

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

Patricia Casas Agustench

**EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS
SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y
DIFERENTES FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR**

TESIS DOCTORAL

dirigida por

el Prof. Jordi Salas Salvadó y la Dra. Mònica Bulló Bonet

Departament

de Bioquímica i Biotecnologia



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2010

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

FACULTAT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA SALUT DE REUS
UNITAT DE NUTRICIÓ HUMANA - DEPARTAMENT DE BIOQUÍMICA I BIOTECNOLOGIA

Jordi Salas-Salvadó, Catedrático de Nutrición y Bromatología del Departamento de Bioquímica y Biotecnología de la Universitat Rovira i Virgili,

CERTIFICO:

Que este trabajo, titulado **“Efecto del consumo de frutos secos sobre el balance calórico y diferentes factores de riesgo cardiovascular”**, que presenta la Sra. Patricia Casas Agustench para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Bioquímica y Biotecnología de esta Universidad.

Reus, 4 de febrero de 2010



Prof. Jordi Salas-Salvadó
Unitat de Nutrició Humana
Departament de Bioquímica i Biotecnologia
Universitat Rovira i Virgili

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

FACULTAT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA SALUT DE REUS
UNITAT DE NUTRICIÓ HUMANA - DEPARTAMENT DE BIOQUÍMICA I BIOTECNOLOGIA

Mònica Bulló Bonet, Profesora Agregada del Departamento de Bioquímica y Biotecnología de la Universitat Rovira i Virgili,

CERTIFICO:

Que este trabajo, titulado **“Efecto del consumo de frutos secos sobre el balance calórico y diferentes factores de riesgo cardiovascular”**, que presenta la Sra. Patricia Casas Agustench para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Bioquímica y Biotecnología de esta Universidad.

Reus, 4 de febrero de 2010



Dra. Mònica Bulló Bonet
Unitat de Nutrició Humana
Departament de Bioquímica i Biotecnologia
Universitat Rovira i Virgili

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

A todas aquellas personas que me han hecho disfrutar de este trabajo.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

Agradecimientos

Llevar a cabo una tesis doctoral es sentir que has llegado al final de un sendero de gran recorrido en el que has encontrando zonas bastante desconocidas e itinerarios de considerable dificultad (ascensos con gran desnivel, barrancos, zonas sombrías o estrechas) así como rutas anchas con magníficos paisajes, montañas o ríos en los que disfrutar, apreciar o fotografiar. Es una experiencia indudablemente de gran aprendizaje, pero que requiere un gran esfuerzo, aplicación, respeto, generosidad y sobre todo implica tener una buena orientación y la experiencia de un guía o experto.

Son muchos los expertos, colaboradores, compañeros y amigos que me han ayudado y apoyado a hacer realidad este proyecto y es aquí donde quiero mostrar mi más enorme agradecimiento.

En primer lugar, a mis directores de este trabajo, el Prof. Jordi Salas-Salvadó y la Dra. Mònica Bulló, por haber aceptado dirigir esta tesis y haber invertido tantas horas en mi formación.

Al Prof. Jordi Salas-Salvadó por su dedicación, implicación y accesibilidad, por tener la habilidad que un maestro tiene para enseñar y por darme la oportunidad de hacer una estancia en el extranjero durante este periodo de formación.

A la Dra. Mònica Bulló por enseñarme que todo proceso de investigación es algo así como coger un ovillo y tirar del hilo de un modo ordenado y sistemático para llegar al conocimiento científico.

Al Dr. Emilio Ros por su gran interés, sus comentarios y sugerencias en todos los trabajos presentados en esta tesis.

Al Dr. Joan Fernández Ballart por ser mi profesor en estadística y estar siempre disponible para responder a mis dudas.

Al Prof. José María Ordovás y a su equipo por permitirme hacer una estancia en su Laboratorio de Nutrición y Genética de la Universidad de Tufts y darme la oportunidad de trabajar y participar en los "*lab meetings*" para discutir mis primeros resultados en nutrigenética, un terreno que era totalmente nuevo para mí.

A todos los voluntarios y participantes, por haber dedicado unas horas de su vida a la ciencia, sin vosotros no hubiera ni iniciado este sendero.

A los médicos y enfermeras de los centros de atención primaria del CAP Sant Pere y Fortuny de Reus, ABS–Alt Camp Oest de Alcover y CAP de Riudoms que han participado en el reclutamiento de los participantes.

A Carles Munné por sus recomendaciones ergonómicas en el lugar de trabajo y sus consejos, siempre tan formales, en informática avanzada.

A todos los actuales compañeros de la Unidad de Nutrición (Patricia López, Nancy Babio, Cristina Molina, Mar Sorlí, Núria Ibarrola y Mar Garcia) y a Rosi González por vuestro apoyo, consejos y pasión por el trabajo.

No me olvido de todas las personas con las que tuve el placer de tropezarme en mi itinerario por la Unidad de Nutrición (Adriana Gómez, Saray Millán, Patricia Martínez, Clara Alegret, Fabiola Márquez y Pilar Amigó) y también a Anna Pauperio, por la buena amistad y por compartir agradables y divertidos momentos en nuestras famosas chocolatadas.

A Fabiola Márquez y Patricia López, por estar a mi lado durante buena parte de este recorrido, incluso en alguno de los momentos más difíciles, por respetarme y apoyarme.

A las compañeras del Hospital de Sant Joan, Núria Guillén e Isa Megías, por vuestros consejos y experiencias. A Isa, en especial, porque su compañía a esas horas de la mañana en el tren hace el trayecto más agradable.

A Mireia Hernández, Anna Basora, Yu-Chi Lee, Yiyi Ma y Tao Huang por haber compartido momentos muy divertidos en Boston.

Tampoco me iba a olvidar de agradecer a Feli, Josep Maria (pare), mi madre y hermana Eva porque desinteresadamente han aportado su granito de arena en el diseño de la portada.
Moltíssimes gràcies, us he fet treballar a tots!

A Josep Maria por ser mi mejor maestro de la vida, por compartir objetivos e ilusiones y apoyarme en todo momento.

A mi familia, con vosotros he aprendido que en la vida todo camino tiene sus complicaciones, pero con amor, paciencia y respeto, toda experiencia puede llegar a ser positiva.

Y finalmente, quiero agradecer la financiación recibida para realizar este proyecto:

- Beca de investigación predoctoral otorgada por la Universitat Rovira i Virgili (2006-2010).
- Ayuda predoctoral para la realización de la tesis doctoral. Fundació Privada Reddis y Universitat Rovira i Virgili (15 octubre 2008).
- Beca para estadia de investigación fuera de Cataluña (BE-DGR 2009) otorgada por la Generalitat de Catalunya (17 junio 2009).

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

Abreviaciones

- ACAT: acil-CoA-colesterol-O-aciltransferasa
- ADN: ácido desoxirribonucleico
- AGS: ácidos grasos saturados
- AGMI: ácidos grasos monoinsaturados
- AGPI: ácidos grasos poliinsaturados
- CAE: Código Alimentario Español
- CARE: *Cholesterol and Recurrent Events*
- Cmax: concentración máxima
- FAO: *Food and Agriculture Organization*
- FDA: *Food and Drug Administration*
- FRAP: capacidad reductora férrica del plasma
- GLP-1: glucagón tipo 1
- GSSG/GSH: relación glutatión oxidado/glutatión reducido
- HDL: lipoproteínas de alta densidad
- HOMA: *Homeostasis Model Assessment*
- IAM: infarto agudo de miocardio
- IC: intervalo de confianza
- ICAM-1: molécula de adhesión intracelular 1
- IG: índice glucémico
- IL-1 β : interleucina 1 β
- IL-6: interleucina 6
- IMC: índice de masa corporal
- INE: Instituto Nacional de Estadística
- LDL: lipoproteínas de baja densidad
- LOX: enzimas lipooxigenasas
- MAPA: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación
- MARM: Medio Ambiente y Medio Rural y Marino
- MESA: *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*
- MDA: malondialdehído
- NF- κ B: factor nuclear κ B
- OECD: *Organisation for Economic Co-operation and Development*
- OR: *odds ratio*
- ORAC: capacidad de absorción de radicales oxígeno
- PBMCs: células mononucleares de sangre periférica

PCR: proteína C reactiva

PPAR α : receptores α activados por proliferadores de peroxisomas

PREDIMED: *PRE*vencción con *DI*eta *MED*iterránea

PSA: antígeno específico de próstata

RR: riesgo relativo

SM: síndrome metabólico

SUN: *Seguimiento Universidad de Navarra*

TBARS: sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico

TNF- α : factor de necrosis tumoral α

UCP: proteínas desacoplantes

USDA: United States Department of Agriculture

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

Vmax: velocidad máxima

Índice

I. Introducción	1
1. Los frutos secos	3
1.1. Generalidades	3
1.1.1. Origen e historia	3
1.1.2. Descripción	3
1.1.3. Consumo de frutos secos en España y en otros países	4
1.1.4. Formas de consumo de los frutos secos en España	6
1.2. Composición nutricional	7
1.2.1. Macronutrientes	8
1.2.2. Micronutrientes y otros componentes minoritarios	10
2. Los frutos secos y las enfermedades cardiovasculares	14
2.1. Frutos secos y salud cardiovascular	14
2.1.1. Estudios epidemiológicos sobre el consumo de frutos secos y la prevención primaria de la cardiopatía coronaria	14
2.1.2. Los frutos secos y la prevención secundaria de la cardiopatía coronaria	15
2.2. Frutos secos y perfil lipídico	16
2.2.1. Potenciales mecanismos de acción	16
2.2.2. Estudios epidemiológicos	17
2.2.3. Estudios de intervención	18
2.3. Frutos secos e inflamación	24
2.3.1. Potenciales mecanismos de acción	24
2.3.2. Estudios epidemiológicos	25
2.3.3. Estudios de intervención	26
2.4. Frutos secos y oxidación	28
2.4.1. Potenciales mecanismos de acción	28
2.4.2. Estudios epidemiológicos	29
2.4.3. Estudios de intervención	29
2.5. Frutos secos y peso corporal	33
2.5.1. Potenciales mecanismos de acción	33
2.5.2. Estudios epidemiológicos	36
2.5.3. Estudios de intervención	37

2.5.3.1. Estudios de intervención con frutos secos sobre factores de riesgo para la cardiopatía coronaria como variables principales	37
2.5.3.2. Estudios de intervención con frutos secos sobre el peso corporal como variable principal	37
2.5.3.3. Suplementos de frutos secos en el contexto de dietas para perder peso	38
2.6. Frutos secos, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2	42
2.6.1. Potenciales mecanismos de acción	42
2.6.2. Estudios epidemiológicos	43
2.6.3. Estudios de intervención	43
2.7. Frutos secos y síndrome metabólico	46
2.7.1. Potenciales mecanismos de acción	46
2.7.2. Estudios epidemiológicos	47
2.7.3. Estudios de intervención	48
3. Frutos secos y cáncer	49
4. Frutos secos y alergia alimentaria	52
II. Justificación	55
III. Hipótesis	59
IV. Objetivos	63
V. Publicaciones	67
Publicación 1. "Cross-sectional association of nut intake with adiposity in a Mediterranean population" . Casas-Agustench P, Bulló M, Ros E, Basora J, Salas-Salvadó J. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2010. En prensa.	69
Publicación 2. "Acute effects of three high-fat meals with different fat saturation on energy expenditure, substrate oxidation and satiety" . Casas-Agustench P, López-Uriarte P, Bulló M, Ros E, Gómez-Flores A, Salas-Salvadó J. Clin Nutr. 2009;28(1):39-45.	79
Publicación 3. "Effects of one serving of mixed nuts on serum lipids, insulin resistance and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome" . Casas-Agustench P, López-Uriarte P, Bulló M, Ros E, Cabré-Vila JJ, Salas-Salvadó J. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009. En prensa.	89
VI. Discusión general	101
VII. Conclusiones	111
VIII. Bibliografía	115
IX. Anexos	143
Artículo de revisión 1. "The effect of nuts on inflammation" . Salas-Salvadó J, Casas-Agustench P, Murphy MM, López-Uriarte P, Bulló M. Asia Pac J Clin Nutr. 2008;17 Suppl 1:333-6. ...	145
Artículo de revisión 2. "Nuts, inflammation and insulin resistance" . Casas-Agustench P, Bulló M, Salas-Salvadó J. Asia Pac J Clin Nutr. 2010;19(1):124-30.	151

Introducción

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

I. INTRODUCCIÓN

1. LOS FRUTOS SECOS

1.1. Generalidades

1.1.1. Origen e historia

Los frutos secos representan uno de los cultivos alimentarios más antiguos de la humanidad. El hombre primitivo recolectaba los frutos secos y los consumía de manera habitual debido a que se trataba de un grupo de alimentos con una gran capacidad para resistir cambios climáticos severos y fácilmente almacenable durante largos inviernos, sirviendo de subministro estable durante todo el año (Dreher *et al.* 1996, Tannahill 1988).

La evidencia más antigua de cultivo de frutos secos más comunes, como son los almendros (*Prunus amygdalus*), los avellanos (*Corylus avellana*), los nogales (*Juglans regia*), los pistacheros (*Pistacia vera*) y los pinos piñoneros (*Pinus pinea*) se encuentran en Asia Menor, concretamente en la península de Anatolia (Turquía actual). Desde allí su cultivo pasó a la Grecia Antigua, después a Italia en la Época Romana y finalmente se extendió por toda Europa en la Edad Media. A finales del siglo XVI los españoles introdujeron el cultivo de estos frutos secos en América (Lemoine 1998, Duke 2001) donde se encontraron con otros árboles productores de frutos secos desconocidos como el nogal de Brasil (*Bertholletia excelsa*), el anacardo (*Anacardium occidentale*) y la pacana (*Carya illinoensis*) que posteriormente, en su regreso, trajeron a Europa y África (Dreher *et al.* 1996).

1.1.2. Descripción

El Código Alimentario Español (CAE), considerado el texto legal de referencia a nivel alimentario, define "frutas secas o de cáscara" aquellas frutas cuya parte comestible posee en su composición menos del 50% de agua (Deleuze 2006). De acuerdo a esta definición son frutos secos la almendra (*Prunus amygdalus*), avellana (*Corylus avellana*), nuez (*Juglans regia*), nuez de Málaga (*Carya olivaeformis*) y castaña (*Castanea vesca*), a pesar de que esta última contiene alrededor del 50% de humedad, cantidad mucho más elevada que el resto de frutos secos que contienen aproximadamente un 2-6%. El CAE no incluye en esta definición los cacahuetes, que son considerados en el capítulo de las leguminosas y en el de frutas o semillas oleaginosas. Tampoco hace referencia a los pistachos, las nueces de Brasil, las nueces de

Macadamia, los anacardos o las pacanas, que al igual que las almendras, avellanas, nueces y castañas, son frutos con una semilla cuya pared del ovario endurece al madurar (Ros 2008).

En este trabajo se describirán los frutos secos como el grupo formado por almendras, nueces, avellanas, piñones, pistachos, nueces de Brasil, anacardos, nueces de Macadamia y pacanas. Además, también se indentificará los cacahuets dentro de este grupo ya que, a pesar de pertenecer al grupo de las leguminosas, presenta una composición nutricional similar a los frutos secos y se ha comprobado tiene efectos sobre la salud cardiovascular similares a este grupo de alimentos.

1.1.3. Consumo de frutos secos en España y en otros países

El consumo de frutos secos de la población española se puede conocer a partir de diferentes fuentes de información como las Hojas de Balance Alimentario elaboradas por la *Food and Agriculture Organization* (FAO) o por la *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD), las Encuestas de Presupuestos Familiares del Instituto Nacional de Estadística (INE), el Panel de Consumo basado en la cesta de la compra realizado por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA) y más recientemente por el Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino (MARM), pero también por encuestas de nutrición realizadas sobre muestras poblacionales de diversas Comunidades Autónomas. Estas fuentes de información nos aportan datos sobre consumo o bien de disponibilidad de alimentos. Hay que tener en cuenta que los datos de disponibilidad alimentaria no tienen porque coincidir exactamente con los de consumo real de los alimentos, a pesar de ello, estos datos se utilizan en términos generales para obtener la estimación de su consumo.

De acuerdo con los datos del último estudio de nutrición realizado a partir de la Encuesta de Presupuestos Familiares, el consumo de frutos secos en España en 1991 se situaba en 3,0 g/persona/día. En este mismo año, según el MAPA el consumo se situaba en 5,0 g/persona/día (Valera *et al.* 1995), mientras que en las Hojas de Balance Alimentario de la FAO en 19,6 g/persona/día (peso en bruto) (FAOSTAT 2010). Posteriormente, según la FAO, el consumo de frutos secos en el año 2005 (último año en el que se dispone de este dato) incrementaba a 21,4 g/persona/día (FAOSTAT 2010), mientras que el panel de consumo del MAPA estimaba el consumo en 8,4 g/persona/día (MARM 2010). Cabe remarcar que los datos sobre disponibilidad de alimentos tienden a sobreestimar el consumo real ya que no tienen en cuenta las pérdidas, los desperdicios y el consumo animal. A partir del Panel de Consumo Alimentario, el consumo de frutos secos, medido a partir de las cantidades de frutos secos compradas, se situaba en 2,69 kg/persona/año en 2006 (que equivale a 7,4 g/persona/día) y disminuía ligeramente a 2,53

kg/persona/año en 2008 (6,9 g/persona/día). Aunque a través de estas distintas fuentes de información observamos, por razones metodológicas, estimaciones de cantidades diferentes, cada uno de estos estudios se realiza siguiendo un mismo procedimiento, por lo que el análisis secuencial de los resultados a lo largo de los años proporciona una información muy interesante para conocer las tendencias en la evolución del consumo alimentario.

Los resultados de las encuestas nutricionales llevadas a cabo en España a nivel de Comunidades Autónomas y a nivel poblacional nos aportan datos sobre el consumo de frutos secos para diferentes grupos de edad y sexo. El Estudio eVe, diseñado para valorar el estado vitamínico de la población española, se realizó a partir de un análisis conjunto de los resultados obtenidos en las encuestas de nutrición realizadas en adultos de 25 a 60 años pertenecientes a nueve Comunidades Autónomas (Aranceta *et al.* 1994^a, Aranceta *et al.* 1994^b, Arija *et al.* 1996, Serra-Majem *et al.* 1996, Serra-Majem *et al.* 2000, Tur y Obrador 2002, Vioque *et al.* 2003). Todas las encuestas utilizaron métodos similares para la evaluación de consumo de alimentos. Además, una vez establecido un protocolo de estandarización y homogenización de criterios, se unificaron los resultados de las diferentes encuestas en una base de datos común. Los resultados del Estudio eVe permitieron estimar un consumo medio de frutos secos para la población española de 25 a 60 años en 3,3 g/persona/día. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de frutos secos entre sexos.

