comparación con una dieta baja en grasa como grupo control. Después de 3 meses de intervención, mientras el grupo control no mostró cambios en los niveles de colesterol HDL, ambos grupos de dieta mediterránea mostraron un aumento significativo en el colesterol HDL con un impacto de mayor magnitud en el caso de la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva<sup>30</sup>. Es interesante que la dieta mediterránea también redujo los niveles de triglicéridos sin cambios significativos en los niveles de colesterol LDL<sup>30</sup>. Adicionalmente, otra subcohorte de PREDIMED (n=169) permitió establecer que ambas intervenciones con dieta mediterránea por el plazo de un año, ya sea con aporte adicional de aceite de oliva o frutos secos, modificaron el patrón de las subpoblaciones de partículas de HDL - evaluado mediante espectroscopía por resonancia magnética nuclear - detectando un aumento en los niveles de partículas de HDL de mayor tamaño<sup>31</sup>, las cuales han demostrado epidemiológicamente una asociación con menor riesgo cardiovascular<sup>32</sup>. Adicionalmente, el grupo que recibió la dieta mediterránea suplementada con frutos secos mostró un aumento en el número total de partículas de HDL circulantes<sup>31</sup>, un parámetro que también se ha relacionado con protección cardiovascular (revisado en 32). El efecto protector de un mayor número de partículas de HDL así como de aquellas HDL de mayor tamaño se atribuye a que determinan una mayor capacidad del plasma para prevenir el depósito y/o remover el exceso de colesterol acumulado en los tejidos periféricos, incluyendo los macrófagos de la capa íntima de la pared arterial donde se desarrolla el proceso aterogénico.

Adicionalmente, no puede descartarse que ambas intervenciones nutricionales basadas en la dieta mediterránea pudieran haber determinado efectos favorables en la composición y en la funcionalidad de las partículas de HDL (Tabla 1). De hecho, un trabajo reciente del mismo estudio PREDIMED<sup>33</sup> ha aportado evidencia que apoya esta

posibilidad. En primer lugar, este nuevo reporte corroboró que ambos grupos con dieta mediterránea aumentaron el porcentaje de partículas de HDL de mayor tamaño en comparación con el grupo intervenido con la dieta baja en grasas<sup>33</sup>. La adherencia a dieta mediterránea también mejoró la composición de las partículas de HDL. Ambas ramas de dieta mediterránea disminuyeron el contenido de triglicéridos, mientras que la dieta suplementada con aceite de oliva aumentó el nivel de fosfolípidos presentes en la superficie de las HDL y atenuó su daño oxidativo. La dieta mediterránea con aceite de oliva disminuyó los niveles de malondialdehído y aumentó la resistencia de las HDL a oxidación *in vitro*<sup>33</sup>. Adicionalmente, ambas dietas mediterráneas incrementaron la capacidad de las partículas de HDL para estimular el eflujo de colesterol desde macrófagos humanos en cultivo, mientras que la dieta suplementada con aceite de oliva, además, aumentó la capacidad esterificadora de colesterol libre, la capacidad antioxidante, los niveles de la enzima antioxidante paraoxonasa-1, la producción de óxido nítrico endotelial y la actividad antiinflamatoria de las HDL<sup>33</sup>. Estos novedosos e importantes datos del estudio PREDIMED motivaron un comentario editorial ad hoc en la revista *Circulation*<sup>34</sup>.

El mayor efecto observado sobre los niveles y la calidad de las partículas de HDL por el consumo de una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva extra virgen se explica probablemente por el contenido de polifenoles de este ingrediente alimentario. Efectivamente, el consumo específico de aceite de oliva extra virgen con alto contenido de polifenoles incrementa los niveles de colesterol HDL y modifica la composición lipídica y proteica así como las actividades funcionales de las partículas de HDL, en comparación con aceite de oliva bajo en polifenoles<sup>35-38</sup>. Adicionalmente, la manipulación selectiva del nivel de compuestos fenólicos presentes en aceite de oliva ha demostrado su acumulación en las HDL circulantes, aumentando el tamaño, reduciendo el contenido de triglicéridos y mejorando el daño oxidativo de estas partículas de HDL<sup>39, 40</sup>.

### Conclusión:

En humanos, el consumo de una dieta mediterránea, especialmente cuando se suplementa con aceite de oliva extra virgen, mejora diferentes parámetros cuantitativos (niveles de colesterol y número de partículas, en particular de mayor tamaño) y cualitativo-funcionales (capacidad de eflujo celular y esterificadora de colesterol libre y funciones antioxidante, de relajación endotelial y



antiinflamatoria) de HDL. Estos efectos probablemente contribuyen a la acción protectora cardiovascular y frente a otras enfermedades crónicas demostrada para la dieta mediterránea en países del hemisferio norte.

