



Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

ISSN: 1889-836X

ISSN: 2173-2345

Sociedad Española de Investigaciones Óseas y
Metabolismo Mineral

Rubert, M; Torrubia, B.; Díaz-Curie, M; de la Piedra, C

Aceite de oliva y salud ósea

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, vol. 12, núm. 3, 2020, pp. 107-110

Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral

DOI: <https://doi.org/10.4321/S1889-836X2020000300007>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=360965575007>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Aceite de oliva y salud ósea

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2020000300007>

Rubert M¹, Torrubia B², Díaz-Curiel M³, de la Piedra C²

¹ Equipo de Soporte Hospitalario. Cuidados Paliativos. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles. Madrid (España)

² Bioquímica Investigación. Instituto de Investigaciones Médicas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España)

³ Departamento de Medicina Interna. Instituto de Investigaciones Médicas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España)

Resumen

Objetivo: Existen en la literatura una serie de trabajos que demuestran que la incidencia de osteoporosis y fracturas asociadas es menor en países en los que la dieta mediterránea es predominante. El aceite de oliva es la principal característica común de toda la dieta mediterránea suponiendo un tercio de la ingesta de grasas vegetales. Se ha realizado una amplia revisión de trabajos que demuestran que la ingesta de aceite de oliva, tanto en animales de experimentación, en especial ratas ovariectomizadas, como en humanos, produce acciones positivas sobre el hueso. Se han revisado los efectos de diferentes componentes del aceite de oliva virgen como la oleuropeína, un compuesto fenólico, y otros alcoholes fenólicos como el tirosol y el hidrotirosol. La oleuropeína no sólo ejerce acciones sobre el hueso de ratas ovariectomizadas, sino que produce acciones sobre la formación de osteoblastos y descende la formación de células "osteoclasto-like". Los compuestos fenólicos del aceite de oliva han demostrado ejercer acciones anti-oxidantes *in vitro* e *in vivo*. El tirosol y el hidrotirosol ejercen acciones sobre la pérdida de hueso en ratas ovariectomizadas e inhiben la formación de osteoclastos de modo dosis-dependiente. Un trabajo realizado por nuestro grupo ha demostrado que el aceite de oliva virgen ejerce también acciones sobre los parámetros biomecánicos del hueso como el módulo de Young y la dimensión fractal en ratas ovariectomizadas. Los resultados de esta revisión muestran que el aceite de oliva ejerce una acción positiva sobre la salud ósea. Sus componentes poseen propiedades anti-oxidantes y anti-inflamatorias, siendo candidatos potenciales para la prevención de la osteoporosis.

Palabras clave: osteoporosis, aceite de oliva virgen, oleuropeína, tirosol, hidrotirosol.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es la enfermedad ósea que más afecta al ser humano y predispone a una persona a presentar fracturas. Constituye un serio problema de salud pública debido al impacto que tiene sobre la calidad de vida de los pacientes y por la carga económica que representa: se ha calculado que la osteoporosis afecta a más de 200 millones de personas¹. Por ello, resulta de extraordinaria importancia tomar todas las medidas posibles para mitigar su desarrollo.

El modelado y el remodelado óseo vienen determinados, entre otros factores, por el estatus nutricional². La nutrición tiene efectos relevantes sobre el pico de masa ósea, la pérdida ósea con la edad y la fuerza muscular³. Por supuesto, los principales nutrientes para el hueso son el calcio y la vitamina D⁴, ya que el calcio es el componente mayoritario del hueso y su aporte está regulado por la vitamina D, optimizando, por tanto, el pico de masa ósea. Sin embargo, la Unión Europea ha indicado la relevancia de otros nutrientes sobre el desarrollo óseo y la conveniencia de realizar investigaciones de estos sobre el desarrollo del hueso⁵. La principal ventaja de la nutrición a la hora de evaluar su importancia para la salud ósea es que puede ser modificable.

La dieta mediterránea se caracteriza por una alta ingesta de frutas, vegetales y aceite de oliva. La incidencia de osteoporosis y fracturas asociadas parece ser menos en países en los que la dieta mediterránea es predominante⁶.

En este trabajo nos vamos a centrar en el aceite de oliva, que es la principal característica común de toda la dieta mediterránea, suponiendo un tercio de la ingesta de grasas vegetales⁷.