Según Aranceta y colaboradores (2006) los frutos secos no se consumen diariamente y, además, existe una gran variación en los niveles de consumo según la edad y el sexo. Una encuesta nutricional realizada en la Comunidad Valenciana (Vioque *et al.* 2003) reveló que el 30% de los hombres y el 39% de las mujeres nunca consumen frutos secos, o lo hacen menos de una vez al mes, mientras que la mayoría de los consumidores usuales lo hacen de 1 a 4 veces al mes. A pesar de que la Comunidad Valenciana es una de las regiones con mayor consumo de frutos secos, según este estudio sólo el 8% de hombres y el 4% de mujeres consumían frutos secos diariamente. En la encuesta nutricional realizada en las Islas Baleares (Tur y Obrador 2002), se observó que la mayoría de los consumidores toma frutos secos una vez por semana, y el 42% de la población mayor de 45 años nunca los consume de manera habitual. Al clasificar el consumo de frutos secos por grupos de edad, se observó que el consumo es mayor en hombres de 35 a 44 años (4,5 g/día) y en mujeres de 45 a 54 años de edad (3,5 g/día). En la encuesta nutricional de Reus se observó que los hombres de 50-64 años y las mujeres de 35-49 años presentaban el mayor consumo de frutos secos (Arija *et al.* 1996). Posteriormente, Ribas-Barba y colaboradores (2007) analizaron los cambios del consumo alimentario de Cataluña a partir de los datos de las encuestas de Evaluación del Estado Nutricional de Cataluña de los años 1992-93 y 2002-03.

Entre este periodo, el consumo de frutos secos se incrementó en aquellos sujetos mayores de 45 años. El porcentaje de consumidores que ingerían frutos secos diariamente pasó del 5,8 al 8,6% y el porcentaje de consumidores semanales pasó del 31,3% al 37,1%.

Los resultados del estudio EnKid, obtenidos a partir de una muestra aleatoria de niños y jóvenes españoles de 2 a 24 años de edad, mostraron que la franja de edad entre 14 y 17 años constituyó el grupo de edad con el consumo más elevado de frutos secos (6,1 g/persona/día). Las almendras y las avellanas fueron los frutos secos más consumidos, aunque también hubo un consumo elevado de cacahuets (Serra-Majem *et al.* 2003). Hay que tener en cuenta que el objetivo de este estudio no era el de evaluar el consumo de frutos secos sino conocer los datos de obesidad infantil y juvenil.

Cabe mencionar que la mayoría de los resultados de las encuestas nutricionales se obtienen a partir de la evaluación de la ingesta alimentaria mediante recordatorios de 24 horas y cuestionarios de frecuencia de consumo alimentario. Si bien ambos métodos son ampliamente utilizados, debe considerarse que estos instrumentos pueden infraestimar el consumo real de frutos secos ya que en muchas ocasiones no se tiene en cuenta que los frutos secos pueden encontrarse como ingredientes o derivados de diversos alimentos.

A nivel mundial, las Hojas de Balance Alimentario (FAOSTAT 2010) muestran que en 2005 Líbano y Grecia son los países de la región mediterránea con un mayor consumo de frutos secos, con una media anual de 12,4 y 12,0 kg/persona, respectivamente. España ocupa el cuarto lugar en cuanto a nivel de consumo con 7,8 kg per cápita, tras la República Árabe de Siria con 9,5 kg. Otros países del mediterráneo como Italia, Israel, Turquía, Chipre y Libia también presentan consumos elevados de frutos secos.

En general, el consumo de frutos secos en Grecia, España e Italia ha incrementado en el periodo comprendido entre el año 1961 y 2005. Grecia se ha mantenido a lo largo de todo el periodo como el país con mayor consumo pasando de 8,3 a 12,0 kg/persona/año mientras que en España, el consumo de frutos secos ha pasado de 6,2 kg/persona/año a 7,8 kg/persona/año (FAOSTAT 2010).

1.1.4. Formas de consumo de los frutos secos en España

En España, los frutos secos siempre han figurado en la alimentación habitual de las regiones del Mediterráneo. Su uso más frecuente ha sido y es en postres y dulces, aunque históricamente también se han utilizado en la elaboración de salsas y picadas para enriquecer platos. La salsa de

romesco y sus variantes, como la salsa de los *calçots*, que se prepara en Cataluña, es muy utilizada para elaborar platos tradicionales de carnes, pescado o caracoles, ensaladas como el *xató* y verduras.

En los últimos años han aparecido nuevas formas de consumo como aperitivo o *snack* y además, se han incorporado en varios productos alimentarios como ingredientes de gran valor añadido, como son los chocolates, cereales de desayuno, galletas, etc. Si se consumen solos como aperitivo suelen consumirse crudos, en el caso de nueces y piñones, aunque en el caso de las avellanas, almendras o anacardos es más habitual su consumo tostado, asado, frito o salado.

1.2. Composición nutricional

Tradicionalmente los frutos secos han sido considerados alimentos de alta densidad energética debido principalmente a su elevado contenido graso. Si además éstos reciben un tratamiento térmico como el tostado con aceite u otros tratamientos en los que se añadan azúcares u otros ingredientes, su contenido energético total se incrementa. Así, en el caso del tueste con aceite o fritura del fruto seco, la absorción del aceite puede llegar a suponer un incremento calórico medio de 24 a 32 kcal/100g (calculado según datos para almendra, anacardo y pacana de la tabla de composición de alimentos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) 2009).

Tabla 1. Contenido energético de los frutos secos (g/100 g de alimento).

	Crudos		Tostados*	
	Energía (kcal)	Energía (kJ)	Energía (kcal)	Energía (kJ)
Nueces	654	2738	ND	ND
Avellanas	628	2629	646	2703
Almendras	575	2408	597	2499
Piñones	673	2816	ND	ND
Anacardos	553	2314	574	2402
Macadamias	718	3004	718	3005
Pistachos	562	2352	571	2391
Nueces de Brasil	656	2743	ND	ND
Pacanas	691	2889	710	2969
Cacahuetes	567	2374	585	2448

Fuente: USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 22 (2009).

* Tostados, sin aceite ni sal. ND, no datos.

Por lo tanto, el valor nutricional del producto final va a depender de la calidad del aceite utilizado, la adición de otros ingredientes, del tratamiento tecnológico empleado y, además, del origen geográfico de los diferentes cultivos de frutos secos (Brufau *et al.* 2006). En la **tabla 1** se recoge el contenido en energía (expresado en kilocalorías y kilojoules) de los diferentes frutos secos en su forma cruda y en su forma procesada.

1.2.1. Macronutrientes

En la **tabla 2** se muestra el contenido en macronutrientes en los diferentes frutos secos crudos y tostados.

Tabla 2. Contenido en macronutrientes (g/100 g de alimento) en los diferentes frutos secos crudos y tostados.

	Crudos			Tostados*		
	Proteínas	Hidratos de carbono	Grasa	Proteínas	Hidratos de carbono	Grasa
Nueces	15,23	13,71	65,21	ND	ND	ND
Avellanas	14,95	16,70	60,75	15,03	17,60	62,40
Almendras	21,22	21,67	49,42	22,09	19,29	52,83
Piñones	13,69	13,08	68,37	ND	ND	ND
Anacardos	18,22	30,19	43,85	15,31	32,69	46,35
Macadamias	7,91	13,82	75,77	7,79	13,38	76,08
Pistachos	20,27	27,51	45,39	21,35	27,65	45,97
Nueces de Brasil	14,32	12,27	66,43	ND	ND	ND
Pacanas	9,17	13,86	71,97	9,50	13,55	74,27
Cacahuetes	25,80	16,13	49,24	23,68	21,51	49,66

Fuente: USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 22 (2009).

* Tostados, sin adicionar aceite ni sal. ND, no datos.

La grasa

La grasa es la fracción mayoritaria en cuanto a macronutrientes de los frutos secos. En la composición grasa de los frutos secos destaca el bajo contenido en ácidos grasos saturados (AGS), y el alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) (fundamentalmente ácido oleico), que constituyen alrededor de la mitad de la grasa total en la mayoría de los frutos secos, con la excepción de las nueces. Éstas últimas son particularmente ricas en ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), con la particularidad de contener una alta proporción de ácido α -linolénico y ácido linoleico, ácidos grasos de la serie n-3 y n-6, respectivamente (**Tabla 3**).

Tabla 3. Contenido en grasa y ácidos grasos (g/100 g de alimento) en los diferentes frutos secos crudos.

	Grasa total	AGS	AGMI	18:1 n-9	AGPI	18:2 n-6	18:3 n-3
Nueces	65,21	6,13	8,93	8,80	47,17	38,09	9,08
Avellanas	60,75	4,46	45,65	45,41	7,92	7,83	0,09
Almendras	49,42	3,73	30,89	30,61	12,07	12,06	0,01
Piñones	68,37	4,90	18,76	17,95	34,07	33,15	0,16
Anacardos	43,85	7,78	23,80	23,52	7,85	7,78	0,06
Macadamias	75,77	12,06	58,88	43,76	1,50	1,30	0,21
Pistachos	45,39	5,56	23,82	23,17	13,74	13,49	0,26
Nueces de Brasil	66,43	15,14	24,55	24,22	20,58	20,54	0,04
Pacanas	71,97	6,18	40,80	40,59	21,61	20,63	0,99
Cacahuetes	49,24	6,83	24,43	23,76	15,56	15,56	0,00

Fuente: USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 22 (2009).

Proteínas

A pesar de que el contenido total de proteínas en los frutos secos es elevado, su valor biológico no es óptimo porque son limitantes en algunos aminoácidos esenciales como la treonina, la isoleucina o la metionina. Esto hace que la calidad de la proteína, determinada según el cómputo químico o *score* de aminoácidos corregidos por digestibilidad proteica, sea inferior en los frutos secos (48 %) que en las carnes (94 %) (Suárez López *et al.* 2006). No obstante, cabe destacar que los frutos secos son ricos en arginina (con un promedio de 2 g/100 g de fruto seco) y pobres en lisina. Por lo tanto, la relación lisina/arginina, buen indicador del riesgo de desarrollar hipercolesterolemia y arteriosclerosis, es óptima en los frutos secos.

Hidratos de carbono

El porcentaje de hidratos de carbono en los frutos secos es similar al porcentaje de proteínas. En los frutos secos destaca el contenido de hidratos de carbono complejos asociados a polímeros indigeribles (la fibra alimentaria) frente a los hidratos de carbono simples. Esta propiedad hace que los frutos secos presenten un elevado contenido en fibra, principalmente fibra insoluble (Marlett 1992), mientras la cantidad de fibra soluble es relativamente poco importante en relación con la fibra total (Salas-Salvadó *et al.* 2006) (**Tabla 4**).

Tabla 4. Contenido de fibra (g/100 g de alimento) en diferentes frutos secos.

	Lintas y Cappelloni (1992)			Souci <i>et al.</i> (2000)		
	Insoluble	Soluble	Total	Insoluble	Soluble	Total
Nueces	5,3	0,8	6,1	5,3	0,8	6,1
Avellanas	7,8	0,4	8,2	7,8	0,4	8,2
Almendras	14,4	0,8	15,2	12,0	1,1	13,1
Piñones	3,8	0,8	4,5	ND	ND	ND
Macadamias	15,8	0,1	15,9	11,0	0,2	11,2
Pistachos	10,3	0,3	10,6	10,0	0,3	10,3
Nueces de Brasil	ND	ND	ND	5,3	1,4	6,7
Pacanas	9,1	0,4	9,4	ND	ND	ND
Cacahuets	9,9	1,0	10,9	ND	ND	ND
Nueces	5,3	0,8	6,1	5,3	0,8	6,1

ND, no datos.

1.2.2. Micronutrientes y otros componentes no nutritivos

Los frutos secos contienen pequeñas cantidades de diversos compuestos que desempeñan numerosas funciones, algunas de las cuales han suscitado un especial interés y han mostrado una notable relevancia para la salud. A continuación se detallan algunos de los componentes minoritarios más relevantes, de los que cabe destacar el folato, diversos minerales y otros compuestos fitoquímicos.

Folatos

Los frutos secos contienen cantidades considerables de folatos (Segura *et al.* 2006), una vitamina del grupo B necesaria para el adecuado funcionamiento de todas las células ya que está involucrado en los procesos de destoxificación de la homocisteína, aminoácido rico en sulfuro con propiedades arterioscleróticas que se acumula en plasma cuando el estado en folato no es normal (Welch y Loscalzo 1998). Después de los cacahuets con 240 µg de folato/100 g de alimento, las avellanas y las nueces son los frutos secos con mayor contenido en esta vitamina, con 113 y 98 µg/100 g respectivamente. El resto de frutos secos contienen cantidades que oscilan entre 22 y 51 µg/100 g, a excepción de las nueces de Macadamia que presentan una cantidad inferior (11 µg/100 g) (USDA 2009).

Además, los frutos secos son una excelente fuente de vitamina E, concretamente α-, β- y γ-tocoferoles, que actúa como un potente antioxidante capaz de proteger la función inmune y de inhibir el daño oxidativo celular (Maras *et al.* 2004), y de reducir el riesgo cardiovascular

(Rimm y Stampfer 1997). El α -tocoferol es la forma de tocoferol dominante en las almendras, con 26,22 mg/100 g, seguido de las avellanas, los cacahuets, las nueces de Brasil, los pistachos y las pacanas con 15,03, 8,33, 5,73, 2,30 y 1,40 mg/100 g, respectivamente. El resto de frutos secos tienen cantidades que oscilan entre 0,90 mg/100 g (anacardos) y 0,54 mg/100 g (macadamias). No se ha detectado α -tocoferol en los piñones. Los frutos secos en los que se ha detectado β -tocoferol son las pacanas, las avellanas, las almendras y las nueces con 0,39, 0,33, 0,29 y 0,15 mg/100g, respectivamente. La forma γ -tocoferol se encuentra en las nueces, los pistachos, las nueces de Brasil, las pacanas, los anacardos y en las almendras, con 1,89, 0,80, 0,77, 0,47, 0,36 y 0,05 mg/100 g, respectivamente (USDA 2009).

Minerales

Los frutos secos contienen una notable cantidad de calcio, magnesio y potasio, y un bajo contenido en sodio (**Tabla 5**), lo que los hace alimentos posiblemente protectores frente a la desmineralización ósea, la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina, y otros factores de riesgo cardiovascular (Bulló *et al.* 2009^a, Segura *et al.* 2006).

Tabla 5. Contenido en calcio, magnesio, sodio y potasio en los frutos secos (mg/100 g de alimento).

	Calcio	Magnesio	Sodio	Potasio
Nueces	98	158	2	441
Avellanas	114	163	0	680
Almendras	264	268	1	705
Piñones	16	251	2	597
Anacardos	37	292	12	660
Macadamias	85	130	5	368
Pistachos	105	121	1	1025
Nueces de Brasil	160	376	3	659
Pacanas	70	121	0	410
Cacahuets	92	168	18	705

Fuente: USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 22 (2009).

Compuestos fitoquímicos

Los frutos secos contienen numerosos compuestos fitoquímicos, sustancias de origen vegetal con efectos positivos sobre la salud, tales como los fitosteroles, carotenoides, compuestos fenólicos (como el resveratrol o los flavonoides, entre otros) y la melatonina.

Los fitosteroles son compuestos naturales de origen vegetal que tienen la capacidad de disminuir la absorción del colesterol dietético y por tanto las concentraciones sanguíneas de colesterol. El β -sitosterol, el avenasterol, el campesterol y el estigmaesterol son las especies de fitoesteroles más abundantes en los frutos secos. El promedio de estas especies en los frutos secos es de 167 mg/100 g de alimento, siendo los pistachos los más ricos en fitoesteroles (279 mg/100 g) y las nueces de Brasil los más pobres (95 mg/100 g) (Phillips *et al.* 2005).

Aunque los frutos secos no son una fuente importante de carotenoides, pigmentos orgánicos con función antioxidante, las concentraciones de β -caroteno y luteína son de 0,21 y 2,32 mg/100 g de peso seco en los pistachos (Kornsteiner *et al.* 2006).

Los compuestos fenólicos son productos antioxidantes que se sintetizan en las plantas como resultado del metabolismo secundario y que contienen en su composición un grupo fenol, es decir, un anillo aromático unido al menos a un grupo funcional hidroxilo. Los compuestos fenólicos son el mayor grupo de compuestos fitoquímicos presentes en los frutos secos y pueden dividirse en seis grupos: ácidos fenólicos, estilbenos, flavonoides, coumarinas, lignanos y taninos (Alasalvar y Shahidi 2009).

Su contenido total varía en función del tipo de fruto seco (**Tabla 6**), siendo las pacanas, los pistachos y las nueces los que presentan mayor contenido de este compuesto, y las nueces de Brasil, de Macadamia y los piñones los que contienen concentraciones menores (Kornsteiner *et al.* 2006, Wu *et al.* 2004). Es importante señalar que la mayoría de los compuestos fenólicos se encuentran en la parte externa del folículo de los frutos secos, por lo tanto, cuando se pelan se pierde buena parte de su capacidad antioxidante (Blomhoff *et al.* 2006).

Entre los estilbenos destaca el resveratrol, una fitoalexina presente en diversos alimentos como en el vino tinto o en la piel de la uva negra, que posee propiedades antioxidantes. Se ha encontrado resveratrol en los cacahuetes y en los pistachos en concentraciones de 84 y 115 μ g/100 mL, respectivamente (Tokusoglu *et al.* 2005). Estas concentraciones contrastan con las elevadas concentraciones de resveratrol detectadas en el vino tinto (98-1803 μ g/100 mL) (Burns *et al.* 2002).

Existen diversas clases de flavonoides (antocianinas, flavanoles, flavanonas o flavonoles, entre otros) presentes en los frutos secos. El fruto seco con mayor contenido de flavonoides es la pacana con 34,01 mg/100 g de alimento, seguido de la almendra, el pistacho, la avellana, la nuez, el anarcado, el cacahuete y el piñón con 15,24, 14,37, 11,96, 2,71, 1,98, 0,66 y 0,49

mg/100 g, respectivamente. No se han detectado flavonoides en las nueces de Brasil o de Macadamia (USDA 2007). Las proantocianidinas, cadenas poliméricas de flavonoides, se han encontrado en la mayoría de frutos secos, aunque no en todos, en concentraciones (mg/100 g) de 501 en las avellanas, 494 en las pacanas, 237 en los pistachos, 184 en las almendras, 67 en las nueces, 16 en los cacahuets y 9 en los anacardos (Gu *et al.* 2004).