Por otro lado, el conjunto de la evidencia beneficiosa acumulada para este tipo de alimentación saludable junto con la existencia de un ecosistema y producción alimentaria de tipo mediterráneo en la región central de Chile (20, 21, 41, 42), debiera llevar a promover este patrón de alimentación en nuestra práctica clínica así como en políti-

cas nacionales de salud pública para el manejo preventivo y terapéutico de la creciente prevalencia de factores de riesgo y enfermedades crónicas en la población chilena.

### **Agradecimientos:**

Queremos reconocer el liderazgo del Dr. Federico Leighton (Q.E.P.D.) en la promoción y el estudio de la aplicación de la dieta mediterránea en Chile, así como el apoyo de Fundación Alimenta y Fundación Banmédica, y el financiamiento del proyecto FONDECYT N°1150399.

## **Referencias**

1. LEWIS GF, RADER DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res*. 2005; 96: 1221-32.
2. SCANU AM, EDELSTEIN C. HDL: bridging past and present with a look at the future. *FASEB J*. 2008; 22: 4044-54
3. KOMODA T (editor). *The HDL Handbook. Biological Functions and Clinical Implications*. 2nd Edition. New York: Academic Press; 2013
4. SORAN H, HAMA S, YADAV R, DURRINGTON PN. HDL functionality. *Curr Opin Lipidol*. 2012; 23: 353-66.
5. RYE KA, BARTER PJ. Cardioprotective functions of HDLs. *J Lipid Res*. 2014; 55: 168-79
6. KHERA AV, RADER DJ. Future therapeutic directions in reverse cholesterol transport. *Curr Atheroscler Rep*. 2010; 12: 73-81
7. HELLERSTEIN M, TURNER S. Reverse cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol*. 2014; 25: 40-7
8. CONTRERAS-DUARTE S, VARAS P, AWAD F, BUSSO D, RIGOTTI A. Protective role of high density lipoproteins in sepsis: basic issues and clinical implications. *Rev Chilena Infectol*. 2014; 31: 34-43
9. MORGANTINI C, NATALIA, BOLDRINI B, IMAIZUMI S, NAVAB M, FOGELMAN AM, et al. Anti-inflammatory and antioxidant properties of HDLs are impaired in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2011;60:2617-23.
10. AWAD F, CONTRERAS-DUARTE S, MOLINA P, QUIÑONES V, SERRANO V, ABBOTT E, et al. Antioxidant dysfunctionality of high-density lipoproteins (HDL) in decompensated diabetic patients. *Nutr Hosp*. 2015;32:1131-8
11. FIGUEROA C, DROPELMANN K, QUIÑONES V, AMIGO L, MENDOZA C, SERRANO V, et al. Nicotinic acid increases cellular transport of high density lipoprotein cholesterol in patients with hypoalphalipoproteinemia. *Rev Med Chil*. 2015;143:1097-104
12. YADAV R, LIU Y, KWOK S, HAMA S, FRANCE M, EA-TOUGH R, et al. Effect of Extended-Release Niacin on High-Density Lipoprotein (HDL) Functionality, Lipoprotein Metabolism, and Mediators of Vascular Inflammation in Statin-Treated Patients. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001508