El aceite de oliva contiene ácido oleico (C18:1) (55 – 83%), ácido palmítico (C16:0) (7,5 – 20%), ácido linoleico (C18:2) (3,5 – 21%), y más de otros 200 compuestos químicos⁸. Además de los triglicéridos, nos interesa destacar aquí los compuestos fenólicos. La oleuropeína es el principal compuesto fenólico en las hojas del olivo, aceitunas y aceite de oliva, con una cantidad en el mismo entre 1 ppb y 11 ppm. Un grupo de compuestos bioactivos muy importantes del aceite de oliva son los alcoholes fenólicos como el tirosol y el hidrotirosol⁹. También son abundantes los flavonoides, uno de los cuales es la luteína¹⁰. En general, en este trabajo nos vamos a centrar en el aceite de oliva virgen, porque el aceite de oliva refinado no contiene polifenoles, que, como veremos más adelante, se ha demostrado ejercen importantes acciones positivas sobre el hueso.



EFFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE EL HUESO

Savanelli y cols.¹¹ realizaron un estudio en 418 personas sanas (105 hombres y 313 mujeres) entre 50±14 años de edad. Los resultados demostraron una correlación positiva entre salud ósea y adherencia a la dieta mediterránea (mayor consumo de aceite de oliva virgen, vegetales, fruta, legumbres, pescado), siendo asociada negativamente con el consumo de carne roja, sugiriendo que la mayor adherencia a la dieta mediterránea favorece la salud del hueso.

Silva y cols.¹² estudiaron 105 mujeres sanas postmenopáusicas entre 45 y 65 años de edad. Aquellas que presentaban una mayor adherencia a la dieta mediterránea presentaban mayores valores de densidad mineral ósea (DMO) lumbar ($1,076 \pm 0,146$ vs. $0,997 \pm 0,143$ g/cm², $p = 0,007$). Se demuestra así que la adherencia a la dieta mediterránea está positivamente asociada a mayores valores de DMO en una región no mediterránea, ya que este trabajo se realizó en Brasil. La adherencia a la dieta mediterránea se ha asociado con un descenso de la incidencia de fracturas en el *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study* que comprendía 188.795 sujetos seguidos durante 9 años¹³. Keiler y cols.⁶ describieron que la incidencia de osteoporosis y fracturas asociadas es menor en países en los que la dieta mediterránea es predominante. Kontogianni y cols.¹⁴ demostraron que la adherencia a la dieta mediterránea estaba relacionada positivamente con la masa ósea sugiriendo potenciales propiedades de preservación ósea de la misma.

Se ha demostrado también que la adherencia a la dieta mediterránea tiene efectos beneficiosos sobre la DMO en el calcáneo, medida por absorciometría dual de rayos X (DXA) en una muestra de mujeres sanas del sur de España¹⁵. De la misma manera se ha demostrado una menor incidencia de fracturas en Grecia, donde se consume una mayor proporción de aceite de oliva que en EE.UU. o en los países del norte de Europa¹⁶. Sin embargo, en una población anciana de Francia, una dieta de tipo mediterráneo no se asoció con un descenso en el riesgo de fractura¹⁷.

El problema de la interpretación de estos datos es que no podemos asegurar que sea con toda seguridad el aceite de oliva el que produce los efectos de la dieta mediterránea. Ésta contiene muchas frutas, verduras, pescado..., pero hay autores como Keiler y cols.⁶ que tienen casi la completa certeza de que estos efectos positivos se deben a los compuestos activos del aceite de oliva virgen y especialmente a los compuestos fenólicos. En los trabajos que vamos a presentar a continuación ya sí nos vamos a centrar en los efectos del propio aceite o de sus componentes.