Tabla 6. Contenido total de fenoles y capacidad antioxidante total en los frutos secos.

	Contenido total de fenoles		Capacidad antioxidante	
	Kornsteiner <i>et al.</i> 2006	Wu <i>et al.</i> 2004	ORAC	FRAP
	mg GAE/g	mg GAE/g	μmol TE/g	μmol Fe ²⁺ /g
Nueces	16,3	15,6	135	454
Avellanas	2,9	8,4	97	42
Almendras	2,4	4,2	45	41
Piñones	0,3	6,8	7	13
Anacardos	1,4	2,7	20	ND
Macadamias	0,5	1,6	17	ND
Pistachos	8,7	16,6	80	193
Nueces de Brasil	1,1	3,1	14	ND
Pacanas	12,8	20,2	179	ND
Cacahuets	4,2	4,0	31	16

Fuente: Chen and Blumberg 2008. Abreviaciones: GAE, equivalentes ácido gálico; ORAC, capacidad de absorción de radicales oxígeno; FRAP, capacidad reductora férrica del plasma; TE, equivalentes Trolox; ND, no datos.

La melatonina o el N-acetil-5-metoxitriptamina, hormona ampliamente distribuida en el reino animal y en algunos alimentos de origen vegetal donde desempeña un papel antioxidante, está presente en las nueces en una concentración de 3,5 ng/g (Reiter *et al.* 2005).

Además, se ha publicado la capacidad antioxidante total para la mayoría de los frutos secos, a través del método de "reducción del hierro/poder antioxidante" (FRAP) y de "capacidad de absorción de radicales oxígeno" (ORAC) (**Tabla 6**), aunque se desconoce si la bioactividad observada *in vitro* es similar a la producida *in vivo* (Chen y Blumberg 2008).

2. LOS FRUTOS SECOS Y LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

2.1. Frutos secos y salud cardiovascular

2.1.1. Estudios epidemiológicos sobre el consumo de frutos secos y la prevención primaria de la cardiopatía coronaria

Existen importantes evidencias epidemiológicas de estudios prospectivos realizados sobre amplias cohortes en los que se ha relacionado el consumo frecuente de frutos secos con un menor riesgo (del orden del 36-54%) de mortalidad por enfermedad cardiovascular o muerte súbita.

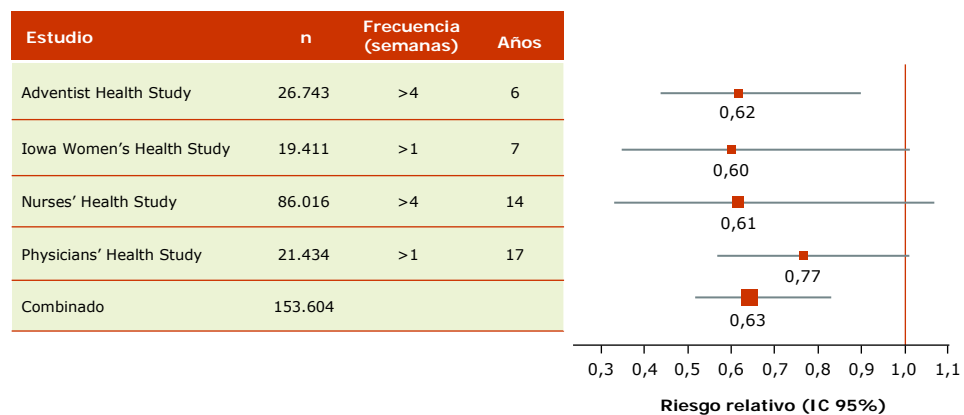
El *Adventist Health Study* (Fraser *et al.* 1992) fue el primer estudio en despertar interés por los frutos secos y su relación con un menor riesgo de padecer cardiopatía coronaria. En este estudio prospectivo de 6 años de duración se hizo el seguimiento de los hábitos alimentarios y de los informes médicos de enfermedad cardiovascular de aproximadamente 27.000 Adventistas del Séptimo Día de California. La frecuencia del consumo de frutos secos mostró una relación inversa con el riesgo de padecer infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal o muerte por enfermedad coronaria. En comparación a aquellos sujetos que ingerían raramente frutos secos, los sujetos que consumían una ración de frutos secos de 1 a 4 veces por semana presentaban un riesgo 26% menor de padecer IAM no mortal y un riesgo 27% menor de mortalidad por cardiopatía coronaria, mientras que los que consumían ≥ 5 veces por semana una ración de frutos secos mostraron un riesgo 48% menor de padecer un IAM y un riesgo 38% menor de muerte por enfermedad coronaria (Fraser *et al.* 1992).

A partir de este estudio, la mayoría de los estudios epidemiológicos que analizan esta relación han obtenido resultados similares. Así por ejemplo, el *Iowa Women's Health Study* (Kushi *et al.* 1996), tras 7 años de seguimiento de una amplia cohorte de mujeres (19.411 mujeres postmenopáusicas) analizó la relación existente entre los hábitos alimentarios y el estilo de vida, y el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Las mujeres que se encontraban en el cuartil más elevado de consumo de frutos secos presentaban un riesgo 40% menor de padecer enfermedad coronaria mortal, en comparación con las del cuartil inferior, que raras veces o nunca consumían frutos secos. En el *Nurses' Health Study* (Hu *et al.* 1998) también se investigó la relación entre el consumo de frutos secos y la enfermedad coronaria en una cohorte de 86.016 enfermeras seguidas durante 14 años. Tras ajustar por diferentes posibles factores confusores (edad, menopausia, índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, toma de terapia estrogénica, antecedentes familiares de IAM, uso de vitaminas, alcohol, aspirina, ejercicio físico e ingesta total de

energía), se observó un riesgo 39% menor de enfermedad coronaria mortal, 32% menor de de IAM no mortal y un 35% menor de enfermedad coronaria total en las que consumían frutos secos ≥ 5 veces/semana en comparación con las que lo hacían menos de una vez al mes. Por último, en el *Physicians' Health Study* (Albert *et al.* 2002) donde se siguió una cohorte de 22.071 médicos durante 17 años, sólo se observó una relación inversa no significativa entre el consumo de frutos secos y la mortalidad por enfermedad coronaria en aquellos sujetos que consumían frutos secos más de 1 vez por semana. En este estudio, el consumo frecuente de frutos secos también se relacionó inversamente con el riesgo de insuficiencia cardíaca, pero no con el riesgo de IAM no mortal.

Tras analizar conjuntamente estos 4 estudios prospectivos observacionales (**Figura 1**), se ha observado recientemente en un metanálisis (Kelly y Sabaté 2006) que la reducción media del riesgo de muerte por enfermedad coronaria es del 37% (RR: 0,63; IC 95%: 0,51-0,83).

Figura 1. Estudios prospectivos de cohortes relacionando el menor consumo de frutos secos con la cardiopatía coronaria.



Riesgo relativo e intervalos de confianza del 95% derivados de la comparación de índices de incidencia entre la mayor y la menor frecuencia de consumo de frutos secos y ajustados de forma similar para múltiples factores de riesgo. El tamaño del marcador representa el número de individuos. Adaptada de Kelly y Sabaté (2006).

2.1.2. Los frutos secos y la prevención secundaria de la cardiopatía coronaria

El efecto cardioprotector de los frutos secos también se ha observado en sujetos que previamente habían padecido un infarto de miocardio. Mediante un estudio transversal se evaluó el efecto del consumo de frutos secos en pacientes hipercolesterolémicos que habían padecido infarto de miocardio. Aquellos sujetos que presentaron un consumo mayor de una ración de frutos secos a la semana, presentaban un riesgo 25% menor de enfermedad

cardiovascular que aquellos sujetos que consumían menos de una ración al mes (RR: 0,75; IC 95%: 0,49-1,15; P para la tendencia 0,03) (Brown *et al.* 1999).

Además, en otro estudio prospectivo realizado en Inglaterra y Gales se ha observado que el riesgo relativo de muerte por cardiopatía isquémica fue inferior en los sujetos que consumían más de 4 veces a la semana frutos secos, que en aquellos que lo hacían menos de una vez (RR: 87; IC 95%: 45-168) (Mann *et al.* 1997). Más recientemente, en otro estudio prospectivo realizado en una cohorte formada por 54.656 mujeres del *Nurses' Health Study* con diabetes tipo 2 (Li *et al.* 2009), se ha observado que las mujeres que consumían frutos secos al menos 5 veces a la semana presentaron un riesgo 44% menor de enfermedad cardiovascular (IC 95%: 11-64) y un 44% menor de infarto de miocardio (IC 95%: 3-67).

En el estudio *Cholesterol And Recurrent Events (CARE)*, de prevención secundaria de la cardiopatía coronaria con pravastatina, se ha observado el efecto cardioprotector del consumo de frutos secos en una población que previamente había experimentado un IAM. Tras evaluar la frecuencia de recidiva de IAM en 3.575 sujetos con hipercolesterolemia, de edades entre 21 y 75 años, durante un periodo de seguimiento medio de 4,2 años, se observó que los individuos que consumían más de 1 ración de frutos secos a la semana presentaban un riesgo 25% menor de cardiopatía coronaria en comparación con los que los nunca o casi nunca ingerían frutos secos (RR: 0,75; IC 95%: 0,49-1,15; p para tendencia: 0,03). Este efecto cardioprotector no se modificó tras ajustar por edad, tabaquismo, ingesta de fibra, frutas y verduras, toma de suplementos de minerales y vitaminas antioxidantes (Brown *et al.* 1999).

2.2. Frutos secos y perfil lipídico

2.2.1. Potenciales mecanismos de acción

Los frutos secos han sido objeto de una investigación intensa debido a su potencial para reducir el riesgo de enfermedades coronarias y mejorar el perfil lipídico sanguíneo en base a sus singulares atributos nutricionales (Sabaté *et al.* 2006, Brufau *et al.* 2006). Se han propuesto diversos mecanismos por los que los frutos secos podrían ejercer un efecto favorable sobre el perfil lipídico y las enfermedades cardiovasculares.

Se ha sugerido que el efecto beneficioso sobre el perfil lipídico observado tras el consumo de frutos secos podría atribuirse a su elevado contenido en grasa insaturada (Mattson y Grundy 1985, Mensink y Katan 1989, Reaven *et al.* 1991). Mientras la ingesta de AGS se ha asociado a un incremento de los niveles de colesterol en sangre debido a una disminución de la actividad

de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) hepáticos, el consumo de grasas insaturadas se ha relacionado con efectos contrarios. La ingesta de AGMI estimula selectivamente la secreción de lipoproteínas ricas en triglicéridos que contienen apoE y disminuye la secreción de aquellas que carecen de apoE o apoC-III. Como resultado, los AGMI disminuyen el tiempo de circulación de las partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y duplican el aclaramiento directo de los triglicéridos circulantes (Zheng *et al.* 2008). Paralelamente, la sustitución del consumo de AGS por AGPI reduce el número de partículas LDL circulantes, observándose una reducción de las concentraciones de LDL-apoB y VLDL-apoB (Grund y Denke 1990). Se ha demostrado también que la sustitución de los AGS por ácido linoleico causa un incremento de la actividad del receptor LDL (Grund y Denke 1990). Por lo tanto, la sustitución de las grasas saturadas por grasas ricas en AGMI o AGPI restaura la afinidad de los receptores LDL y disminuye las concentraciones de colesterol LDL (Kris-Etherton *et al.* 1999^a).

Por otro lado, la fibra alimentaria y los fitoesteroles, componentes importantes en los frutos secos, pueden contribuir también a la disminución de las cifras de colesterol inhibiendo la absorción de colesterol en el tracto digestivo al interferir con la solubilización del colesterol en las micelas intestinales. La fibra soluble actúa aumentando la viscosidad del contenido ileal, fijando ácidos biliares en el intestino y promoviendo la eliminación fecal de éstos (Meseguer *et al.* 1997). Además, los fitoesteroles inhiben la reesterificación del colesterol a nivel de la actividad de la enzima acil-CoA-colesterol-O-aciltransferasa (ACAT), y aumentan la actividad y la expresión del transportador ABC, acelerando el flujo de colesterol desde las células intestinales al lumen intestinal (Brufau *et al.* 2008). Recientemente, se ha demostrado que la baja bioaccesibilidad del contenido lipídico de los frutos secos juega un papel primario en la determinación de la lipemia postprandial y, probablemente, esto se deba a la capacidad que tienen la estructura y la pared celular de los frutos secos a actuar como barrera física y encapsular su contenido lipídico (Berry *et al.* 2008).

2.2.2. Estudios epidemiológicos

La mayoría de los estudios epidemiológicos publicados hasta el momento y presentados en el apartado de *Frutos secos y salud cardiovascular* se han centrado en estudiar la asociación entre el consumo habitual de frutos secos y el riesgo de padecer enfermedad coronaria. Pocos estudios han asociado directamente el consumo de estos alimentos con el perfil lipídico. Así por ejemplo, Lavedrine y colaboradores (1999), a través de un estudio transversal, observaron una asociación entre el consumo de nueces o aceite de nuez y el perfil lipídico en una población francesa que solía consumir nueces en su dieta habitual. El elevado consumo de nueces o

aceite de nuez (uso diario de aceite de nuez y consumo de nueces más de 2 veces a la semana) se asoció a mayores concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y ApoA1 en comparación a un bajo consumo. No se detectaron asociaciones significativas entre el consumo de nueces y el colesterol LDL o los triglicéridos.

Los resultados obtenidos a partir de los estudios epidemiológicos mencionados han sido un estímulo importante para la realización de numerosos ensayos clínicos con el objetivo de evaluar los efectos del consumo de frutos secos sobre los principales factores de riesgo cardiovascular, es decir, el perfil lipídico y las lipoproteínas.

2.2.3. Estudios de intervención

El primer ensayo clínico de intervención analizando el efecto sobre el perfil lipídico de una dieta suplementada con frutos secos fue realizado en 1993 por el grupo de Sabaté y colaboradores en la Universidad de Loma Linda (California). Se estudió en 18 hombres sanos el efecto sobre el perfil lipídico que produciría el consumo de dos dietas isocalóricas muy bajas en grasa, una de ellas enriquecida con 84 g/día de nueces. Los resultados obtenidos mostraron un claro efecto hipocolesterolemiante del consumo de la dieta suplementada con nueces en comparación a la dieta sin nueces añadidas.

A partir de este estudio, se han realizado más de 30 ensayos clínicos con el objetivo de evaluar el efecto del consumo de distintos tipos de frutos secos sobre el perfil lipídico. Estos estudios han sido realizados en grupos poblacionales heterogéneos, de diferentes edades, algunos con individuos sanos y otros en pacientes con hipercolesterolemia, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico (SM) o de alto riesgo cardiovascular. El consumo de frutos secos se ha evaluado en el contexto de dietas bajas en grasa o en el contexto de patrones alimentarios como la dieta mediterránea, occidental o japonesa. Los frutos secos más estudiados hasta la fecha han sido las nueces y las almendras, seguido de las nueces de Macadamia, los pistachos, las avellanas, las pacanas, los cacahuetes y los anacardos, sin que hasta el momento se hayan publicado estudios evaluando el efecto de los piñones o las nueces de Brasil (**Tabla 7**).

Estos estudios han demostrado de manera consistente que el consumo de una dieta suplementada en frutos secos o aceite de frutos secos contribuye a disminuir las concentraciones plasmáticas de colesterol total y en particular de la fracción LDL. De hecho, los resultados de un análisis sistemático de ensayos clínicos utilizando este grupo de alimentos, demuestra que el porcentaje de reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL tras el consumo de una dieta rica en frutos secos se encuentra entre el 3% y el 19%, mientras

que no se han observado cambios importantes en las concentraciones de triglicéridos o colesterol HDL, en la mayoría de estos estudios, cuando se comparan con el consumo de dietas de referencia sin suplementar con frutos secos (Griel y Kris-Etherton 2006). En una revisión de 13 ensayos clínicos para estimar el efecto del consumo de nueces sobre el perfil lipídico se ha observado que las dietas suplementadas con nueces (10-24% del aporte energético total), en comparación a dietas de referencia sin frutos secos, disminuyen significativamente las concentraciones de colesterol total y colesterol LDL, sin observarse efecto alguno sobre las concentraciones de triglicéridos o colesterol HDL (Banel y Hu 2009).

Recientemente, en otra revisión de 31 ensayos clínicos evaluando el efecto del consumo de frutos secos sobre el perfil lipídico, 10 de ellos han demostrado un aumento significativo de los niveles de colesterol HDL, 6 estudios han observado una disminución de las concentraciones de triglicéridos, mientras que el resto de los estudios no han observado una respuesta significativa de las concentraciones de colesterol HDL y/o triglicéridos tras comparar el efecto del consumo de dietas de referencia sin frutos secos (Internacional Nut and Dried Food Foundation, 2009).

Además, en la **tabla 7** se muestra que en diversos ensayos clínicos la disminución en las concentraciones de colesterol total y del colesterol LDL observadas tras la suplementación de frutos secos en comparación a dietas referencia sin suplementación se acompaña, en la mayoría de los casos, de una disminución significativa de las concentraciones de ApoB.

Algunos de los estudios anteriores han observado un claro efecto dosis-respuesta del consumo de frutos secos sobre las concentraciones de colesterol. Por ejemplo, Jenkins y colaboradores (2002) evaluaron el efecto del consumo de tres dietas bajas en grasa: dos de las dietas estaban suplementadas con diferentes cantidades de almendras (50-100 g/día o 25-50 g/día) y la otra suplementada con bollos de harina integral. Tras la ingesta de las dietas suplementadas con almendras se produjo una reducción superior de las concentraciones plasmáticas de colesterol total y colesterol LDL con respecto al consumo de la dieta de referencia. Tras la dieta suplementada con mayor cantidad de almendras se observó una reducción media del 5.6% en las concentraciones de colesterol total y del 9.4% en las de colesterol LDL (**Tabla 7**). Esta reducción fue inferior tras la ingesta de la dieta baja en grasa suplementada con una menor cantidad de almendras (-3,1% y -4,4% para el colesterol total y el colesterol LDL, respectivamente).

