

## Editorial

# Frutos secos y función endotelial

EMILIO ROS

*Unidad de Lípidos. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Hospital Clínic. Barcelona.*  
*Ciber CB06/03 Fisiopatología Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III.*

Los frutos secos son alimentos naturales ricos en ácidos grasos insaturados. La mayoría de frutos secos contienen cantidades importantes de ácidos grasos monoinsaturados (AGM), mientras que las nueces son particularmente ricas en ácidos grasos poliinsaturados (AGP) de la serie n-6 (ácido linolénico) y n-3 (ácido alfa-linolénico)<sup>1</sup>. Las grasas saludables en los frutos secos contribuyen a los efectos beneficiosos de su consumo frecuente observados en estudios epidemiológicos (prevención de la enfermedad cardíaca coronaria, diabetes mellitus y muerte súbita)<sup>2</sup> y en estudios de intervención a corto plazo (reducción de la colesterolemia)<sup>3</sup>. Sin embargo, los frutos secos son alimentos complejos que también contienen otros compuestos bioactivos con propiedades potencialmente saludables: macronutrientes, como proteínas vegetales y fibra; micronutrientes, como potasio, calcio, magnesio y tocoferoles (vitamina E), y fitoquímicos, como fitoesteroles y compuestos fenólicos<sup>4</sup>. Por la peculiar composición de sus componentes lipídicos y no lipídicos, los frutos secos podrían tener un efecto beneficioso sobre la reactividad vascular y los fenómenos íntimamente asociados de estrés oxidativo e inflamación. Si bien en los estudios clínicos con frutos secos estos marcadores de daño vascular se han investigado mucho menos que los efectos en el perfil lipídico, existen evidencias crecientes de que la ingesta habitual de estos alimentos influye favorablemente en el riesgo cardiovascular más allá de la reducción de colesterol.

Los frutos secos son fuentes importantes de antioxidantes del tipo de los tocoferoles y compuestos fenólicos con un claro efecto de protección de la oxidación de las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), comprobado en experimentos in vitro y en modelos animales<sup>5</sup>. Además, ya que una frac-

ción importante de la grasa de los frutos secos está compuesta por AGM, que no son un sustrato de reacciones oxidativas<sup>6</sup>, el enriquecimiento de las lipoproteínas en estos ácidos grasos tras la ingesta de frutos secos también podría reducir su susceptibilidad a la oxidación. Por el contrario, debido a que las nueces contienen AGP, que son un buen sustrato para la oxidación<sup>6</sup>, su consumo podría asociarse a una mayor oxidabilidad lipoproteica.

En varios estudios clínicos se han investigado marcadores de oxidación tras el consumo de frutos secos ricos en AGM, como las almendras<sup>7-9</sup>, las avellanas<sup>10</sup> y los pistachos<sup>11</sup>. En el caso de las almendras, los resultados han sido poco consistentes, y se ha descrito un efecto antioxidante en 2 estudios<sup>7,8</sup>, pero no en un tercero<sup>10</sup>, mientras que los estudios con avellanas<sup>10</sup> y pistachos<sup>11</sup> sugieren que su consumo tiene un efecto antioxidante.

Con respecto a los frutos secos ricos en AGP, la resistencia de las LDL a un estrés oxidativo in vitro fue una variable secundaria en 3 estudios cruzados que compararon los efectos lipídicos de dietas de nueces con otras dietas saludables, y en ninguno se observaron diferencias entre las dietas<sup>12-14</sup>. Probablemente, los tocoferoles y otros antioxidantes presentes en las nueces contrarrestaron los efectos adversos de aumentar el contenido de AGP de las LDL. En un ensayo reciente con mayor poder estadístico, el estudio PREDIMED<sup>15</sup>, una dieta mediterránea enriquecida con 30 g de frutos secos (nueces, almendras y avellanas) administrada durante 3 meses a individuos de alto riesgo cardiovascular se asoció a una reducción de las concentraciones séricas de LDL oxidada en comparación con una dieta control. En otro estudio reciente, no se observaron cambios de la oxidación posprandial tras consumir una comida rica en ácidos grasos saturados (AGS) suplementada con nueces<sup>16</sup>.

Es importante señalar que en todos los frutos secos la mayor cantidad de antioxidantes se localiza en la cutícula externa<sup>5</sup>, por lo que es conveniente ingerirlos crudos y con la piel. En conclusión, las evidencias actuales sugieren que, independientemente de la clase de fruto seco, su consumo tiene un efecto neutro o mode-

Correspondencia: Dr. E. Ros.  
 Unidad de Lípidos. Hospital Clínic.  
 Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
 Correo electrónico: eros@clinic.ub.es

Manuscrito recibido el 5-6-2007 y aceptado para su publicación el 10-7-2007.

radamente beneficioso en el estado oxidativo del organismo.