Existe una amplia literatura que demuestra los efectos positivos del aceite de oliva sobre el hueso en animales de experimentación. Ostrowska y cols.¹⁸ administraron aceite de oliva virgen (19% peso/peso) a cerdos y observaron un incremento de 6,28 mg/cm² de DMO/día en dichos animales. Bullon y cols.¹⁹ demostraron que una dieta basada en aceite de oliva virgen prevenía la resorción alveolar debida a la edad en ratas mediante un mecanismo mitocondrial. En un interesante trabajo Saleh y cols.²⁰ administraron a ratas Wistar hembras de 12-14 meses aceite de oliva virgen (1 ml/kg de peso corporal) durante 12 semanas, 4 antes de la ovariectomía y 8 semanas después. Las ratas ovariectomizadas mostraron un descenso significativo en el calcio plasmático y un aumento en la fosfatasa alcalina, malondialdehído y niveles de nitratos

(estos dos últimos indicando una reducción del estrés oxidativo). Estos cambios fueron atenuados por el aceite de oliva. La tibia de las ratas ovariectomizadas mostró un descenso de la anchura cortical y del espesor trabecular y un incremento significativo en el número de osteoclastos. Estos parámetros mejoraron considerablemente en el grupo tratado con aceite de oliva.

Reza y cols.²¹ observaron que, sustituyendo los lípidos de la dieta por aceite de oliva durante 6 semanas, aumentaban la longitud femoral, el volumen y la DMO en ratones. Liu y cols.²² compararon la efectividad del tratamiento con aceite (1 ml/100 g de dieta) y con dietilestilbestrol (25 µg/kg de dieta), un estrógeno sintético, para mimetizar la terapia de reemplazamiento hormonal en los humanos. Ambos tratamientos produjeron un aumento de la DMO lumbar y del fémur en ratas ovariectomizadas. Esto podría ser debido a un descenso del estrés oxidativo en los grupos tratados, señalado por el malondialdehído y los niveles de nitrato.

En contraposición con estos resultados, Tagliaferri y cols.²³ encontraron que para paliar la pérdida ósea inducida por la ovariectomía en ratas no basta el aceite de oliva virgen, sino que es necesaria la adición de un suplemento de vitamina D.

En un trabajo realizado en humanos, Roncero Martín y cols.²⁴ administraron a 523 mujeres de una edad media de 50 años (entre 23 y 81) aceite de oliva virgen. Las mujeres se dividieron en dos grupos: las que ingerían más de 18,32 g/día de aceite y las que ingerían menos de esa cantidad. Observaron un aumento significativo de la DMO ($p < 0,001$) en el grupo con mayor ingesta de aceite de oliva.

Liu y cols.²² realizaron un trabajo en mujeres entre 30 y 50 años que habían sido histerectomizadas. Un grupo fue tratado con 50 ml de aceite de oliva diariamente y otro grupo control no recibió ningún suplemento. Después de 1 año, la DMO de la L2, L3 y L4 y del fémur izquierdo descendió significativamente en el grupo control y no en el tratado con aceite.

EFFECTOS DE LOS DIFERENTES COMPONENTES DEL ACEITE DE OLIVA SOBRE LA SALUD ÓSEA

Puel y cols.²⁵ evaluaron los efectos de la oleuropeína en un modelo de ratas ovariectomizadas con y sin inflamación. Este compuesto fenólico (0,15 g oleuropeína/kg/día) era capaz de ejercer efectos positivos sobre la pérdida de masa ósea en las ratas con inflamación, pero no en las que no tenían inflamación.

La oleuropeína aumenta la formación de osteoblastos a partir de las células madre de la médula ósea y descendiendo la generación de adipocitos y células grasas, sugiriendo que la ingesta de oleuropeína podría tener efectos preventivos contra la pérdida de hueso asociada a la osteoporosis y a la edad²⁶.

En términos de resorción ósea, la oleuropeína a 10 µM descendió la formación de células "osteoclasto-like" (positivas a la fosfatasa ácida tartrato resistente) en un cultivo de células de bazo. A una concentración de 50 µM y 100 µM, la oleuropeína suprimió completamente la formación de estas células *in vitro*²⁷.

García Martínez y cols.²⁸ investigaron los efectos de los extractos fenólicos del aceite de oliva virgen siciliano sobre el crecimiento de los osteoblastos utilizando para ello la línea de osteosarcoma MG-63. El tratamiento de las células osteoblásticas con los extractos fenólicos aumentó el número de células entre un 13,77 y un 30,98% con respecto a los controles.