Como anteriormente se ha apuntado, el efecto hipocolesterolemiantes que se ha observado tras el consumo de los frutos secos, en principio, podría explicarse por la cantidad y el tipo de

ácidos grasos que contienen, que son principalmente insaturados. Así que diferentes estudios han sido diseñados con el objetivo de comparar el efecto que produciría la sustitución de grasas monoinsaturadas contenidas en una dieta saludable, por las grasas contenidas en los frutos secos. Entre varios trabajos al respecto, cabe destacar el estudio realizado por Zambón y colaboradores (2000) en el que se comparó en pacientes hipercolesterolémicos el efecto de una dieta mediterránea rica en aceite de oliva con el de una dieta nutritivamente similar pero enriquecida con nueces sustituyendo a ácidos grasos monoinsaturados. Tras el consumo de la dieta suplementada con nueces se observó una disminución significativa del colesterol total y del colesterol LDL con respecto a las reducciones producidas por el consumo de la dieta mediterránea sin suplementar. Además, Kris-Etherton y colaboradores (1999)^b compararon los resultados de los estudios que habían examinado el efecto de dietas que contenían frutos secos sobre las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en sangre y observaron que el consumo de frutos secos se asocia a una reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol de aproximadamente un 25% superior de lo que cabría esperar a partir de las ecuaciones predictivas de modificaciones del colesterol plasmático según consumo de ácidos grasos en la dieta. Por ello, sugirieron que además del efecto producido por el perfil favorable de los ácidos grasos de los frutos secos, otros compuestos contenidos en este grupo de alimentos podrían contribuir en la reducción del colesterol.

En otros estudios también se ha observado que el consumo de frutos secos afectaría también las diferentes subclases de lipoproteínas en plasma. Almario y colaboradores (2001) evaluaron el efecto del consumo de 4 dietas administradas de forma secuencial en 18 pacientes hipercolesterolémicos: dieta habitual suplementada o no con 48 g/día de nueces o dieta baja en grasa suplementada o no con 48 g/día de nueces. Tras el consumo de nueces se observó en plasma un menor porcentaje de partículas LDL pequeñas densas en comparación al porcentaje observado tras consumir sólo la dieta habitual. Aunque, las dietas suplementadas con nueces no produjeron una mejoría en el perfil lipídico clásico (colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL), el efecto observado de reducción en las partículas LDL pequeñas y densas podría ayudar a explicar los beneficios observados sobre la enfermedad cardiovascular tras el consumo de frutos secos.

La magnitud de reducción del riesgo de padecer una cardiopatía coronaria atribuible al consumo de frutos secos reportado en los estudios epidemiológicos, no puede explicarse solamente por la mejoría del perfil lipídico. Evaluando diferentes estudios epidemiológicos poblacionales se ha podido establecer que una disminución de un 1% en los niveles de colesterol LDL se asocia a una disminución del 2% en la mortalidad coronaria. Si el consumo de

una ración de frutos secos se asocia a una disminución del 7% en los niveles de colesterol LDL, esto explicaría una reducción del 14% en el riesgo de enfermedad coronaria (muy por debajo de lo observado en los estudios epidemiológicos que es del 40-50%).

Por tanto, a parte de la capacidad que tienen los frutos secos de reducir los niveles de colesterol, otros mecanismos deben estar implicados en la reducción de la mortalidad cardiovascular observada. Entre estos mecanismos cabe destacar la capacidad que tienen los frutos secos de modular los procesos inflamatorios y de oxidación o la capacidad de modular la resistencia a la insulina y la función endotelial.

Tabla 7. Ensayos clínicos que evalúan el efecto del consumo de frutos secos *versus* una dieta de referencia sobre el perfil lipídico.

Autor y año	Sujetos	Semanas	Dieta referencia	Diseño del estudio	Fruto seco	Dosis (g/d)	% Cambio					
							C-total	LDL-c	HDL-c	TG	Apo AI	Apo B
NUEZ												
Sabaté <i>et al.</i> 1993	18 sanos	4	Baja en grasa	Cruzado	Nueces	84	-12,4*	-16,3*	-4,9*	-8,3	ND	ND
Abbey <i>et al.</i> 1994	16 sanos	3	Australiana	Secuencial	Nueces	68	-7,0*	-10,0*	3,1	4,3	ND	ND
Chisholm <i>et al.</i> 1998	21 HC	4	Baja en grasa	Cruzado	Nueces	78	-2,0	-3,9	2,5	7,5	1,2	-5,4*
Zambón <i>et al.</i> 2000	49 sanos	6	Mediterránea	Cruzado	Nueces	41-56	-4,1*	-5,9*	3,2	-6,1	0,6	-4,7*
Almario <i>et al.</i> 2001	18 HC	6	Baja en grasa	Secuencial	Nueces	48	-7,7*	-12,3*	1,8	-1,3	-3,4	-3,9
Muñoz <i>et al.</i> 2001	10 HC poligénico	6	Mediterránea	Cruzado	Nueces	41-56	-4,2	-6,0	0,0	-5,1	ND	-6,0
Iwamoto <i>et al.</i> 2002	40 HC	4	Japonesa	Cruzado	Nueces	44-58	-4,5*	-9,8*	-1,3	0,0	-2,4	-7,7*
Morgan <i>et al.</i> 2002	42 sanos	6	Baja en grasa	Cruzado	Nueces	64	-3,0	-3,0	2,0	-15,0*	ND	ND
Ros <i>et al.</i> 2004	21 HC	4	Mediterránea	Cruzado	Nueces	40-65	-4,3*	-6,7*	-1,3	8,3	-1,4	-4,5
Zhao <i>et al.</i> 2004	23 HC	6	Americana	Cruzado	Nueces Aceite	37 15	-10,7* -10,9*	-11,0* -12,3*	-5,9* -2,5	-18,4* -18,4*	-5,3* -4,0	-9,0* -9,0*
ALMENDRA												
Spiller <i>et al.</i> 1992	26 HC	9	Habitual	Intervención única	Almendras	100	-8,9*	-12,3*	0,0	-4,4	ND	ND
Abbey <i>et al.</i> 1994	16 sanos	3	Australiana	Secuencial	Almendras	84	-5,0*	-9,0*	0,0	1,4	ND	ND
Hyson <i>et al.</i> 2002	22 sanos	6	Habitual	Cruzado	Almendras Aceite	66 35	-4,3* -4,5*	-6,41* -6,6*	4,3* 6,9*	-14,5* -15,3*	-6,1 -4,3	1,1 5,3
Jenkins <i>et al.</i> 2002	27 HC	4	Baja en grasa	Cruzado	Almendras	37 73	-3,1* -5,6*	-4,4* -9,4*	4,6* 3,8*	-9,7 -1,2	1,2 1,1	-3,0 -7,3*
Lovejoy <i>et al.</i> 2002	30 DM2	4	Baja en grasa Mediterránea	Cruzado Cruzado	Almendras	57-113	0,0 -1,3	0,0 -2,7	-2,6 -3,4	5,0* 5,4	ND ND	ND ND
Sabaté <i>et al.</i> 2003	25 sanos	4	Baja en grasa	Cruzado	Almendras	34 68	-0,9 -4,4*	-1,1 -7,0*	-0,8 1,7	0,0 -3,3	0,8 2,1	-0,9 -6,6*
Spiller <i>et al.</i> 2003	38 HC	4	Habitual	Paralelo	Crudas Tostadas Mantequilla	100 100 100	-6,9* -4,9* -4,5	-11,9* -7,3* -7,0*	0,0 0,0 8,3	10,5 0,5 -17,6	ND ND ND	ND ND ND
Wien <i>et al.</i> 2003	52 (IMC ≥ 25)	24	Hipocalórica y elevada en H de C	Paralelo	Almendras	84	-4,0	-5,0	-21,0*	-2,2	ND	ND

Tabla 7. Continuación.

Autor y año	Sujetos	Semanas	Dieta referencia	Diseño del estudio	Fruto seco	Dosis (g/d)	% Cambio					
							C-total	LDL-c	HDL-c	TG	Apo AI	Apo B
MACADAMIA												
Colquhou <i>et al.</i> 1996	14 HC	4	Baja en grasa y elevada en H de C	Cruzado	Macadamias	50-100	-7,7*	-10,9*	0,8	-20,9*	ND	ND
Curb <i>et al.</i> 2000	30 HC	4	Americana	Cruzado	Macadamias	NE	-4,8*	-4,5*	-4,2*	-9,2*	ND	ND
Garg <i>et al.</i> 2003	17 HC	4	Habitual	Secuencial	Macadamias	48	-3,2*	-6,0*	6,7*	-2,8	ND	ND
Griel <i>et al.</i> 2008	25 HC	5	Americana	Cruzado	Macadamias	43	-9,4*	-8,7*	-7,5*	-2,5	ND	ND
PISTACHO												
Edwards <i>et al.</i> 1999	10 HC	3	Habitual	Cruzado	Pistachos	68	-1,6*	-12,2	12,0*	-4,4	ND	ND
Kocyigit <i>et al.</i> 2006	44 sanos	3	Habitual	Paralelo	Pistachos	65-75	-11,0*	-1,0	24,1*	-8,6	ND	ND
Sheridan <i>et al.</i> 2007	15 HC	4	Habitual	Cruzado	Pistachos	57-85	-3,7	-9,2	5,6*	0,8	5,8	-4,0
Gebauer <i>et al.</i> 2008	28 HC	4	Baja en grasa	Cruzado	Pistachos	32-63 63-126	-6,8* -8,5*	-9,9* -12,8*	0,0 3,4	-10,4 -17,4*	0,0 -0,2	-4,7* -5,6*
AVELLANA												
Durak <i>et al.</i> 1999	30 sanos	4	Habitual	Secuencial	Avellanas	69	-6,1*	-18,7*	7,3*	24,8*	ND	ND
Mercanligil <i>et al.</i> 2007	15 HC	4	Baja en grasas y elevada en H de C	Secuencial	Avellanas	40	0,6	2,5	13,6*	-22,4	2,7	-5,6
CACAHUETE												
O'Byrne <i>et al.</i> 1997	12 HC	24	Americana	Secuencial	Cacahuetes	35-68	-9,8*	-11,5*	-8,0*	-0,6	-5,9	-8,3
Kris-Etherton <i>et al.</i> 1999 ^a	26 sanos	3,4	Americana	Cruzado	Aceite Mantequilla	NE NE	-8,9* -10,9*	-11,1 -13,9	-2,3 -2,3	-11,3* -12,8*	-3,2 -3,9	-5,9* -8,9*
PACANA												
Morgan <i>et al.</i> 2000	19 sanos	8	Americana	Paralelo	Pacanas	68	-15,9*	-18,8*	6,8*	-21,0	ND	ND
Rajaram <i>et al.</i> 2001	23 sanos	4	Baja en grasa	Cruzado	Pacanas	72	-6,5*	-10,5*	6,1*	-10,1*	2,3*	-10,1*

Abreviaciones: HC, hipercolesterolémicos; DM2, diabetes mellitus tipo 2; SM, síndrome metabólico; H de C, hidratos de carbono; ND, no datos; NE, no especificado. * Prueba estadística diferencia de los cambios respecto al valor de la dieta referencia, P<0,05.

2.3. Frutos secos e inflamación

2.3.1. Potenciales mecanismos de acción

La inflamación crónica se ha relacionado con la etiología y la progresión de la placa de ateroma. En este sentido, la mejora del estado inflamatorio podría ser un mecanismo a través del cual el consumo de frutos secos podría reducir el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular. Se ha sugerido que los frutos secos contienen diversos macro y micronutrientes que podrían mejorar los procesos de inflamación. Entre ellos cabe destacar el magnesio, la fibra, el ácido α -linolénico, la L-arginina y los antioxidantes.

Diversos estudios transversales han observado una asociación inversa entre la ingesta de cada uno de estos componentes por separado y los marcadores de inflamación. Por ejemplo, las concentraciones periféricas de proteína C reactiva (PCR), marcador sensible de inflamación sistémica de bajo grado, se han asociado inversamente con la ingesta de magnesio (King *et al.* 2005, Song *et al.* 2005, Bo *et al.* 2006, Song *et al.* 2007, Chacko *et al.* 2009), fibra dietética (Ajani *et al.* 2004, Qi *et al.* 2006), ácido α -linolénico (Yoneyama *et al.* 2007, Poudel-Tandukar *et al.* 2009, Lopez-Garcia *et al.* 2004), L-arginina (Wells *et al.* 2005) o flavonoides (Chun *et al.* 2008); las concentraciones de Interleucina-6 (IL-6) con la ingesta de magnesio (Chacko *et al.* 2009), fibra (Ma *et al.* 2008) y ácido α -linolénico (Lopez-Garcia *et al.* 2004); las concentraciones de E-selectina con la ingesta de magnesio (Song *et al.* 2007, Chacko *et al.* 2009) y ácido α -linolénico (Lopez-Garcia *et al.* 2004); mientras que las concentraciones de factor de necrosis tumoral α (TNF- α) o el receptor 2 del TNF- α con la ingesta de magnesio (Chacko *et al.* 2009) y fibra (Qi *et al.* 2006, Ma *et al.* 2008), respectivamente; y, por último, las concentraciones de la molécula 1 de adhesión vascular (VCAM-1) con la ingesta de magnesio (Song *et al.* 2007, Chacko *et al.* 2009).

Los resultados de la evidencia epidemiológica coinciden con aquellos obtenidos en los estudios de intervención. Así, pues, seis estudios de intervención realizados en diferentes tipos de poblaciones sanas o con sobrepeso u obesidad han reportado que una elevada ingesta de fibra ($\geq 3,3$ g/MJ) reduce significativamente las concentraciones de PCR del orden del 25 al 54% (Junker *et al.* 2001, Esposito *et al.* 2003, Jenkins *et al.* 2003, Esposito *et al.* 2004, Koren *et al.* 2006, King *et al.* 2007), mientras que la suplementación con fibra de *psyllium* no consigue disminuir significativamente las concentraciones de PCR en sujetos con sobrepeso u obesidad (King *et al.* 2008). Sin embargo, en un estudio de intervención randomizado de 3 meses de duración realizado en pacientes con dislipidemia, Rallidis y colaboradores (2003) demostraron que la suplementación dietética con ácido α -linolénico disminuyó significativamente las

concentraciones séricas de PCR, amiloide sérico A e IL-6 en comparación a la suplementación con ácido linoleico.

Los mecanismos por los que estos componentes presentes en los frutos secos influyen en la respuesta inflamatoria no son del todo conocidos. Sin embargo, se ha observado que estos constituyentes podrían ejercer efectos antiinflamatorios inhibiendo: a) la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B) (Mazur *et al.* 2007, Ricote *et al.* 1998, Rahman *et al.* 2006), que es un factor de transcripción implicado en la respuesta inmune e inflamatoria a través de la regulación de la expresión genética de un gran número de citoquinas y otros genes de la respuesta inmune (Yamamoto *et al.* 2001, Kabe *et al.* 2005); b) las enzimas ciclooxigenasas 2 (COX-2) (Plummer *et al.* 1999, Rahman *et al.* 2006), enzimas responsables de la síntesis de prostaglandinas; o c) las enzimas lipooxigenasas (LOX) (Laughton *et al.* 1991), responsables de la síntesis de leucotrienos; entre otros posibles mecanismos.

2.3.2. Estudios epidemiológicos

En tres estudios transversales el consumo de frutos secos se asoció de forma inversa a las concentraciones periféricas de diferentes marcadores de inflamación.

En un primer estudio, Jiang y colaboradores (2006) analizaron la asociación entre el consumo de frutos secos o semillas y la inflamación en 6.080 sujetos sanos del *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA). Tras ajustar por diferentes posibles factores confusores (edad, sexo, raza/origen étnico, trabajo, educación, ingresos, tabaco, actividad física, uso de suplementos de aceite de pescado y otros factores dietéticos), la frecuencia de consumo de frutos secos y semillas se relacionó inversamente con las concentraciones periféricas plasmáticas de PCR, IL-6 y fibrinógeno.

En un segundo estudio, se determinó si la adherencia a una dieta tipo mediterránea se asociaba a concentraciones elevadas de adiponectina en 987 mujeres diabéticas pertenecientes a la cohorte del *Nurses' Health Study*. De entre los diferentes componentes del patrón de la dieta mediterránea, el alcohol, los frutos secos y los granos enteros mostraron una asociación positiva y significativa con las concentraciones plasmáticas de adiponectina (Mantzoros *et al.* 2006). Tras ajustar por la edad y la energía ingerida, las concentraciones medias de adiponectina fueron 21% mayores en los individuos situados en el mayor quintil de consumo de frutos secos en comparación con los que se situaban en el quintil más bajo de consumo. Mientras que tras ajustar por otras covariables, incluyendo el IMC, esta asociación se atenuó pero permaneció significativa.

Finalmente, en un estudio transversal realizado sobre los primeros 772 participantes del estudio PREvención con DIeta MEDiterránea (PREDIMED) (con elevado riesgo cardiovascular) se estudió la relación entre la adherencia al patrón dietético mediterráneo o sus componentes y las concentraciones periféricas de diversos marcadores de inflamación (Salas-Salvadó *et al.* 2008^a). Aquellos sujetos que consumían más frutos secos (>18,8 g/día), presentaban los niveles en suero de VCAM-1, molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1), PCR e IL-6 más bajos, aunque esta asociación sólo fue estadísticamente significativa para ICAM-1 (P para la tendencia, <0,05).

2.3.3. Estudios de intervención

Los resultados observados en los estudios epidemiológicos anteriores están en concordancia con los obtenidos en diversos ensayos clínicos. Hasta el momento, se ha publicado un ensayo agudo y siete crónicos en los que se analiza el efecto del consumo de frutos secos sobre marcadores inflamatorios.

Cortés y colaboradores (2006) observaron un aumento postprandial similar de las concentraciones de los marcadores de inflamación tras la ingesta de dos comidas, una enriquecida con nueces y otra enriquecida con aceite de oliva (80 g de grasa y 35% de ácidos grasos saturados, ambas comidas), con excepción de la E-selectina cuyas concentraciones fueron menores tras el consumo de una comida rica en nueces en comparación a la comida rica en aceite de oliva.