También se han evaluado los frutos secos en relación con el estado inflamatorio. En 2 estudios controlados realizados en sujetos hipercolesterolémicos con dietas enriquecidas con almendras<sup>8</sup> y nueces<sup>14</sup>, las concentraciones circulantes de proteína C reactiva ultrasensible (PCR), un marcador aceptado de inflamación sistémica de bajo grado, permanecieron inmodificadas. En el estudio PREDIMED<sup>17</sup>, con mayor poder estadístico, tampoco se observaron cambios de la PCR en el grupo de dieta mediterránea suplementada con frutos secos. Por otro lado, sí hubo una reducción de las concentraciones séricas de interleucina-6, una potente citocina proinflamatoria<sup>17</sup>. Las nueces son los únicos frutos secos que contienen cantidades relevantes de ácido alfa-linolénico, el AGP n-3 vegetal. Por analogía con los AGP n-3 marinos, podría esperarse que este ácido graso tuviera propiedades antiinflamatorias, pero este aspecto se ha evaluado en pocos estudios y con resultados no concluyentes<sup>18</sup>. Sin embargo, en la mayoría de estudios de intervención en los que se han evaluado los efectos del ácido alfa-linolénico sobre marcadores de inflamación se ha utilizado aceite de lino, particularmente rico en este ácido graso, pero que carece de los muchos otros compuestos bioactivos presentes en las nueces. En conclusión, no hay suficientes evidencias para afirmar que el consumo de frutos secos en general o de nueces en particular tenga un efecto antiinflamatorio.

Los estados oxidativos e inflamatorios están íntimamente asociados con la alteración de la función del endotelio vascular, un excelente barómetro de la salud cardiovascular. La disfunción endotelial, la lesión inicial que los factores de riesgo causan sobre la pared vascular, está presente tanto en fases tempranas de la aterogénesis como cuando ya hay aterosclerosis establecida, situación en la cual se relaciona con defectos de perfusión y episodios isquémicos. Son características de la disfunción endotelial tanto la menor biodisponibilidad del óxido nítrico, el vasodilatador endógeno sintetizado a partir del aminoácido L-arginina, como el aumento de expresión de citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión celular<sup>19</sup>. Debe señalarse que la comida es un importante factor que afecta a la reactividad vascular. Se ha observado de modo consistente que las dietas ricas en AGS empeoran la función endotelial<sup>20</sup>. Además, una sola comida rica en AGS suele inducir una disfunción endotelial transitoria en relación con el aumento posprandial de lipoproteínas ricas en triglicéridos<sup>21</sup>. Tanto si son agudos como crónicos, estos efectos perjudiciales podrían contrarrestarse con la administración de AGP n-3 y otros nutrientes presentes en los frutos secos, como las vitaminas antioxidantes y L-arginina, el precursor del óxido nítrico<sup>4</sup>.

Las nueces son los únicos frutos secos de los que se han estudiado los efectos sobre la reactividad vascular, evaluada mediante la vasodilatación mediada por el flu-

jo de la arteria braquial tras oclusión isquémica del antebrazo. En un estudio reciente con diseño cruzado en pacientes hipercolesterolémicos, se compararon 2 dietas isocalóricas y con el mismo contenido en AGS, una dieta mediterránea y una dieta enriquecida con nueces, y se comprobó que la segunda se asociaba a una mejoría de la función endotelial<sup>14</sup>. En un estudio subsiguiente, se demostró que añadir nueces a una comida rica en AGS revertía la disfunción endotelial posprandial en comparación con la ingestión de la misma comida con aceite de oliva añadido<sup>16</sup>. Por analogía con la mejoría de la función endotelial observada tras la suplementación con AGP n-3 de origen marino<sup>20</sup>, este efecto beneficioso de las nueces se puede atribuir en parte a su alto contenido en ácido alfa-linolénico. Otros componentes de las nueces, como los antioxidantes y L-arginina, también pueden haber contribuido a este efecto.