Células de la misma línea MG-63 fueron cultivadas durante 24 h con 10^{-6} M de los compuestos fenólicos ácido fenílico, ácido cafeico, ácido cumárico, apigenina o luteolina. La expresión por las células MG-63 de los marcadores de crecimiento y diferenciación/maduración se modificó después del tratamiento con 10^{-6} M de los compuestos fenólicos antes mencionados, incrementándose la expresión génica del factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), el receptor TGF1, 2 y 3, la proteína morfogenética ósea 2 y 7, el factor de transcripción-run 2, la fosfatasa alcalina, osteocalcina, colágeno tipo I y osteoprotegerina. Se puede afirmar que los componentes fenólicos del aceite de oliva virgen tienen un efecto beneficioso sobre el hueso modulando la fisiología del osteoblasto, lo que apoya su efecto protector contra las patologías óseas²⁹.

Los compuestos fenólicos del aceite de oliva han demostrado poseer propiedades antioxidantes *in vivo* e *in vitro*^{30,31}. La toma de fenoles puede influenciar la DMO actuando como radicales libres, previniendo el daño inducido por la oxidación sobre las células óseas.

Una amplia revisión realizada desde el año 2001 al 2014 en las bases de datos del MEDLINE L'EMBASE y la *Cochrane Library*, usando como entradas "dieta mediterránea", "aceite de oliva virgen", "fenoles", "hueso", "osteoblastos" y "osteoporosis", sugiere que los fenoles del aceite de oliva pueden ser beneficiosos para prevenir la pérdida de masa ósea. Se ha demostrado que pueden inducir la capacidad proliferativa y la maduración celular de los osteoblastos incrementando la actividad fosfatasa alcalina y depositando iones de calcio en la matriz extracelular²⁸.

Antes mencionamos los alcoholes fenólicos, el tirosol y el hidroxitirosol, como componentes del aceite de oliva. Se ha comprobado que el hidroxitirosol elimina la pérdida de hueso trabecular en fémures de ratas ovariectomizadas²⁷. Por otra parte, el hidroxitirosol a concentraciones de entre 50 μ M y 100 μ M inhibe la formación de osteoclastos multinucleados de modo dosis-dependiente. En un cultivo de células de bazo el hidroxitirosol (50 y 100 μ M) y el tirosol (100 μ M) redujeron la formación de fosfatasa ácida-tartrato-resistente celular²⁷.

Aunque, como hemos mencionado, existen diversos trabajos en la literatura en los que se demuestra que el tratamiento con aceite de oliva aumenta la DMO, no se

ha podido demostrar que se haya producido un aumento en los parámetros biomecánicos^{32,33}. Sin embargo, en un trabajo realizado recientemente por nuestro grupo³⁴ hemos tratado a un grupo de ratas Wistar de 6 meses de edad ovariectomizadas con aceite de oliva por sonda oral durante 3 meses (100 μ l/día ó 200 μ l/día). Nuestros resultados muestran que el tratamiento con 100 μ l de aceite de oliva recuperó el valor del módulo de Young en el eje x, que había descendido con la ovariectomía y el tratamiento con 200 μ l de aceite produjo una mejora en el eje z del módulo de Young con respecto a las ratas ovariectomizadas, es decir, que el aceite de oliva influyó sobre los parámetros biomecánicos. En este mismo trabajo encontramos que los grupos tratados con 200 μ l de aceite de oliva presentaron un valor de la dimensión fractal D2D y D3D mayor que el de las ratas ovariectomizadas. La dimensión fractal expresa el grado de complejidad del contorno de una estructura en el llenado de una superficie o volumen. Estos resultados indican que la composición del hueso de las ratas tratadas con 200 μ l de aceite de oliva virgen es más compleja y más irregular y, por esta razón, más similar al hueso normal. A pesar de estas mejoras en la salud ósea en nuestro trabajo no encontramos diferencias en la DMO de las ratas tratadas ni en los parámetros micromorfométricos, pero no se pueden desestimar los resultados obtenidos en el módulo de Young y en la dimensión fractal que indican una mejora en la calidad ósea de las ratas ovariectomizadas tratadas. Es importante destacar que en nuestro trabajo damos a las ratas 100 μ l ó 200 μ l de aceite de oliva virgen/día. Teniendo en cuenta que las ratas pesaban 320 g al principio del estudio, ello equivaldría a dar 18,7 ó 37 ml de aceite de oliva/día a una persona de 60 kg, una dosis que podría ser consumida normalmente. Muchos de los trabajos experimentales publicados suministran a las ratas una cantidad de aceite muy elevada en relación de lo que podría ser la dieta normal de una persona.