De entre los estudios crónicos, cuatro han demostrado que los frutos secos tienen un efecto protector frente a la inflamación, mientras que tres no han observado efecto. Por ejemplo, en dos ensayos cruzados realizados en sujetos hipercolesterolémicos que recibieron 2 dosis de almendras (Jenkins *et al.* 2002) o una dosis única de nueces que representaba aproximadamente el 18% de la energía (Ros *et al.* 2004), no se observó efecto alguno sobre las concentraciones plasmáticas de PCR. Tampoco Mukkudem-Petersen y colaboradores (2007) observaron mejoras en las concentraciones séricas de PCR tras estudiar el efecto del consumo de una dieta rica en nueces y una dieta rica en anacardos en comparación a una dieta control (sin frutos secos) durante 8 semanas en sujetos con SM. Por el contrario, un ensayo clínico de 4 semanas de duración ha demostrado que el consumo regular de macadamias (40-90 g/día), cantidad que equivaldría al 15% de la ingesta energética total diaria, disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de leucotrienos B4 en sujetos hipercolesterolémicos (Garg *et al.* 2007), lo que sugiere que el consumo crónico de frutos secos puede mejorar la respuesta inflamatoria *in vivo*. Recientemente, el consumo, durante 4

semanas, de una dieta rica en pistachos (20% del total de la energía ingerida en forma de grasa monoinsaturada), en comparación a una dieta mediterránea disminuyó las concentraciones séricas de IL-6 en hombres sanos que vivían en un ambiente controlado (Sari *et al.* 2009). Mediante un estudio con diseño cruzado, Rajaram y colaboradores (2009) estudiaron en sujetos sanos el efecto del consumo de tres dietas isocalóricas durante cuatro semanas cada una, dieta control cardiosaludable (<30% de energía en forma de grasa), dieta con un bajo contenido en almendras (34 g/2.000 kcal o 10% de la energía total diaria en forma de almendras) y dieta con un elevado contenido en almendras (68 g/2.000 kcal o 20% de la energía de almendras), sobre diversos marcadores de inflamación. Las concentraciones séricas de E-selectina disminuyeron significativamente con la dieta con elevado contenido en almendras en comparación a la dieta control. El incremento del porcentaje de energía de las almendras y, por lo tanto, del contenido en grasa monoinsaturada de la dieta disminuyó progresivamente las concentraciones séricas de E-selectina, aunque no se observó un efecto dosis-respuesta claro. Ambas dietas con almendras disminuyeron significativamente las concentraciones séricas de PCR en comparación a la dieta control, aunque tampoco se observó una respuesta dosis dependiente. Sin embargo, no se observó efecto alguno sobre las concentraciones de IL-6 o fibrinógeno.

Además, Zhao y colaboradores (2007) evaluaron el efecto de una dieta rica en ácido α -linolénico (proveniente de nueces, aceite de nuez y aceite de linaza), en comparación a una dieta tipo americana, sobre las concentraciones séricas de citoquinas proinflamatorias y la producción de citoquinas en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) de sujetos hipercolesterolémicos. La dieta rica en ácido α -linolénico inhibió la producción de PBMCs de IL-6, interleucina 1 β (IL-1 β) y TNF- α ; y disminuyó las concentraciones séricas de TNF- α . El mismo grupo de Zhao y colaboradores (2005) observó, a través de un estudio *in vitro*, que los ácidos α -linolénico, linoleico y docosahexaenoico disminuyeron la producción de IL-6, IL-1 β y TNF- α de modo dosis-dependiente en células THP-1 estimuladas con lipopolisacáridos, en comparación al ácido palmítico. Recientemente, Jiménez-Gómez y colaboradores (2009) observaron una menor respuesta postprandial en la expresión del ácido ribonucleico (ARN) de la IL-6 en PBMCs de sujetos sanos después de consumir un desayuno rico en nueces (4% de ácido α -linolénico) en comparación a un desayuno rico en mantequilla con un 60% de grasa cada uno. El efecto beneficioso observado sobre la inflamación en este estudio podría atribuirse a la sustitución de los AGS más que al contenido en ácido α -linolénico de las nueces. Por lo tanto, la sustitución de AGS por frutos secos y otras fuentes de ácido α -linolénico de la dieta podría ser apropiado para disminuir la inflamación y el riesgo cardiovascular (Zhao *et al.* 2005, Zhao *et al.* 2007).

También se ha estudiado el efecto beneficioso del consumo de frutos secos sobre biomarcadores inflamatorios en el contexto de una dieta mediterránea. En el estudio PREDIMED, Estruch y colaboradores (2006) observaron una disminución de las concentraciones plasmáticas de IL-6, ICAM-1 y VCAM-1 en los sujetos randomizados a dos grupos con dieta mediterránea (una suplementada con frutos secos y otra con aceite de oliva) en comparación a aquellos que recibieron una dieta control baja en grasa después de tres meses de intervención. En resultados recientes del ensayo PREDIMED se ha observado que aquellos sujetos que, después de tres meses, incrementaron la adherencia a las dos dietas mediterráneas mostraron una menor activación celular inmune y una disminución de las concentraciones plasmáticas de biomarcadores inflamatorios relacionados con la aterogénesis en comparación a aquellos participantes que consumían una dieta baja en grasa. En concreto, tras el consumo de la dieta mediterránea suplementada con frutos secos se observó una disminución de las concentraciones séricas de IL-6 y ICAM-1, aunque no se observaron diferencias en los cambios de las concentraciones séricas de PCR, en comparación al consumo de la dieta baja en grasa (Mena *et al.* 2009). Con el fin de analizar la influencia de la variabilidad genética en la modulación de la inflamación después del consumo de una dieta mediterránea, Corella y colaboradores (2009) estudiaron el efecto del polimorfismo -765G>C en el gen de la ciclooxigenasa-2 y -174G>C en el gen de la IL-6 sobre diversos biomarcadores inflamatorios séricos y su influencia en la respuesta a una intervención nutricional con dos dietas mediterráneas después de 3 meses de intervención. El polimorfismo IL-6-174G>C se asoció con una mayor concentración sérica de ICAM-1 tanto en hombres como mujeres y de IL-6 en hombres, aunque no se encontraron interacciones gen-dieta significativas.

En resumen, el consumo de frutos secos parece asociarse con menores concentraciones de ciertos marcadores de la inflamación. Ello podría explicar, en parte, la disminución del riesgo de diabetes o enfermedad cardiovascular que presentan los consumidores habituales de frutos secos en los estudios epidemiológicos.

2.4. Frutos secos y oxidación

2.4.1. Potenciales mecanismos de acción

El estrés oxidativo se ha asociado con el desarrollo de una gran cantidad de enfermedades crónicas, entre las que cabe mencionar las enfermedades arterioscleróticas. La susceptibilidad a la oxidación que tienen las partículas LDL se ha establecido como un factor determinante para el inicio, el establecimiento y la progresión de la placa de aterosclerosis. Los ácidos grasos poliinsaturados, especialmente aquéllos de cadena larga, son el sustrato lipídico más

susceptible de oxidarse (Bonanome *et al.* 1992, Reaven *et al.* 1993) y aunque los frutos secos contienen en su mayoría grasa de tipo monoinsaturada, a excepción de las nueces, también contienen una fracción considerable de ácidos grasos poliinsaturados.

Algunos autores han sugerido que el consumo de este grupo de alimentos, particularmente el de nueces, podría favorecer la oxidación de las LDL (Mataix *et al.* 2005) y con ello desencadenar efectos negativos sobre la salud cardiovascular. Sin embargo, los frutos secos contienen numerosos componentes bioactivos, como compuestos fenólicos, carotenoides y tocoferoles con actividad antioxidante que, por su capacidad de inducir enzimas antioxidantes y de neutralizar radicales libres (Blomhoff *et al.* 2006), contribuirían a la protección de las LDL contra la oxidación y, en consecuencia, inhibirían la formación y progresión de la placa de ateroma (Zambón *et al.* 2000, Iwamoto *et al.* 2002, Ros *et al.* 2004, Kris-Etherton *et al.* 2008). Muchos de estos antioxidantes de los frutos secos se encuentran en la piel que recubre el fruto seco formando una película rica en antioxidantes que protege al mismo fruto seco de la oxidación.

2.4.2. Estudios epidemiológicos

No existen datos epidemiológicos que corroboren una relación entre el estrés oxidativo y el consumo de frutos secos. Sin embargo, resultados de estudios epidemiológicos presentados previamente indican un efecto cardioprotector coherente y destacable asociado con el incremento en el consumo de frutos secos. La disminución de la susceptibilidad de las partículas LDL a la oxidación podría ser un mecanismo por el que el consumo de frutos secos explicaría parte de la disminución del riesgo cardiovascular observado (Salas-Salvadó *et al.* 2008^b), por ello se han diseñado numerosos ensayos clínicos para estudiar este posible efecto.

2.4.3. Estudios de intervención

Diversos ensayos clínicos realizados en humanos han estudiado el efecto del consumo de frutos secos ricos en AGMI sobre diferentes marcadores de oxidación tales como la capacidad antioxidante *in vivo*, las partículas LDL oxidadas, las concentraciones de malondialdehído (MDA), las concentraciones de isoprostanos en plasma y orina, la formación de dienos conjugados, la capacidad antioxidante enzimática y no enzimática o el daño oxidativo al ácido desoxirribonucleico (ADN). Un total de once estudios han determinado el efecto crónico del consumo de almendras (Hyson *et al.* 2002, Jenkins *et al.* 2002, Jia *et al.* 2006, Li *et al.* 2007, Jenkins *et al.* 2008), pistachos (Kocyigit *et al.* 2006, Sari *et al.* 2009), pacanas (Haddad *et al.* 2006), nueces de Brasil (Thomson *et al.* 2008), cacahuets (Hargrove *et al.* 2001) y anacardos (Davis *et al.* 2007); y tres estudios agudos con almendras (Jenkins *et al.* 2006, Berry *et al.*

2008, Torabian *et al.* 2009) sobre dichos marcadores sin observar una consistencia total. Además, se ha estudiado el efecto del consumo de nueces, los frutos secos con mayor contenido en AGPI, sobre diferentes marcadores de la oxidación en siete estudios crónicos (Zambón *et al.* 2000, Muñoz *et al.* 2001, Iwamoto *et al.* 2002, Ros *et al.* 2004, Canales *et al.* 2007, Davis *et al.* 2007 y Nus *et al.* 2007) y dos agudos (Cortés *et al.* 2006, Torabian *et al.* 2009) sin resultados concluyentes.

En referencia a los ensayos crónicos con frutos secos ricos en AGMI, Hyson y colaboradores (2002) no observaron efecto significativo sobre la formación de dienos conjugados en partículas LDL tras la administración, durante 6 semanas, de una dieta con 66 g/día de almendras enteras en comparación a una dieta isocalórica con aceite de almendra o una dieta control sin almendras en una cohorte de sujetos sanos. Sin embargo, Jenkins y colaboradores (2002) observaron una disminución significativa de los dienos conjugados en pacientes hipercolesterolémicos tras seguir una dieta baja en grasa suplementada con 37 ó 73 g/día de almendras en comparación a una dieta control baja en grasa durante 4 semanas. Además, los mismos autores, tras las dietas con almendras, también observaron menores concentraciones de MDA (medidor general de oxidación lipídica) en plasma y F2-isoprostanos (compuestos derivados de la lipoperoxidación del ácido araquidónico) en orina (Jenkins *et al.* 2008). Mediante un diseño en paralelo, Jia y colaboradores (2006) randomizaron 30 hombres fumadores a seguir una dieta estándar o bien una dieta enriquecida con 84 ó 168 g/día de harina de almendras durante 4 semanas. Los sujetos que siguieron la dieta enriquecida con almendras experimentaron una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de MDA, mientras que no se encontraron efectos significativos del consumo de almendras sobre la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa (enzimas responsables del mantenimiento del equilibrio óxido-reductor). Li y colaboradores (2007) mediante un estudio cruzado de 4 semanas cada periodo y realizado también en sujetos fumadores, observaron un efecto beneficioso del consumo de 84 g de harina de almendras sobre las concentraciones de MDA en orina y un incremento de la actividad enzimática de superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa en comparación a una dieta control sin almendras. Referente a los estudios agudos, Jenkins y colaboradores (2006), mediante un diseño cruzado randomizado, observaron que el consumo de un suplemento de 60 g de almendras a una comida basal no influyó significativamente sobre la capacidad antioxidante postprandial determinada en suero. Con un diseño similar, Berry y colaboradores (2008) tampoco observaron que el consumo de magdalenas que contenían 96,5 g de almendras o 20 g de aceite de almendra y 47 g de harina de almendra desgrasada, influyera significativamente sobre las concentraciones plasmáticas de 8-isoprostane- $F_2\alpha$ (un marcador de peroxidación lipídica) postprandiales en plasma.

En cuanto a los pistachos, Kocyigit y colaboradores (2006) utilizaron un diseño en paralelo para estudiar el efecto del consumo de una dieta regular isocalórica o una dieta con pistachos durante 3 semanas. El grupo al que se le administró la dieta con pistachos experimentó un incremento significativo del potencial antioxidante en plasma, determinado como la capacidad de inhibir la producción de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) y una disminución de las concentraciones de MDA en plasma. Recientemente, Sari y colaboradores (2009) realizaron un estudio secuencial en sujetos sanos a los que se les administró una dieta mediterránea durante 4 semanas y posteriormente, una dieta tipo mediterránea durante 4 semanas más, en la que un 20% del total de la energía diaria ingerida en forma de AGMI se sustituyó por pistachos. La dieta con pistachos disminuyó significativamente el estado oxidativo total, las concentraciones séricas de hidroperóxidos lipídicos y MDA; y aumentó significativamente las concentraciones de superóxido dismutasa en comparación a la dieta mediterránea.

En relación con las pacanas, Haddad y colaboradores (2006) mediante un estudio con diseño cruzado observaron que la ingesta de una dieta rica en pacanas (20% de la energía) durante 4 semanas disminuyó significativamente las concentraciones plasmáticas de MDA en comparación a la dieta control, sin encontrar cambios en la capacidad antioxidante evaluada mediante la habilidad del plasma a reducir el hierro o equivalentes Trolox.

Respecto a las nueces de Brasil, Thomson y colaboradores (2008), a partir de un ensayo controlado randomizado de 12 semanas de duración, estudiaron la respuesta de la suplementación con dos nueces de Brasil (cantidad equivalente a 100 µg de selenio) o seleniometionina (con 100 µg de selenio) *versus* un placebo sobre las concentraciones plasmáticas de selenio y de la actividad plasmática de la glutatión peroxidasa. El consumo diario de 2 nueces de Brasil así como de 100 µg de seleniometionina fue efectivo para aumentar el estatus de selenio y mejorar la actividad de la glutatión peroxidasa en comparación al consumo de placebo.

Asimismo con cacahuets, Hargrove y colaboradores (2001), mediante un estudio cruzado de 3,5 semanas cada periodo y realizado en sujetos sanos, evaluaron cómo afectaba una dieta tipo americana en comparación a cuatro dietas bajas en colesterol: una dieta baja en grasa y tres dietas enriquecidas en AGMI (con aceite de oliva, aceite de cacahuete, o cacahuets junto con mantequilla de cacahuets); sobre la susceptibilidad de las LDL de la oxidación. Las dietas enriquecidas con derivados de los cacahuets disminuyeron la susceptibilidad del colesterol LDL

de la oxidación en comparación con la dieta tipo americana rica en colesterol, aunque no se observó dicha diferencia al comparar con la dieta tipo americana rica en contenido similar en AGS.

En cuanto a las nueces, se ha estudiado el efecto de su consumo sobre la peroxidación lipídica a través de las determinaciones séricas de LDL oxidada, las concentraciones de MDA en eritrocitos, la formación de dienos conjugados y la capacidad antioxidante enzimática.

Tres estudios cruzados han evaluado el efecto del consumo de nueces sobre la peroxidación lipídica a través de la determinación de las concentraciones séricas de LDL oxidada sin encontrar cambios significativos (Ros *et al.* 2004, Cortés *et al.* 2006, Nus *et al.* 2007). Ros y colaboradores (2004) estudiaron el efecto de dos intervenciones dietéticas isocalóricas, en la que las nueces sustituyeron el 32% de la energía proveniente de otras fuentes de AGMI en el contexto de una dieta mediterránea, sobre las concentraciones séricas de LDL oxidada sin encontrar diferencias significativas. Cortés y colaboradores (2006) encontraron resultados similares al comparar el efecto postprandial de una comida rica en grasa con otra comida en la que el contenido en grasa en forma de aceite de oliva se sustituyó por nueces. Más recientemente, Nus y colaboradores (2007) estudiaron, en sujetos con elevado riesgo cardiovascular, el efecto del consumo de productos cárnicos reestructurados y salchichas enriquecidas con y sin nueces sobre la oxidación de las LDL sin observar cambios significativos.

Dos estudios realizados por el mismo grupo de investigadores utilizaron un diseño cruzado para determinar el efecto del consumo de nueces (en productos cárnicos reestructurados y salchichas enriquecidas con y sin nueces) sobre las concentraciones en eritrocitos de MDA en sujetos con elevado riesgo cardiovascular (Canales *et al.* 2007, Nus *et al.* 2007). Tras el periodo de 5 semanas, las concentraciones de MDA en eritrocitos disminuyeron significativamente durante el periodo en el que los sujetos recibieron los productos cárnicos enriquecidos con nueces en comparación con el periodo en el que no recibieron nueces. Concretamente, Nus y colaboradores (2007) observaron que la disminución en la oxidación lipídica se observó sólo en aquellos sujetos que presentaban el polimorfismo PON1-192R, lo que sugería que este polimorfismo podría modular el efecto del consumo de nueces sobre la peroxidación lipídica en las LDL y, por lo tanto, el riesgo cardiovascular a través de este mecanismo.

Además, cuatro estudios realizados en sujetos hipercolesterolémicos han evaluado el efecto del consumo de nueces sobre la formación de dienos conjugados mediante un diseño cruzado. En

tres de estos estudios se evaluó el efecto del consumo de dos dietas mediterráneas isocalóricas en las que se sustituyeron alimentos ricos en AGMI por nueces (Zambón *et al.* 2000, Muñoz *et al.* 2001, Ros *et al.* 2004) y en el cuarto estudio, realizado en mujeres sanas, se comparó el efecto de dos dietas japonesas isocalóricas en las que las nueces sustituyeron otras fuentes de grasa (Iwamoto *et al.* 2002). En estos estudios, la respuesta tendió a ser peor durante el periodo de consumo de nueces. Muñoz y colaboradores (2001) observaron un incremento significativo de la velocidad máxima (Vmax) de formación de dienos conjugados asociado con un incremento no significativo del índice de concentración máxima (Cmax) durante el periodo de dieta mediterránea con nueces.

El efecto del consumo de nueces también sobre la formación de dienos conjugados en partículas LDL se ha estudiado en condiciones agudas en pacientes hipercolesterolémicos (Cortés *et al.* 2006). El tiempo de latencia (lag time) y los índices Vmax mostraron diferencias no significativas en la peroxidación lipídica después del consumo de una comida con nueces y de comidas isocalóricas con el mismo contenido de grasa en forma de aceite de oliva.

Por último, Canales y colaboradores (2007) observaron una mejoría general del estado oxidativo debida al incremento de la actividad catalasa en el eritrocito y la disminución del ratio GSSG/GSH en pacientes con elevado riesgo cardiovascular después de consumir una dieta con productos cárnicos enriquecidos con nueces. Mientras que Davis y colaboradores (2007) no observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de glutatión o glutatión oxidado en pacientes con SM tras el consumo de una dieta control o una dieta isocalórica con o sin un suplemento de nueces o anacardos.