Las variaciones de la función endotelial también pueden medirse por cambios en las concentraciones circulantes de moléculas de adhesión celular, que son necesarias para el reclutamiento de leucocitos a la pared arterial durante la aterogénesis. En estudios clínicos controlados recientes se ha observado que las dietas enriquecidas en ácido alfa-linolénico a partir de nueces<sup>14,16,17</sup> u otras fuentes<sup>22</sup> reducen la activación endotelial evaluada mediante la reducción de las cifras séricas de moléculas de adhesión celular. En un modelo animal de aterosclerosis acelerada, la suplementación de la dieta con nueces también redujo la expresión aórtica de endotelina-1, un potente activador endotelial, y este efecto se atribuyó a la fracción grasa de las nueces<sup>23</sup>. Estas observaciones concuerdan con las evidencias crecientes de que el ácido alfa-linolénico es un poderoso agente antiaterosclerótico<sup>24</sup>. Aunque por ahora no se han publicado estudios de reactividad vascular tras el consumo de frutos secos distintos de las nueces, es previsible que también muestren efectos beneficiosos, ya que todos los frutos secos contienen cantidades importantes de moléculas capaces de influir positivamente en la función endotelial, como los antioxidantes y L-arginina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ros E, Mataix J. Fatty acid composition of nuts. Implications for cardiovascular health. *Br J Nutr.* 2006;96 Supl 2:29-35.
2. Kelly JH Jr, Sabaté J. Nuts and coronary heart disease: an epidemiological perspective. *Br J Nutr.* 2006;96 Supl 2:61-7.
3. Griel AE, Kris-Etherton PM. Tree nuts and the lipid profile: a review of clinical studies. *Br J Nutr.* 2006;96 Supl 2:68-78.
4. Kris-Etherton PM, Yu-Poth S, Sabaté J, Ratcliffe HE, Zhao G, Etherton TD. Nuts and their bioactive constituents: effects on plasma lipids and other factors that affect disease risk. *Am J Clin Nutr.* 1999;70 Supl 3:504-11.
5. Blomhoff R, Carlsen MH, Andersen LF, Jacobs DR Jr. Health benefits of nuts: potential role of antioxidants. *Br J Nutr.* 2006;96 Supl 2:52-60.

6. Reaven PD, Witztum JL. Oxidized low density lipoproteins in atherogenesis: role of dietary modification. *Annu Rev Nutr.* 1996;16:51-71.
7. Berry EM, Eisenberg S, Friedlander Y, Harats D, Kaufmann NA, Norman Y, et al. Effects of diets rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins-the Jerusalem Nutrition Study. II. Monounsaturated fatty acids vs carbohydrates. *Am J Clin Nutr.* 2002;56:394-403.
8. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Parker TL, Connelly PW, Qian W, et al. Dose response of almonds on coronary heart disease risk factors: blood lipids, oxidized low-density lipoproteins, lipoprotein(a), homocysteine, and pulmonary nitric oxide: a randomized, controlled, crossover trial. *Circulation.* 2002;106:1327-32.
9. Hyson DA, Schneeman BO, Davis PA. Almonds and almond oil have similar effects on plasma lipids and LDL oxidation in healthy men and women. *J Nutr.* 2002;132:703-7.
10. Durak I, Köksal I, Kaçmaz M, Büyükoçak S, Çimen BMY, Öztürk HS. Hazelnut supplementation enhances plasma antioxidant potential and lowers plasma cholesterol levels. *Clin Chim Acta.* 1999;284:113-5.
11. Kocyigit A, Koylu AA, Keles H. Effects of pistachio nuts consumption on plasma lipid profile and oxidative status in healthy volunteers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16:202-9.
12. Zambón D, Sabaté J, Muñoz S, Campero B, Casals E, Merlos M, et al. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women: a randomized crossover trial. *Ann Intern Med.* 2000;132:538-46.
13. Iwamoto M, Imaizumi K, Sato M, Hirooka Y, Sakai K, Takeshita A, et al. Serum lipid profiles in Japanese women and men during consumption of walnuts. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:629-37.
14. Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, Serra M, Gilabert R, Casals E, et al. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects. *Circulation.* 2004;109:1609-14.
15. Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, De la Torre R, et al on behalf of the PREDIMED Study Investigators. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation. A randomized, controlled trial. *Arch Intern Med.* 2007;167:1195-203.
16. Cortés B, Núñez I, Cofán M, Gilabert R, Pérez-Heras A, Casals E, et al. Acute effects of high-fat meals enriched with walnuts or olive oil on postprandial endothelial function in healthy subjects and patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1666-71.
17. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al on behalf of the PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145:1-11.
18. Calder PC. n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr.* 2006;83 Suppl 150:5-19.
19. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168-75.
20. Sanderson P, Olthof M, Grimble RF, Calder PC, Griffin BA, de Roos NM, et al. Dietary lipids and vascular function: UK Food Standards Agency workshop report. *Brit J Nutr.* 2004;91:491-500.
21. De Koning EJP, Rabelink TJ. Endothelial function in the postprandial state. *Atherosclerosis.* 2002;3 Suppl:11-6.
22. Rallidis LS, Paschos P, Papaioannou ML, Liakos GK, Panagiotakos DB, Anastasiadis G, et al. The effect of diet enriched with alpha-linolenic acid on soluble cellular adhesion molecules in dyslipidaemic patients. *Atherosclerosis.* 2004;174:127-32.
23. Davis P, Valacchi G, Pagnin E, Shao Q, Gross HB, Calo L, et al. Walnuts reduce aortic ET-1 mRNA levels in hamsters fed a high-fat, atherogenic diet. *J Nutr.* 2006;136:428-32.
24. Harris WS. Alpha-linolenic acid. A gift from the land? *Circulation.* 2005;111:2872-4.