Los resultados de esta revisión muestran, sin lugar a duda, que el aceite de oliva virgen ejerce una acción positiva sobre la salud ósea. Posiblemente ello se deba a la acción de sus componentes fenólicos que incluyen oleuropeína, tirosol e hidroxitirosol. Se ha demostrado que estos agentes tienen propiedades anti-oxidantes y anti-inflamatorias, y que, por ello, pueden ser candidatos potenciales para la prevención de la osteoporosis.



Conflicto de intereses: Lo autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cooper C, Harvey N, Dennison E. Worldwide epidemiology of osteoporotic fractures. En: Reginster J-Y & Rizzoli, R. (Eds). *Innovations in skeletal medicine*. Elsevier Masson S. A. S., Cedex, France. 2008; pp 95-112.
- Bonjour JP. Protein intake and bone health. *Int J Vitamin Nutr Res*. 2011; 81:134-142.
- García-Martínez O, Rivas A, Ramos-Torrecilla J, De Luna-Bertos E, Ruiz C. The effect of olive oil on osteoporosis prevention. *Int J Food Sci Nutr*. 2014; 65:834-40.
- Pedraza-Zamorano JD, Calderón-García JF, Roncero-Martín R, Mañás-Núñez P, Morán JM, Lavado-García JM. The protective effect of calcium on bone mass in postmenopausal women with high selenium intake. *J Nutr Health Aging*. 2012;16:743-748.
- Díaz Curiel M, Gil A, Mataix J. Nutrición y salud ósea. Madrid, España: Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral. Instituto Omega 3 y Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. 2004
- Keiler AM, Zierau O, Bernhardt R, Scharnweber D, Lemonakis N, Termetzi A, et al. Impact of a functionalized olive oil extract on the uterus and the bone in a model of postmenopausal osteoporosis. *Eur J Nutr*. 2014;53: 1073-1081.
- Pelucci C, Bosetti C, Negri E, Lipworth L, La Vecchia C. Olive oil and cancer risk: an update of epidemiological findings. *Curr Pharm Design*. 2010;17:805-812.
- Boskou D, Blekas G, Tsimidou M. Olive oil composition. En: Boskou D ed. *Olive oil, chemistry and technology* second edition. AOCS Press Champaign, 2006, Illinois 41-72.
- Kanakakis P, Termetzi A, Michel T, Gikas E, Halabaki M, Skaltsounis AL. From olive drupes to olive oil. An HPLC-orbitrap-based qualitative and quantitative exploration of olive key metabolites. *Planta Med*. 2013;79:1576-1587.
- Kim TH, Jung JW, Ha BG, Hong JM, Park EK, Kim HJ et al. The effects of luteolin on osteoclast differentiation function in vitro and ovariectomy-induced bone loss. *J Nutr Biochem*. 2011;22:8-15.
- Savaneli MC, Barrea L, Macchia PE, Savastano S, Falco A, Renzullo A, et al. Preliminary results demonstrating the impact of Mediterranean diet on bone health. *J Transl Med*. 2017;15: 81.
- Silva TDR, Martins CC, Ferreira LL, Spritzer PM. Mediterranean diet is associated with bone mineral density and muscle mass in postmenopausal women. *Climateric*. 2019;22:162-168.
- Benetou V, Orfanos P, Pettersson-Kymmer U, Bergstrom U, Svensson O, Johanson I, et al. Mediterranean diet and incidence of hip fractures in an European cohort. *Osteoporosis Int*. 2013;24:1587-1598.
- Kontogianni MD, Melistas L, Yannakoulia, Malagaris I, Panagiotakos DB, Yiannakouris N. Association between dietary patterns and indices of bone mass in a sample of Mediterranean women. *Nutrition*. 2009;25:165-171.
- Rivas A, Romero A, Mariscal-Arcas M, Monteagudo C, Feriche B, Lorenzo ML, et al. Mediterranean diet and bone mineral density in two age groups of women. *Int J Food Sci Nutr*. 2013;64: 155-161.
- Trichopoulou A, Georgiou E, Bassiakos Y, Lipworth L, Lagiou P, Proukakis C, et al. Energy intake and monounsaturated fat in relation to bone mineral density among women and men in Greece. *Prev Med*. 1997;26:395-400.