En resumen, los resultados de los ensayos clínicos que han evaluado el efecto del consumo de frutos secos sobre diversos marcadores de estrés oxidativo, no han mostrado este efecto pro-oxidante característico de los ácidos grasos poliinsaturados (López-Uriarte *et al.* 2009). Algunos ensayos clínicos realizados con almendras u otros frutos secos ricos en AGMI incluso han observado un efecto protector sobre la oxidación lipídica o del ADN.

2.5. Frutos secos y peso corporal

2.5.1. Potenciales mecanismos de acción

Existe la percepción común de que los alimentos con un elevado contenido en grasa proporcionan un exceso de energía y por lo tanto, su consumo conlleva un aumento de peso corporal y promueve la obesidad. Esta impresión ha afectado negativamente la imagen de los

frutos secos y otros alimentos ricos en grasa. Sin embargo, a pesar de que los frutos secos son alimentos con elevada densidad energética y aporte graso, existe considerable evidencia científica que sugiere que la ingesta habitual de frutos secos no se asocia con un aumento de peso corporal.

Se han establecido varios mecanismos que explicarían porqué el consumo de frutos secos no incrementa el peso corporal de los individuos que los consumen (**Figura 2**):

- a) El consumo de frutos secos podría tener un efecto saciante en los individuos que los consumen, de manera que podría disminuir su apetito y disminuir o compensar la ingesta de otros alimentos que forman parte del patrón dietético habitual del individuo (Fraser *et al.* 2002, Jaceldo-Siegl *et al.* 2004). En diversos estudios se ha observado que el consumo de frutos secos puede comportar una compensación energética del orden de entre el 54 y el 113% de la ingesta de otros alimentos (Curb *et al.* 1992, Abbey *et al.* 1994, Kirkmeyer *et al.* 2000, Almario *et al.* 2001, Alper y Mattes 2002, Fraser *et al.* 2002, Lovejoy *et al.* 2002). La composición nutricional así como la regulación de la ingesta asociada a los procesos de masticación de los frutos secos podrían jugar un papel importante en la regulación de la saciedad. Además, los frutos secos son alimentos con una elevada densidad energética, contienen abundante fibra y proteínas y presentan un bajo índice glucémico (IG), todos ellos factores dietéticos que se asocian a un mayor poder saciante (Howarth *et al.* 2001, Hu 2005, Holt *et al.* 1995). Por otro lado, una masticación prolongada permitiría la mayor liberación de los lípidos contenidos en los frutos secos y, por lo tanto, incrementaría la cantidad de energía disponible contribuyendo así a un balance energético positivo. Sin embargo, un aumento de la presencia de lípidos en el intestino delgado provoca un incremento en la secreción de diversas hormonas, así como la colecistoquinina (Beglinger y Degen 2004, Feltrin *et al.* 2004), el péptido similar al glucagón tipo I (Feltrin *et al.* 2004), y el péptido YY (Feinle-Bisset *et al.* 2005), que se asocian con una mayor sensación de saciedad (Moran y Kinzig 2004, Flint *et al.* 1998, Vincent y le Roux 2008).

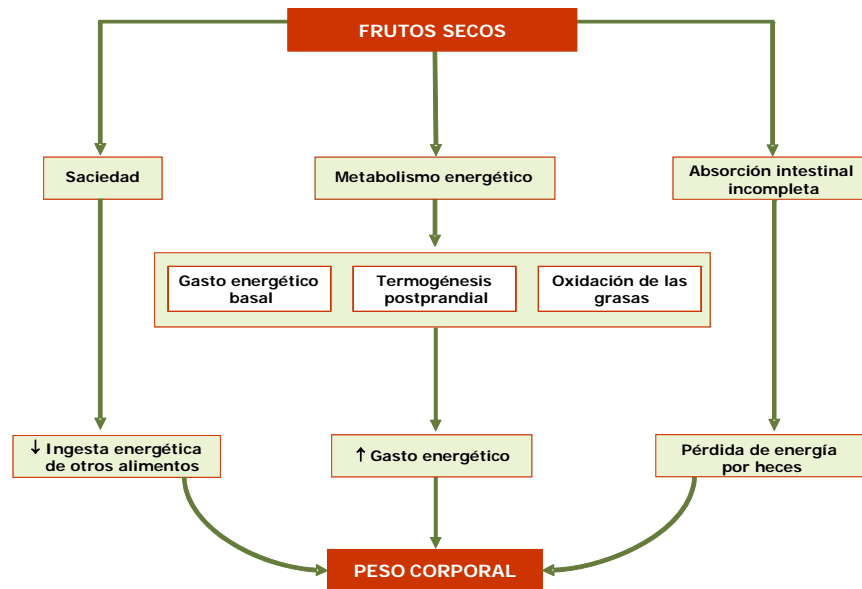
- b) Algunos estudios parecen corroborar que la absorción de los frutos secos es incompleta, de manera que parte de su contenido nutritivo, sobretudo la grasa, podría no digerirse totalmente. Parece ser que las dietas ricas en frutos secos provocan un incremento del contenido de grasa en heces (Ellis *et al.* 2004, Traoret *et al.* 2008). Se ha estimado que entre un 10 y un 20% de la energía contenida en los frutos secos se pierde por las heces (Sabaté 2003). Además, se ha observado también que durante el consumo de frutos secos, los individuos requieren un aporte mayor de energía para

mantener estable su peso corporal (Rajaram *et al.* 2001). El elevado contenido en fibra (Baer *et al.* 1997), la resistencia de las paredes celulares (Ellis *et al.* 2004, Mandalari *et al.* 2008) junto con un proceso de masticación incompleto (Cassady *et al.* 2009) de los frutos secos podrían explicar en parte la disminución en la absorción de los ácidos grasos libres y, por lo tanto, una pérdida de energía disponible (Sabaté *et al.* 2005).

- c) Se ha sugerido también que los frutos secos podrían alterar de alguna forma el metabolismo energético, compensando así el aporte de energía extra que suponen. Estudios recientes han encontrado datos distintos al respecto: Alper y Mattes (2002) observaron que el gasto energético basal aumentó un 11% tras la ingesta habitual de cacahuets; sin embargo Fraser y colaboradores (2002) no observaron cambios significativos en el gasto energético basal tras la introducción, durante 6 meses, de almendras en la dieta habitual de 81 individuos. Existen estudios realizados en animales y humanos que demuestran que el consumo de grasa insaturada produce una mayor termogénesis inducida por la dieta, una mayor oxidación de la grasa y una menor acumulación de grasa corporal que la grasa saturada (Jones *et al.* 1992, Takeuchi *et al.* 1995). El mayor efecto termogénico postprandial y la mayor oxidación de las grasas observada tras la ingesta de grasa insaturada podrían explicarse por un mayor vaciamiento gástrico o una mayor actividad del sistema nervioso simpático en comparación a la ingesta de grasa saturada (Porsgaard *et al.* 2003, Robertson *et al.* 2002, Takeuchi *et al.* 1995, Matsuo *et al.* 1995). Además, la grasa insaturada es más efectiva en la estimulación de los receptores α activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR α) (que actúan como reguladores de la absorción, depósitos y utilización de la grasa dietética) que la grasa saturada lo que podría explicar la mayor termogénesis postprandial observada tras la ingesta de grasa insaturada (Clarke *et al.* 2002). El consumo de grasa insaturada también se ha visto que puede regular la expresión del gen que codifica las proteínas desacoplantes (UCP) en animales, induciendo cambios en el consumo de oxígeno total (Rodríguez *et al.* 2002).

En resumen, un aumento de la saciedad tras la ingesta de frutos secos representaría una menor ingesta energética, la absorción intestinal incompleta se asociaría a una pérdida de energía por las heces, mientras que el aumento del metabolismo energético (por un mayor gasto energético en reposo, mayor termogénesis inducida por la dieta o bien mayor oxidación de las grasas) se traduciría con un mayor gasto energético. Todo ello explicaría el papel que ejerce el consumo de frutos secos sobre el balance energético y en consecuencia sobre la regulación del peso corporal.

Figura 2. Mecanismos que explicarían porqué el consumo de frutos secos no incrementa el peso corporal.



2.5.2. Estudios epidemiológicos

Los estudios epidemiológicos prospectivos que relacionan la frecuencia de consumo de los frutos secos con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular muestran una falta de asociación o bien una asociación inversa entre el consumo de frutos secos y el IMC. Por ejemplo, Soriguer y colaboradores (1995) analizaron la ingesta dietética de 777 chicas en edad escolar sin encontrar diferencias significativas en el IMC de los distintos grupos de individuos en función de categorías de consumo de frutos secos. Los datos obtenidos del Departamento de Agricultura Norteamericano de la encuesta alimentaria realizada en 1994-1996 mostraron además, que los consumidores habituales de frutos secos presentan un menor IMC en comparación a los no consumidores; incluso siendo la ingesta energética total de los consumidores más elevada que la de los no consumidores (USDA 2000).

Otros estudios poblacionales de cohortes realizados en Estados Unidos también han observado una relación inversa entre consumo de frutos secos y el IMC o el peso corporal. Así, pues, en el *Adventist Health Study*, estudio prospectivo de 6 años de seguimiento realizado sobre una cohorte de 31.208 individuos (Fraser *et al.* 1992), y en el *Nurses' Health Study*, estudio prospectivo de 14 años de seguimiento realizado en una cohorte de 86.016 enfermeras (Hu *et al.* 1998), se observaron relaciones negativas entre consumo de frutos secos y el IMC. Mientras que en el *Physician's Health Study*, estudio prospectivo de 17 años de seguimiento realizado en una cohorte de 21.454 hombres (Albert *et al.* 2002), no se observó relación alguna entre la

ingesta de frutos secos y el IMC. Más recientemente, Bes-Rastrollo y colaboradores (2009) evaluaron la ingesta dietética de frutos secos y los sucesivos cambios de peso corporal en 51.188 mujeres del *Nurses' Health Study II*. Durante 8 años de seguimiento, el consumo de frutos secos no se asoció con un mayor peso corporal. Así mismo, Bes-Rastrollo y colaboradores (2007) también estudiaron la asociación entre el consumo de frutos secos y el riesgo de ganancia de peso corporal o de presentar sobrepeso u obesidad en una población universitaria mediterránea (n=8.865) en el estudio prospectivo *Seguimiento Universidad de Navarra* (SUN). Tras 28 meses de seguimiento, la frecuencia del consumo de frutos secos se asoció significativamente a un menor riesgo de ganancia de peso corporal.

2.5.3. Estudios de intervención

2.5.3.1. Estudios de intervención con frutos secos sobre factores de riesgo para la cardiopatía coronaria como variables principales

Los primeros ensayos clínicos de intervención con frutos secos no fueron diseñados para evaluar cambios en el peso corporal, sino para estudiar el efecto hipocolesterolemizante o sobre otros factores de riesgo cardiovascular. Aún así varios de ellos recogen datos antropométricos con los que no se observaron diferencias significativas en los cambios del peso corporal o IMC tras la administración de una dieta con frutos secos en comparación a una dieta control (Revisado por Rajaram y Sabaté 2006; Natoli y McCoy 2007). En la **tabla 8** se muestra un resumen actualizado de los estudios publicados hasta la fecha en relación al consumo de frutos secos y su efecto sobre factores de riesgo cardiovascular como variables principales. Si bien estos estudios difieren en cuanto a la metodología, la intervención dietética, la duración de la intervención, las características de los individuos y el tamaño de la muestra, en conjunto sus resultados no muestran cambios en el peso corporal, en parte dado que, por su diseño, las dietas de la mayoría de estos estudios son controladas e isoenergéticas.

2.5.3.2. Estudios de intervención con frutos secos sobre el peso corporal como variable principal

Más recientemente cuatro ensayos clínicos han sido diseñados con la finalidad de evaluar el efecto del consumo de frutos secos (en concreto, una dieta habitual suplementada con una cantidad controlada de frutos secos) sobre el peso corporal como variable principal. Por ejemplo, Alper y colaboradores (2002), a través de un estudio randomizado controlado y cruzado, suplementaron con cacahuets (2.113 kJ/día) a 15 sujetos sanos que siguieron 3 periodos de intervención: a) periodo libre de consumo de cacahuets en la que los sujetos no recibieron consejo dietético, b) periodo de adición en el que se les pidió que añadieran frutos secos a su dieta habitual y c) periodo de sustitución en el que se les pidió que sustituyeran una

cantidad igual de otras grasas de la dieta por cacahuets. Durante el periodo de sustitución no se observó un aumento de peso, sin embargo, en la fase de libre consumo, los sujetos aumentaron 1 kg de peso corporal durante las 8 semanas de intervención, un valor considerablemente inferior a los 3,6 kg de peso esperados por el aumento producido en la ingesta calórica. Además, en el periodo de suplementación con cacahuets, los sujetos ganaron 0,6 kg, a diferencia de los 1,4 kg que los investigadores esperaban encontrar. Con un diseño igual al anterior, Fraser y colaboradores (2002) demostraron mediante otro estudio cruzado realizado sobre 81 sujetos, que el consumo diario durante 6 meses de 42-70 g de almendras crudas o tostadas, se asociaba a un modesto incremento del peso corporal (+0,60 kg) en hombres, pero no en mujeres.

Sabaté y colaboradores (2005) utilizando el diseño cruzado evaluaron el efecto de la suplementación con nueces sobre el peso corporal. En este estudio, 90 hombres y mujeres fueron randomizados a consumir durante periodos de 6 meses su dieta habitual exenta de nueces o bien su dieta habitual suplementada con 28-56 g diarios de nueces. Durante el periodo de suplementación con nueces, la ingesta calórica diaria calculada aumentó en 133 kcal, lo que debería traducirse en un aumento de 3,1 kg de peso a los 6 meses; sin embargo, el aumento de peso observado fue tan solo de 0,4 kg.

Por último, tampoco Hollis y Mattes (2007) encontraron aumento en el peso corporal tras la administración de aproximadamente 60 g de almendras durante 8 semanas en otro estudio cruzado.

2.5.3.3. Suplementos de frutos secos en el contexto de dietas para perder peso

La eficacia sobre el peso de los frutos secos en el contexto de dietas hipocalóricas ha sido únicamente evaluada en dos estudios. McManus y colaboradores (2001) demostraron, tras una intervención de 18 meses de duración, que la adscripción a una dieta moderada en grasas (35% de energía procedente de la grasa, conteniendo frutos secos, mantequilla de cacahuete y aceite de oliva) resultó en una pérdida de peso mayor que el seguimiento de una dieta baja en grasa (20% de la energía procedente de la grasa). Además, la adscripción durante 24 semanas a una dieta hipocalórica enriquecida con 84 g diarios de almendras (39% de energía procedente de la grasa) se asoció a una reducción sostenida y mayor del peso corporal en comparación al grupo que recibió una dieta baja en calorías enriquecida con hidratos de carbono complejos (Wien *et al.* 2003).

En resumen, hasta el momento no se ha podido demostrar que el consumo de frutos secos tenga un efecto negativo sobre el peso corporal. Por ello, el consumo de frutos secos no tendría porque excluirse en individuos con sobrepeso u obesidad, especialmente si sustituyen otras fuentes de grasa no tan saludables como las de origen animal.

Tabla 8. Ensayos clínicos que evalúan el efecto del consumo de frutos secos *versus* una dieta de referencia sobre factores de riesgo para la cardiopatía coronaria como variables principales y el peso corporal de forma indirecta.

Autor y año	Características del estudio				Resultados	
	Sujetos	Semanas	Diseño del estudio	Dieta de intervención	Ingesta energética	Peso corporal
Spiller <i>et al.</i> 1992	13H + 13M Dislipémicos	9	Experimental pre- y post- suplemento, recomendaciones dietéticas	Suplemento de 100 g/d almendras (½ crudas, sin pelar y ½ molidas) a la dieta inicial	↑ 81 kcal	Sin cambios
Abbey <i>et al.</i> 1994	16H Sanos	3 cada dieta	Experimental pre- y post- suplemento consecutivo, recomendaciones dietéticas	84 g/d almendras crudas o 68 g/d nueces añadidas a la dieta de referencia para sustituir 50% de la energía procedente de la grasa	Sin cambios	Sin cambios
Colquhoun <i>et al.</i> 1996	7H + 7M HC	4 cada dieta	Randomizado, cruzado, recomendaciones dietéticas	20% de la energía de la dieta inicial substituida por macadamias (≈50-100 g/d)	Sin cambios	Sin cambios
Spiller <i>et al.</i> 1998	12H + 33M HC	4	Randomizado, paralelo, recomendaciones dietéticas	100 g/d almendras (con piel: enteras o molidas) se añaden a la dieta inicial	Sin cambios	Sin cambios
Chisholm <i>et al.</i> 1998	21H HC	4 cada dieta	Randomizado, cruzado, recomendaciones dietéticas	20% de la energía de una dieta baja en grasa substituida con nueces (≈78 g/d nueces)	Sin cambios	Sin cambios
Edwards <i>et al.</i> 1999	4H + 6M HC	3 cada dieta	Randomizado, cruzado, recomendaciones dietéticas	20% de la energía de la dieta habitual substituida por pistachos (≈68 g/d tostados, sin sal)	Sin cambios	Sin cambios
Durak <i>et al.</i> 1999	18H + 12M Sanos	4	Experimental pre- y post- suplemento, recomendaciones dietéticas	1g/kg peso corporal/d de avellanas añadidas a la dieta habitual (≈69 g/d)	No descrita	↑ 0,5 kg
Zambon <i>et al.</i> 2000	28H + 27M HC	6	Randomizado, cruzado, recomendaciones dietéticas	18% de la energía de la dieta habitual substituida por nueces (≈41-56 g/d)	Sin cambios	Sin cambios
Morgan <i>et al.</i> 2000	4H + 15M Sanos	8	Randomizado, paralelo, pre- y post- suplemento	68 g/d de pacanas añadidas a una dieta propia	↑ 320 kcal	Sin cambios
Almario <i>et al.</i> 2001	5H + 13M Dislipémicos	6 cada dieta	Experimental pre- y post- suplemento consecutivo, recomendaciones dietéticas	48g/d de nueces añadidas a la dieta habitual o a una dieta baja en grasa	↑ 363 kcal *	Sin cambios
Hyson <i>et al.</i> 2002	10H + 12M Sanos	6 cada dieta	Randomizado, cruzado, recomendaciones dietéticas	50% de la energía procedente de la grasa de una dieta habitual substituida con almendras (≈66 g/d)	Sin cambios	Sin cambios
Morgan <i>et al.</i> 2002	42H HC	6 cada dieta	Randomizado, cruzado, recomendaciones dietéticas	64 g/d de nueces añadidas a una dieta baja en grasa	↑ 287 kcal	Sin cambios
Jenkins <i>et al.</i> 2002	15H + 12M HC	4 cada dieta	Randomizado, cruzado, recomendaciones dietéticas	73 g/d de suplemento de almendras añadidas a una dieta inicial	Sin cambios	Sin cambios

Actualizada de Rajaram y Sabaté 2006. Abreviaciones: H, hombre; M, mujer; HC, hipercolesterolémicos. * Prueba estadística diferencia de los cambios respecto al valor inicial, P<0,05.