13. YVAN-CHARVET L, MATSURA F, WANG N, BAMBERGER MJ, NGUYEN T, RINNINGER F, et al. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein by Torcetrapib modestly increases macrophage cholesterol efflux to HDL. *Arterioscler Tromb Vasc Biol.* 2007; 27: 1132-38
14. YVAN-CHARVET L, KLING J, PAGLER T, LI H, HUBBARD B, FISHER T, et al. Cholesterol efflux potential and antiinflammatory properties of high-density lipoprotein after treatment with niacin or anacetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 1430-8
15. CARSON JA. Nutrition therapy for dyslipidemia. *Curr Diab Rep.* 2003;3:397-403
16. MOORADIAN AD, HAAS MJ, WONG NC. The effect of select nutrients on serum high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels. *Endocr Rev.* 2006; 27: 2-16
17. SIRI-TARINO PW. Effects of diet on high-density lipoprotein cholesterol. *Curr Atheroscler Rep.* 2011; 13: 453-60
18. ANDERSEN CJ, FERNANDEZ ML. Dietary approaches to improving atheroprotective HDL functions. *Food Funct.* 2013; 4: 1304-13.
19. MILLAR CL, DUCLOS Q, BLESSO CN. Effects of dietary flavonoids on reverse cholesterol transport, HDL metabolism, and HDL function. *Adv Nutr.* 2017; 8: 226-239.
20. URQUIAGA I, ECHEVERRÍA G, DUSSAILLANT C, RIGOTTI A. Origin, components and mechanisms of action of the Mediterranean diet. *Rev Med Chil.* 2017;145: 85-95.
21. DUSSAILLANT C, ECHEVERRÍA G, URQUIAGA I, VELASCO N, RIGOTTI A. Current evidence on health benefits of the mediterranean diet]. *Rev Med Chil.* 2016; 144: 1044-1052.
22. ESTRUCH R, ROS E, SALAS-SALVADÓ J, COVAS MI, CORELLA D, ARÓS F, et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1279-90.
23. DE LORGERIL M, SALEN P, MARTIN JL, MONJAUD I, DELAYE J, MAMELLE N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999; 99: 779-85.
24. ROS E, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ MA, ESTRUCH R, SALAS-SALVADÓ J, FITÓ M, MARTÍNEZ JA, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr.* 2014; 5: 330S-6S.
25. CHIVA-BLANCH G, BADIMON L, ESTRUCH R. Latest evidence of the effects of the Mediterranean diet in prevention of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2014; 16: 446-50.
26. MARTÍNEZ-GONZÁLEZ MA, SALAS-SALVADÓ J, ESTRUCH R, CORELLA D, FITÓ M, ROS E; PREDIMED INVESTIGATORS. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015; 58: 50-60.
27. SALAS-SALVADÓ J, GUASCH-FERRÉ M, LEE CH, ESTRUCH R, CLISH CB, ROS E. Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *J Nutr.* 2016;pii: jn218487.
28. GODO S, ZAPPALÀ G, BERNARDINI S, GIAMBINI I, BES-RASTROLLO M, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ M. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with metabolic syndrome occurrence: a meta-analysis of observational studies. *Int J Food Sci Nutr.* 2017; 68: 138-148.
29. RICHARD C, COUTURE P, DESROCHES S, LICHTENSTEIN AH, LAMARCHE B. Effect of an isoenergetic traditional Mediterranean diet on apolipoprotein A-I kinetic in men with metabolic syndrome. *Nutr J.* 2013; 12: 76.
30. ESTRUCH R, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ MA, CORELLA D, SALAS-SALVADÓ J, RUIZ-GUTIÉRREZ V, COVAS MI, et al. PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006; 145: 1-11.
31. DAMASCENO NR, SALA-VILA A, COFÁN M, PÉREZ-HERAS AM, FITÓ M, RUIZ-GUTIÉRREZ V, et al. Mediterranean diet supplemented with nuts reduces waist circumference and shifts lipoprotein subfractions to a less atherogenic pattern in subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2013; 230: 347-53.
32. ROSENSON RS, BREWER HB JR, CHAPMAN MJ, FAZIO S, HUSSAIN MM, KONTUSH A, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem.* 2011; 57: 392-410.
33. HERNÁNDEZ Á, CASTAÑER O, ELOSUA R, PINTÓ X, ESTRUCH R, SALAS-SALVADÓ J, et al. Mediterranean diet improves high-density lipoprotein function in high cardiovascular risk Individuals: A randomized controlled trial. *Circulation.* 2017; 135: 633-643.
34. RADER DJ. Mediterranean approach to improving high density lipoprotein function. *Circulation.* 2017; 135: 644-647.





35. COVAS MI, NYSSÖNEN K, POULSEN HE, KAIKKONEN J, ZUNFT HJ, KIESEWETTER H, et al; EUROLIVE Study Group. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006; 145: 333-41.
36. LOU-BONAFONTE JM, FITÓ M, COVAS MI, FARRÀS M, OSADA J. HDL-related mechanisms of olive oil protection in cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012; 10: 392-409.
37. PEDRET A, CATALÁN Ú, FERNÁNDEZ-CASTILLEJO S, FARRÀS M, VALLS RM, RUBIÓ L, et al. Impact of virgin olive oil and phenol-enriched virgin olive oils on the HDL proteome in hypercholesterolemic subjects: A double blind, randomized, controlled, cross-over clinical trial (VOHF Study). *PLoS One.* 2015; 10: e0129160.
38. HERNÁEZ A, FARRÀS M, FITÓ M. Olive oil phenolic compounds and high-density lipoprotein function. *Curr Opin Lipidol.* 2016; 27: 47-53.
39. HERNÁEZ Á, FERNÁNDEZ-CASTILLEJO S, FARRÀS M, CATALÁN Ú, SUBIRANA I, MONTES R, et al. Olive oil polyphenols enhance high-density lipoprotein function in humans: a randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34: 2115-9.
40. FERNÁNDEZ-CASTILLEJO S, VALLS RM, CASTAÑER O, RUBIÓ L, CATALÁN Ú, PEDRET A, 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: 1544-54.
41. ECHEVERRÍA G, DUSSAILLANT D, MCGEE E, URQUIAGA I, VELSACO N, RIGOTTI A. Applying the Mediterranean diet for chronic disease prevention and treatment beyond the Mediterranean Basin. In: *The Mediterranean Region.* Fuert-Bjelis B, ed. InTechOpen. Rijeka, Croatia. En prensa
42. ECHEVERRÍA G, DUSSAILLANT D, MCGEE E, MENA C, NISTSCHKE MP, URQUIAGA I, et al. The Mediterranean Diet in the Southern Hemisphere: the Chilean Experience. *Eur J Clin Nutr.* En prensa.