- Feart C, Lorrain S, Ginder CV, Samieri C, Letenneur L, Paineau D, et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of fractures in French older persons. *Osteoporosis Int*. 2013;3031-3041.
- Ostrowska E, Gabler NK, Ridley D, Suster D, Eagling DR, Dunshea FR. Extravirgin and refined olive oil decrease plasma triglyceride, moderately affect lipoprotein oxidation susceptibility and increase bone density in growing pigs. *J Sci Food Agric*. 2006;86:1955-1963.
- Bullon P, Battino M, Varela-López A, Pérez-López P, Granados-Principal S, Ramirez-Tortosa MC, et al. Diets based in virgin olive oil or fish oil but not on sunflower oil prevent age-related alveolar bone resorption by mitochondrial-related mechanism. 2013; *Plos One* 8: e74234.
- Saleh NK, Saleh HA. Olive oil effectively mitigates ovariectomy-induced osteoporosis in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2011;11:10.
- Rezq AA, Labib FA, Attia AEM. Effect of some dietary oils and fats on serum lipid profile, calcium absorption and bone mineralization in mice. *Pakistan J Nutr*. 2010;9:643-650.
- Liu H, Huang H, Li B, Wu D, Wang F, Zheng XH, et al. Olive oil in the prevention and treatment of osteoporosis after artificial menopause. *Clin Interv Aging*. 2014;9:2087-2095.
- Tagliaferri C, Davicco MJ, Lebecque P, George S, Amiot MJ, Mercier S, et al. Olive oil and vitamin D synergistically prevent bone loss in mice. *PLOS ONE* 2014;9: e115817.
- Roncero-Martín R, Aliaga Vera I, Moreno-Corral LJ, Morán JM, Lavado-García JM, Pedraza-Zamorano JD, et al. Olive oil consumption and bone microarchitecture in Spanish Women. *Nutrients*. 2018;10:968.
- Puel C, Quintin A, Agalias A, Mathey J, Obled C, Mazur A, et al. Olive oil and its main phenolic micronutrient (oleuropein) prevent inflammation-induced bone loss in the ovariectomized rat. *Br J Nutr*. 2004;92:119-127.
- Santiago-Mora R, Casado-Díaz A, De Castro MD, Quesada-Gómez JM. Oleuropein enhances osteoblastogenesis and inhibits adipogenesis: the effect on differentiation in stem cells derived from bone marrow. *Osteoporosis Int*. 2011;22:675-684.
- Hagiwara K, Goto T, Araki M, Miyazaki H, Hagiwara H. Olive polyphenol hydroxytyrosol prevents bone loss. *Eur J Pharmacol*. 2011;662:78-84.
- García-Martínez O, Rivas A, Ramos-Torrecilla J, De Luna-Bertos E, Ruiz C. The effect of olive oil on osteoporosis prevention. *Int J Food Sci Nutr*. 2014; 65:834-40.
- Melguizo-Rodríguez L, Manzano Moreno FJ, De Luna-Bertos E, Rivas A, Ramos-Torrecillas J, Ruiz C, et al. Effect of olive phenolic compounds on osteoblast differentiation. *Eur J Clin Invest*. 2018;48.
- Cicerale S, Lucas LJ, Keast RS. Antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory phenolic activities in extra virgin olive oil. 2012; *Curr Opin Biotechnol*. 2012;23:129-135.
- Oliveras-López MJ, Molina JJ, Mir MV, Rey EF, Martín F, De la Serrana HL. Extra virgin olive oil consumption and anti-oxidant status in healthy institutionalized elderly humans. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013;57:234-242.
- Puel C, Mardon J, Kati-Coulibaly S, Davicco MJ, Lebecque P, Obled C, et al. Black lucques olives prevented bone loss caused by ovariectomy and talc granulomatosis in rats. *Brit J Nutr*. 2007;97:1012-1020.
- Puel C, Mardon J, Agalias A, Davicco MJ, Lebecque P, Mazur A, et al. Major phenolic compounds in olive oil modulate bone loss in an ovariectomy/inflammation experiment model. *J Agric Food Chem*. 2008;56:9417-9422.
- Díaz Curiel M, Torrubia B, Martín-Fernández M, Rubert M, De la Piedra C. Effects of virgin olive oil on bone health in ovariectomized rats. *Nutrients*. 2020;12:1270.