Tabla 8. Continuación.

Autor y año	Características del estudio				Resultados	
	Sujetos	Semanas	Diseño del estudio	Dieta de intervención	Ingesta energética	Peso corporal
Lovejoy <i>et al.</i> 2002	10H + 10M Sanos	4	Experimental pre- y post- suplemento, recomendaciones dietéticas	100 g/d de almendras añadidas a una dieta habitual	↑ 215 kcal	↑ 0,9 kg (H)* ↑ 0,3 kg (M)*
Garg <i>et al.</i> 2003	17H HC	4	Experimental pre- y post- suplemento, recomendaciones dietéticas	15% de la energía de la dieta habitual substituida por macadamias (≈40-90 g/d)	Sin cambios	↓ 0,52 kg*
Spiller <i>et al.</i> 2003	12H + 26M HC	4	Randomizado, en paralelo, recomendaciones dietéticas	100 g/d almendras añadidas a una dieta habitual	Sin cambios	Sin cambios
Tapsell <i>et al.</i> 2004	58 (H + M, NE) DM2	24	Randomizado, en paralelo, pre- y post- suplemento, recomendaciones dietéticas	30 g/d de suplemento de nueces añadidas a una dieta baja en grasa	Sin cambios	Sin cambios
Mukkuddem- Petersen <i>et al.</i> 2007	29H + 35M SM	8	Randomizado, en paralelo, dieta controlada y administrada por el centro	20% de la energía de la dieta control substituida por nueces o anacardos (≈63-108 g/d)	Sin cambios	Sin cambios
Sheridan <i>et al.</i> 2007	15 (sexo NE) HC	4 cada dieta	Randomizado, cruzado, recomendaciones dietéticas	15% de la energía de la dieta habitual substituida por pistachos (≈57-85 g/d)	Sin cambios	Sin cambios
Mercanligil <i>et al.</i> 2007	15H HC	4	Experimental pre- y post- suplemento, recomendaciones dietéticas	11,6% de la energía de una dieta baja en grasa y rica en hidratos de carbono substituida por AGMI provenientes de las avellanas (≈40 g/d)	↑ 251 kcal*	Sin cambios
Gebauer <i>et al.</i> 2008	10H + 18M HC	4	Randomizado, cruzado, dieta controlada y administrada por el centro	10% y 20% de la energía de la dieta control substituida por pistachos (≈32-63 g/d y 63-126 g/d, respectivamente)	Sin cambios	Sin cambios
Tapsell <i>et al.</i> 2009	50 (sexo NE) sobrepeso	52	Randomizado, en paralelo, pre- y post- suplemento, recomendaciones dietéticas	30 g/d de suplemento de nueces añadidas a una dieta baja en grasa	Sin cambios	↓ 1,6 kg grupo control y ↓ 2,3 kg grupo nueces (P>0,05 de la diferencia entre los cambios)

Actualizada de Rajaram y Sabaté 2006. Abreviaciones: H, hombre; M, mujer; NE, no especificado; HC, hipercolesterolémicos. * Prueba estadística diferencia de los cambios respecto al valor inicial, P<0,05.

2.6. Frutos secos, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2

2.6.1. Potenciales mecanismos de acción

El análisis de la composición nutritiva de los frutos secos sugiere que este grupo de alimentos podría tener cierto efecto sobre la sensibilidad a la insulina. Por ejemplo, el tipo de grasa que contienen los frutos secos podría jugar un papel importante en la modulación de la resistencia a la insulina. Los frutos secos son ricos en grasa insaturada, especialmente las nueces son ricas en AGPI, mientras que el resto son ricos en AGMI y AGPI. Estudios epidemiológicos sugieren que el consumo de AGS y ácidos grasos trans se relacionan con un mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y diabetes, mientras que los AGMI y AGPI protegen frente a estas condiciones (Hu *et al.* 2001, Vessby *et al.* 2001, Tanasescu *et al.* 2004). A pesar de que no se conocen totalmente los mecanismos a través de los cuales algunos tipos de ácidos grasos pueden afectar la sensibilidad a la insulina, es bien conocido que la composición de los ácidos grasos de la membrana celular del músculo esquelético se relaciona directamente con la sensibilidad a la insulina en humanos (Storlien *et al.* 1998). Además, se conoce que los AGMI mejoran la eficiencia de las células β aumentando la secreción del péptido 1 similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), una molécula que ayuda en la regulación del aclaramiento de la glucosa postprandial y de la sensibilidad a la insulina (Rocca *et al.* 2001).

No sólo es importante el contenido en grasa insaturada de los frutos secos sino también su elevada cantidad en fibra, tanto soluble como insoluble, por lo que cambiar a una dieta que incluya el consumo regular de frutos secos podría inducir una disminución en la respuesta glucémica e insulinémica de la dieta. De hecho, los frutos secos disminuyen el IG y la carga glucémica de la dieta. La ingesta de alimentos con un elevado IG causa un rápido incremento de las concentraciones de glucosa e insulina en sangre, y como consecuencia una disminución de la glucémia, que conduce a una mayor sensación de hambre y disminución de la oxidación de la grasa (Salas-Salvadó *et al.* 2008^b). Por lo tanto, la disminución del IG de la dieta podría ser una estrategia sencilla para incrementar la sensibilidad a la insulina y mejorar diversos factores de riesgo cardiovascular de enfermedades crónicas (Chiasson *et al.* 2003).

Además, la ingesta de antioxidantes, presentes en los frutos secos, podría modular la resistencia a la insulina restaurando la relación GSSG/GSH en plasma a una concentración más apropiada (Bulló *et al.* 2009^b) y mejorando la respuesta de las células β a la acción de la glucosa y la insulina (Costagliola *et al.* 1990).

2.6.1. Estudios epidemiológicos

A nivel de estudios epidemiológicos, en el estudio prospectivo *Nurses' Health Study* realizado sobre una amplia cohorte de 83.818 mujeres durante 16 años de seguimiento se observó una relación inversa entre la frecuencia de consumo de frutos secos y el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 con el tiempo. El riesgo de diabetes tipo 2 fue un 30% inferior en los individuos que consumían frutos secos ≥ 5 veces/semana y un 20% inferior en los que consumían frutos secos 1-4 veces/semana en comparación a los que nunca o casi nunca los ingerían. La asociación inversa permaneció tras ajustar por diferentes factores de confusión como edad, IMC, antecedentes familiares de diabetes, actividad física, tabaco, alcohol y ingesta energética total (Jiang *et al.* 2002). En otro estudio prospectivo reciente realizado sobre una cohorte de 64.227 mujeres pre- y postmenopáusicas de Shangai (China) seguidas durante 4,6 años, también se observó una asociación inversa entre el consumo de cacahuetes y la incidencia de diabetes tipo 2 (Villegas *et al.* 2008). Sin embargo, los resultados del Iowa *Women's Health Study*, estudio en el que se analizó la relación entre el consumo de frutos secos y la incidencia de diabetes tipo 2 en una cohorte de 35.988 mujeres postmenopáusicas, no mostraron una asociación o bien mostraron una asociación muy débil entre estas variables (Meyer *et al.* 2000). Debido a que los tres estudios previos se realizaron en mujeres, se desconoce si el consumo de frutos secos se asocia con menor riesgo de padecer diabetes en hombres.

2.6.1. Estudios de intervención

Se ha sugerido que el elevado contenido en grasa monoinsaturada así como el bajo IG de los frutos secos podría mejorar la curva de glucemia postprandial. Por ello, Josse y colaboradores (2007) estudiaron, a través de un ensayo agudo realizado en sujetos sanos, el efecto de adicionar diferentes cantidades de almendras a una comida rica en hidratos de carbono (con pan blanco) sobre la respuesta glucémica postprandial. El consumo de diferentes cantidades de almendras disminuyó la respuesta glucémica del pan blanco. Además, a medida que aumentaba la cantidad de almendras consumidas, el IG de la comida disminuía de modo dosis-dependiente. Por lo tanto, estos autores concluyeron que las almendras pueden reducir el impacto glucémico de alimentos ricos en hidratos de carbono cuando estos alimentos se consumen conjuntamente, mejorando la respuesta insulínica y con ello la sensibilidad a ésta hormona.

A parte del ensayo agudo anterior, existen otros estudios de intervención crónicos diseñados con la finalidad de estudiar el efecto del consumo de los frutos secos sobre la resistencia a la insulina o el control de la diabetes tipo 2. Dentro de este grupo de estudios podemos diferenciar los realizados en sujetos sanos de los realizados en sujetos que presentan diabetes

tipo 2 o síndrome de resistencia a la insulina. Hasta la fecha sólo hay un estudio de intervención crónico realizado sobre 20 sujetos sanos en el que Lovejoy y colaboradores (2002) observaron que la suplementación dietética con 100 g/día de almendras durante 4 semanas no produjo cambio alguno en la sensibilidad a la insulina determinada mediante la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa.

No obstante, el número de estudios realizados en sujetos con diabetes tipo 2 o SM asciende a seis. En el primero, a través de un ensayo aleatorizado, a doble ciego y cruzado, Lovejoy y colaboradores (2002) compararon el efecto de cuatro dietas diferentes: a) dieta rica en grasa y almendras, b) dieta baja en grasa y rica en almendras, c) dieta control rica en grasa y d) dieta control baja en grasa, sobre el perfil lipídico, la tolerancia oral a la glucosa y la secreción de insulina en 34 pacientes. En este estudio los autores no observaron efecto significativo de la cantidad o el tipo de grasa administrada sobre la respuesta glucémica o insulinémica ni tampoco sobre los niveles de hemoglobina A_{1c}. La falta de un efecto sobre los niveles de la glucemia se atribuyó a la corta duración del estudio y al ligero aumento de peso corporal experimentado en estos sujetos.

En el segundo, 35 pacientes fueron randomizados a seguir la dieta recomendada por la *American Heart Association* (15% proteínas, 30% grasa y 15% AGMI) *versus* una dieta rica en proteínas (25%) y AGMI (22%) durante 42 semanas. Los pacientes randomizados al grupo de dieta rica en AGMI recibieron almendras durante las últimas 24 semanas con la finalidad de substituir a otros alimentos ricos en AGMI. Los autores no observaron diferencias en los cambios ocurridos en el perfil lipídico y los niveles de glucosa entre los dos grupos de intervención. En ambos grupos los pacientes mejoraron de forma similar el control glucémico, posiblemente porqué la pérdida de peso observada tras ambos tratamientos no difirió entre grupos (Scott *et al.* 2003).

En el tercero, Wien y colaboradores (2003), a través otro estudio randomizado de 24 semanas de duración, analizaron la eficacia de dietas hipocalóricas ricas en almendras sobre la dislipemia, la resistencia a la insulina y los cambios de peso en 65 pacientes. La intervención consistió en una dieta baja en calorías suplementada con 84 g/día de almendras por cada 1.000 kcal o con hidratos de carbono en cantidades isocalóricas. El grupo suplementado con almendras experimentó una disminución del 54% en las concentraciones plasmáticas de insulina en comparación con el grupo de hidratos de carbono. La resistencia a la insulina, determinada por el método *Homeostasis Model Assessment* (HOMA), se redujo

significativamente en ambos grupos, pero la mejoría de la sensibilidad de las células β sólo se observó en los individuos adscritos a la dieta suplementada con almendras.

En el cuarto, Tapsell y colaboradores (2004), a través de un estudio randomizado, controlado y en paralelo de 6 meses de duración, evaluaron el efecto de 3 dietas con menos del 30% de la energía en forma de grasa: a) dieta control baja en grasa, b) dieta baja en grasa (rica en ácido eicosapentanoico y docosahexanoico) y c) dieta baja en grasa suplementada con 30 g/día de nueces. El grupo suplementado con nueces experimentó un mayor aumento de la relación colesterol HDL/colesterol total en comparación a los otros dos grupos. Además, el grupo suplementado con nueces experimentó una reducción del 10% de las concentraciones de colesterol LDL en plasma. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en los cambios de peso corporal, % de grasa corporal, capacidad antioxidante plasmática total ni en los niveles de hemoglobina A_{1c} entre grupos.

En el quinto, Pieters y colaboradores (2005) evaluaron el efecto del consumo de una dieta rica en nueces o una dieta rica en anacardos (20% del aporte energético total) en comparación a una dieta control mediante un estudio randomizado, controlado y en paralelo de 8 semanas de duración. Los autores no observaron diferencias significativas en los cambios de la resistencia a la insulina determinada mediante el índice HOMA de resistencia a la insulina tras las diferentes intervenciones. Por último, Tapsell y colaboradores (2009), a través de un estudio randomizado, controlado y en paralelo de 1 año de duración, evaluaron el efecto de recomendaciones dietéticas de dieta baja en grasa con o sin un suplemento de 30 g/día de nueces sobre la sensibilidad a la insulina y otros parámetros metabólicos presentes en la diabetes tipo 2. El grupo suplementado con nueces consumió significativamente más AGPI que el grupo control y experimentó una reducción significativa mayor de las concentraciones de insulina en ayunas que el grupo control, efecto que se observó en gran parte a los 3 meses de haber iniciado la intervención y que se atribuyó principalmente a la mayor ingesta de AGPI.

En resumen, los resultados de un estudio agudo han demostrado que el consumo de frutos secos junto con alimentos ricos en hidratos de carbono puede mejorar la respuesta glucémica e insulinémica postprandial, mientras que con los estudios de intervención crónicos no se ha podido demostrar que el consumo de frutos secos tenga un efecto negativo sobre la resistencia a la insulina o el control de la diabetes tipo 2. Sin embargo, existen estudios epidemiológicos en los que el consumo de frutos secos se asocia inversamente con el riesgo de presentar diabetes tipo 2. Por lo tanto, no existe ningún motivo por el cual no puedan recomendarse este tipo de alimentos en pacientes con diabetes o resistencia a la insulina.

2.7. Frutos secos y síndrome metabólico

2.7.1. Potenciales mecanismos de acción

El SM se define como la constelación de factores de riesgo metabólicos que incluye obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertensión arterial y un perfil lipídico alterado (aumento de los triglicéridos y disminución del colesterol HDL), todos ellos factores de riesgo cardiovascular bien documentados. Además, el SM se puede acompañar de otros componentes como una inflamación crónica de bajo grado, defectos en la fibrinólisis o esteatosis hepática (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 2001). La prevalencia de SM está aumentando junto con el aumento de la prevalencia de obesidad y diabetes, convirtiéndose en un problema de salud pública a nivel mundial (Grundy 2008).

El desarrollo del SM depende de la interacción entre los determinantes genéticos y los factores ambientales, incluyendo la dieta. En diversos estudios prospectivos la ingesta de frutos secos se ha asociado con una disminución del riesgo cardiovascular (Fraser *et al.* 1992, Kushi *et al.* 1996, Hu *et al.* 1998) y de diabetes (Jiang *et al.* 2002, Villegas *et al.* 2008). Además, tal y como se ha mostrado a lo largo de esta introducción, la ingesta de frutos secos puede mejorar mediante diferentes mecanismos cada una de las anomalías presentes en el SM cuando se estudian de modo independiente. Primero, el consumo de 50-100 g de frutos secos 5 veces a la semana en el contexto de una dieta cardiosaludable con un contenido total en grasa (AGMI y AGPI) del 35% del total de la energía puede disminuir significativamente el colesterol total y el colesterol LDL en sujetos normo y hiperlipémicos (Mukkudem-Petersen *et al.* 2005). Segundo, evidencias clínicas preliminares sugieren que la ingesta de frutos secos puede mejorar la sensibilidad a la insulina (Rajaram *et al.* 2006). Tercero, el efecto del consumo de frutos secos sobre la obesidad abdominal no ha sido objeto directo de ningún estudio previo, sin embargo se ha visto que su consumo no se asocia con un aumento del peso corporal tanto en estudios epidemiológicos como de intervención (véase capítulo 1, apartado 1.2.5.2 y 1.2.5.3). Cuarto, a pesar de que el efecto del consumo de frutos secos sobre la incidencia de hipertensión ha sido poco estudiado, en un estudio epidemiológico reciente el consumo de frutos secos (sin diferenciar en el método de preparación culinaria) se ha asociado con un menor riesgo de hipertensión arterial, aunque sólo en individuos delgados. Sin embargo, en la mayoría de los estudios de intervención con frutos secos no se han observado efectos significativos sobre la tensión arterial, a excepción del estudio PREDIMED en el que se observó una disminución significativa de la tensión arterial sistólica y diastólica tras la intervención de la dieta mediterránea suplementada con frutos secos en comparación a la dieta control (Estruch *et al.* 2006). Y quinto, el consumo de frutos secos se asocia con menores concentraciones de ciertos

marcadores de la inflamación en estudios epidemiológicos y de intervención (véase capítulo 1, apartado 1.2.3.2 y 1.2.3.3).

La **figura 3** resume los mecanismos fisiológicos (la mayor parte de ellos ya han sido mencionados en apartados anteriores) por los que se puede establecer una relación causal entre los distintos componentes de los frutos secos y cada uno de los factores que definen el SM.

Figura 3. Mecanismos fisiológicos por los que se puede establecer una relación causal entre los distintos componentes de los frutos secos y cada uno de los factores que definen el síndrome metabólico.



Abreviaciones: AGPI, ácidos grasos poliinsaturados; AGMI, ácidos grasos monoinsaturados; HTA, hipertensión arterial.

2.7.2. Estudios epidemiológicos

Hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio epidemiológico que haya evaluado la relación entre el consumo de frutos secos y el SM. Sin embargo, sí se ha estudiado la asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea (que se caracteriza por una ingesta elevada de cereales, verduras, frutas, frutos secos y aceite de oliva; una ingesta moderada de pescado y vino; y una ingesta baja de productos lácteos, carne y dulces) y el riesgo de presentar SM a través de un estudio transversal realizado sobre 808 participantes con elevado riesgo cardiovascular del estudio PREDIMED (Babio *et al.* 2009). La mayor adherencia a la dieta mediterránea se asoció significativamente con una menor probabilidad de presentar SM, siendo el aceite de oliva, las

legumbres y el vino tinto los componentes de la dieta mediterránea que se asociaron con una menor prevalencia.

2.7.3. Estudios de intervención

Son escasos los estudios que han evaluado el efecto del consumo de frutos secos sobre los componentes del SM en pacientes que lo presentan. Mukkudem-Petersen y colaboradores (2007) estudiaron en 64 sujetos con SM (definido según los criterios de la ATP III) el efecto del consumo de una dieta rica en nueces y otra rica en anacardos en comparación a una dieta control durante 3 semanas sobre diferentes marcadores del SM sin encontrar cambios significativos sobre las concentraciones séricas de colesterol HDL, triacilglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, PCR, fructosamina, ácido úrico ni tensión arterial. La mayor parte de la población era obesa, por lo tanto, los autores especularon que la inclusión de una dieta saludable con frutos secos no debe ser suficiente para obtener efectos beneficiosos en sujetos con SM que no experimentan una pérdida de peso corporal.

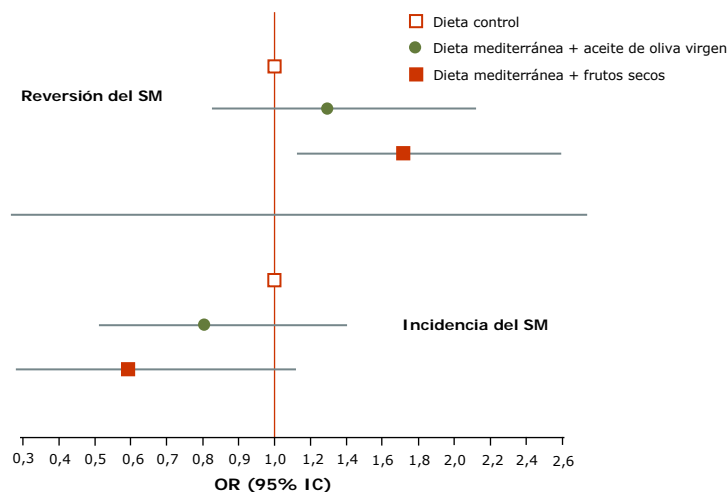
Brennan y colaboradores (2009) estudiaron en 20 sujetos con SM (definido según los criterios de International Diabetes Federation) el efecto del consumo de nueces (48 g) en forma de batido en comparación a un batido control sin frutos secos (ambos batidos isocalóricos y con cantidad similar de hidratos de carbono y grasa) sobre la saciedad, diferentes moléculas que regulan el apetito, la tolerancia a la glucosa y la función endocrina, tras un periodo de intervención de 4 días en el contexto de un estudio randomizado, a doble-ciego y cruzado. La sensación de saciedad y de plenitud analizada mediante escalas analógicas visuales se incrementó tras la ingesta del batido con nueces en comparación al batido control, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas a partir del tercer y cuarto día de intervención con nueces. Sin embargo, durante este periodo no se observaron cambios significativos sobre el gasto energético en reposo, diferentes hormonas mediadoras de la saciedad como el GLP-1, el péptido YY, el polipéptido insulínico dependiente de glucosa o la grelina ni la resistencia a la insulina tras comparar el batido con nueces contra el control.

Recientemente, Salas-Salvadó y colaboradores (2008^e) compararon los efectos al año de la intervención con dos dietas mediterráneas no restrictivas en energía, una suplementada con aceite de oliva virgen y la otra con una mezcla de 30 g/día de frutos secos, con una dieta baja en grasa sobre el estado de SM (definido según criterios de la ATP III) en sujetos con un elevado riesgo cardiovascular del estudio PREDIMED. En comparación a los participantes que siguieron una dieta baja en grasa, el seguimiento de la dieta mediterránea suplementada con una ración diaria de una mezcla de frutos secos durante un año mostró una reducción en la

prevalencia de SM, que se debió principalmente a la disminución de la circunferencia de la cintura (**figura 4**).

En resumen, son pocos los estudios que han evaluado el efecto del consumo de frutos secos sobre el SM y sus anomalías metabólicas directamente en sujetos con SM. Los resultados hasta la fecha señalan que el consumo de frutos secos no tiene efecto nocivo sobre los componentes del SM y que incluso su consumo dentro del contexto de unas recomendaciones de dieta mediterránea puede revertir la prevalencia del SM.

Figura 4. Odds ratios (ORs) e intervalo de confianza del 95% (IC) de la reversión de síndrome metabólico al año entre los participantes que presentaban síndrome metabólico al inicio (arriba) y la incidencia entre los participantes que no presentaban síndrome metabólico al inicio (abajo) en los dos grupos de intervención con dieta mediterránea en comparación al grupo de dieta control.



Salas-Salvadó J *et al.* Arch Intern Med 2008;168:2449-58.

Modelo de regresión logística ajustado por sexo, edad, estado de obesidad inicial y cambios de peso corporal. Abreviaciones: SM, síndrome metabólico.

3. Frutos secos y cáncer

Los frutos secos, junto con las frutas y verduras, contienen compuestos vitamínicos y micronutrientes (ácidos grasos monoinsaturados, vitamina E, compuestos fenólicos, selenio, fibra, ácido fólico y fitoestrógenos) con potenciales mecanismos biológicos de acción capaces de reducir el riesgo de cáncer. Entre estos posibles mecanismos se han descrito la actividad antioxidante, la regulación de la diferenciación y la proliferación celular, la reducción de la iniciación o promoción tumoral, la inducción de la reparación del daño en el ADN, la regulación de la actividad inmunológica y la respuesta inflamatoria, y la inducción o inhibición de enzimas metabólicas y de mecanismos hormonales (González y Salas-Salvadó 2006). Recientemente,

en diversos estudios experimentales se ha demostrado la capacidad antiproliferativa de los extractos de nuez para inhibir el crecimiento de las células humanas Caco-2, procedentes del cáncer de colon, (Yang *et al.* 2009, Carvalho *et al.* 2010), HepG2, procedentes de células cancerígenas de hígado, (Yang *et al.* 2009); y A-498 y 769-P, procedentes de células cancerígenas renales (Carvalho *et al.* 2010).

Hay escasos estudios epidemiológicos analizando la asociación entre el consumo de frutos secos y el riesgo de padecer cáncer en humanos. En el *Adventist Health Study* se analizó la relación entre dieta e incidencia de cáncer de colon en una cohorte de 32.051 Adventistas del Séptimo Día. Aquellos sujetos que consumían frutos secos 1-4 veces/semana presentaban un riesgo 33% menor de padecer cáncer colorrectal en comparación a los no consumidores de frutos secos (Singh y Fraser 1998). En el *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study* también se determinó la asociación entre la ingesta de frutos secos y semillas y el riesgo de cáncer colorrectal en 478.040 sujetos de 10 países europeos. El riesgo de presentar cáncer de colon fue 31% menor para aquellas personas cuyo consumo era superior a 6,2 g/día de frutos secos o semillas en comparación a los no consumidores, aunque esta asociación sólo fue estadísticamente significativa en mujeres (Jenab *et al.* 2004).

El efecto protector observado sólo en mujeres, también fue descrito por Yeh y colaboradores (2006) tras estudiar la asociación entre el consumo de cacahuets y el riesgo de cáncer colorrectal en un grupo étnico de Asia. Tras un periodo de estudio de 10 años, las mujeres que consumían cacahuets ≥ 2 veces/semana presentaron un riesgo de cáncer 58% menor que aquellas mujeres no consumidoras. Este mismo efecto protector no se observó en hombres.

Tres estudios han analizado el efecto del consumo de frutos secos sobre el cáncer de próstata. En el estudio de cohortes de los Adventistas se observó una ligera asociación negativa entre el consumo de frutos secos y el cáncer de próstata, aunque no estadísticamente significativa (Mills *et al.* 1989). Mediante un estudio ecológico realizado sobre 50 países se constató una correlación negativa entre la mortalidad por cáncer de próstata y la energía procedente de los frutos secos y aceites de semillas (incluyendo el aceite de soja, que es la fuente más importante de fitoestrógenos) (Herbert *et al.* 1998). Finalmente, en un estudio de casos y controles realizado en Canadá se observó un 31% menor riesgo de cáncer de próstata en los controles que se encontraban en la categoría más alta de consumo de frutos secos, legumbres y semillas, con respecto a los casos de esta misma categoría (Jain *et al.* 1999). A parte de los estudios epidemiológicos relacionando el consumo de frutos secos con el riesgo de cáncer de próstata, existe un ensayo de intervención cruzado en el que se estudió el efecto del consumo

de una dieta suplementada con 35 g/día de nueces (en comparación a una dieta control) sobre las concentraciones séricas del antígeno específico de próstata (PSA) en un total de 39 hombres. Tras un periodo de 6 meses no se observaron cambios significativos en el marcador PSA, por lo que Simon y colaboradores (2007) concluyeron que el consumo de nueces a corto plazo no tendría un efecto negativo sobre las concentraciones de PSA en hombres sanos.

En relación al cáncer de estómago se han identificado sólo dos estudios epidemiológicos de tipo caso-control. En el primero, realizado en Grecia, el consumo de frutos secos se asoció a un mayor riesgo de cáncer de estómago en los controles respecto a los casos, que los autores atribuyeron a que en ese país los frutos secos se consumen habitualmente salados, siendo la sal un factor de riesgo reconocido de cáncer gástrico (Trichopoulos *et al.* 1985). Mientras que en el segundo, realizado en Japón, el consumo de frutos secos se asoció a un menor riesgo de cáncer de estómago en los controles respecto a los casos (Hoshiyama *et al.* 1992).

Sobre el cáncer de mama (Iscovich *et al.* 1989) y cáncer de páncreas (Bueno de Mesquita *et al.* 1991) los estudios de casos y controles no han evidenciado relación alguna con el consumo de frutos secos. Mientras que en un estudio realizado con mujeres griegas se observó que el mayor consumo de frutos secos se asociaba a un menor riesgo de cáncer de endometrio en los controles respecto a los casos (Petridou *et al.* 2002), la interpretación de los resultados de este estudio debería hacerse con cautela ya que se trataba de una muestra pequeña con bajo riesgo de cáncer de endometrio. Además, las semillas y las legumbres se agruparon con los frutos secos para su análisis.

Sin embargo, la evidencia epidemiológica respecto a la posible relación entre el consumo de frutos secos y el riesgo de padecer cáncer sigue siendo limitada e insuficiente. Es necesario considerar el factor sexo sobre la causa de cáncer colorrectal en futuros estudios ya que los beneficios anticarcinogénicos parecen evidentes sólo en mujeres. Además, en los últimos 20 años sólo se ha observado la asociación entre la ingesta de frutos secos y tres tipos de cáncer (colorrectal, próstata y endometrio) mayoritariamente en estudios epidemiológicos.

Por lo tanto, debido a que no existen estudios que lo evidencien, no podemos en la actualidad concluir que exista o no una relación entre el consumo de frutos secos y la presencia de tumores localizados en otras localizaciones. También en un futuro se deberían analizar por separado la asociación entre cáncer y diferentes tipos de frutos secos o semillas. En definitiva, los ingredientes bioactivos responsables de los efectos anticarcinogénicos de los frutos secos deben ser mejor estudiados. Para ello también son necesarios más estudios epidemiológicos

que permitan esclarecer la posible asociación del consumo de frutos secos sobre los diferentes tipos de cáncer.

4. Frutos secos y alergia alimentaria

A lo largo de esta introducción se ha demostrado que el consumo de frutos secos tiene indudables beneficios para la salud. Sin embargo, los frutos secos son también una causa bien definida de alergia alimentaria, que afectaría aproximadamente al 1% de la población en países como Reino Unido o Estados Unidos (Crespo *et al.* 2006). Según la *Food and Drug Administration* (FDA), los frutos secos y los cacahuets son junto con la soja, la leche, los huevos, el pescado, los crustáceos y el trigo, uno de los 8 alimentos alergénicos más comunes (US FDA 2007). En España, en un estudio transversal realizado sobre 4.991 pacientes seleccionados en consultas de alergia se diagnosticó la alergia a alimentos a un 7,4% de los participantes, siendo los alimentos más frecuentemente implicados las frutas (33,3%), los frutos secos (26%), el marisco (22%), el huevo (16%), la leche (13,9%) y el pescado (9,8%). En este estudio también se observó que la frecuencia con la que un alimento implica una reacción alérgica varía con la edad. Mientras que la alergia a la leche de vaca, el huevo, el pescado y las legumbres acostumbra a aparecer antes de los 2 años de edad, la alergia a los frutos secos y las frutas se diagnostica en una edad más tardía, en niños mayores y adolescentes, siendo estos dos alimentos los más alergénicos en adultos (Fernández Rivas 2009).

Además, el grado de afectación de alergia a los frutos secos puede variar según la zona geográfica y los hábitos dietéticos. Por ejemplo, en Estados Unidos y Francia el cacahuete es uno de los alimentos más implicados en las reacciones alérgicas, mientras que en otros países, como España, parece ser una causa menos frecuente (Crespo *et al.* 1995). La forma de preparación culinaria, que acostumbra a estar ligada a los factores culturales de un país, podría contribuir también a un incremento en la prevalencia de la alergia a frutos secos y a las diferencias observadas en la frecuencia de alergia a estos alimentos en los distintos países. Continuando con el ejemplo del cacahuete, se conoce que la alergia a este alimento es rara en China a pesar de que su consumo *per capita* es similar al de Estados Unidos. Sin embargo, las técnicas culinarias empleadas en la preparación de estos alimentos difieren entre ambos países. En Estados Unidos se consumen especialmente tostados (incluso para preparar la mantequilla de cacahuete), mientras que en China son generalmente hervidos o fritos. El hecho de que la prevalencia de alergia al cacahuete en la población china residente en Estados Unidos sea similar a la de la población norteamericana, sugiere que la diferencia entre los países se

deba al tipo de preparación empleada en el consumo de este alimento. Las altas temperaturas requeridas en el proceso de tostado en seco (150°C) incrementan el potencial alergénico de tres de los alérgenos mayores del cacahuete, en mayor grado que las temperaturas empleadas para hervirlos (100°C) o freírlos (120°C) (Beyer *et al.* 2001).

Asimismo, se ha demostrado que los factores genéticos también pueden influir en el desarrollo de la alergia al cacahuete. En estudios realizados en Reino Unido se ha constatado una mayor frecuencia en familiares de alérgicos que en la población general (7% frente a 0,5%) y una posible asociación con la presencia de genes HLA de clase II. Tras estudiar 58 pares de gemelos, se observó que el 7% de los gemelos dicigóticos compartían la alergia al cacahuete frente al 65% de los gemelos monocigóticos, lo que sugiere una influencia genética significativa (Howell *et al.* 1998).

Se han identificado y caracterizado un grupo limitado de alérgenos presentes en el anacardo, la avellana, el cacahuete, la castaña, la nuez de nogal y la nuez de Brasil. La mayoría de los alérgenos de los frutos secos son proteínas de almacenamiento de las semillas, como vicilinas, leguminas y albúminas 2S. Otros alérgenos de frutos secos con función biológica conocida comprenden las profilinas y los homólogos de las proteínas relacionadas con la patogenicidad, considerados panalérgenos debido a su amplia distribución en el mundo vegetal. Es frecuente observar anticuerpos IgE específicos frente a varios frutos secos; sin embargo, la relevancia clínica de esta reactividad suele ser limitada. En relación con otros alérgenos alimentarios, las reacciones alérgicas a frutos secos parecen ser particularmente graves y se conoce su papel como causa de reacciones alérgicas de riesgo vital y mortales (Crespo *et al.* 2006).

El diagnóstico de las reacciones alérgicas a alimentos se basa en la identificación del mecanismo inmunológico subyacente (pruebas alérgicas) y en establecer una asociación causal fiable entre la ingestión del alimento y las manifestaciones clínicas referidas por el paciente (pruebas de tolerancia oral); mientras que el tratamiento de la alergia, en este caso de los frutos secos, debe incluir la educación del paciente y sus familiares sobre cómo evitar todas las formas del alérgeno alimentario (por ejemplo, aprendiendo a comprobar en el etiquetado de los alimentos la presencia de frutos secos) y la posible gravedad de una reacción si se ingiere de forma inadvertida, cómo reconocer los síntomas tempranos de una reacción alérgica y cómo tratar precozmente una reacción anafiláctica.

En resumen, el consumo de frutos secos tiene indudables beneficios para la salud y su consumo debe recomendarse dentro del contexto de una alimentación saludable siempre y

cuando no exista reacción alérgica a este alimento. En caso de diagnóstico de certeza de alergia clínica a un fruto seco, se debe recomendar la evitación dietética absoluta de dicho alimento. Para que el consumidor conozca la presencia o no de frutos secos en los alimentos, la legislación europea vigente obliga a identificar la presencia incluso de posibles trazas de frutos secos en las etiquetas de los productos alimentarios.

Justificación

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

II. JUSTIFICACIÓN

La obesidad se considera actualmente una epidemia global. Más de 1 billón de adultos presentan sobrepeso y al menos 300 millones de ellos sufren obesidad, siendo el factor de riesgo más importante para el desarrollo de diabetes tipo 2, ciertos tipos de cáncer y enfermedades cardiovasculares (WHO 2004).

En el desarrollo de la obesidad están implicados factores tanto genéticos como ambientales. De los factores ambientales, la actividad física y la alimentación son importantes tanto en la prevención como en el tratamiento del sobrepeso, la obesidad y sus comorbilidades. Por lo tanto, la práctica regular de actividad física junto con la adscripción a un patrón dietético saludable serán componentes clave para prevenir o revertir estas alteraciones.

Los frutos secos podrían incluirse dentro de este patrón dietético saludable ya que su consumo habitual en cantidades moderadas tiene un efecto beneficioso claramente establecido sobre el perfil lipídico, y en estudios prospectivos se asocia de forma consistente a una menor mortalidad por enfermedad cardiovascular. Es por ello que la *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI) y otras sociedades científicas incluyen en sus recomendaciones de dieta cardiosaludable el consumo regular de frutos secos (Sabaté *et al.* 2006). Sin embargo, dado el elevado contenido energético y graso de los frutos secos, su consumo ha sido tradicionalmente limitado a pesar de existir importantes evidencias epidemiológicas que niegan que haya una asociación positiva entre el consumo de frutos secos y la obesidad, y la existencia de resultados de muchos estudios de intervención con frutos secos en los que tampoco se ha observado un aumento del peso corporal o el aumento ha sido inferior al esperado.

Se han propuesto diversos mecanismos que podrían explicar la falta de asociación positiva entre consumo de frutos secos y la adiposidad. Por ejemplo, algunos autores han sugerido que el consumo de frutos secos podría favorecer la saciedad (Burton-Freeman 2000, Holt *et al.* 1995), o que su absorción intestinal podría ser incompleta (Ellis *et al.* 2004), efectos fundamentalmente adscritos al contenido en fibra de los frutos secos, a su estructura celular, a una masticación insuficiente del alimento, o efectos de alguno de sus componentes sobre las hormonas gastrointestinales, mientras que otros autores han sugerido que el consumo de frutos secos podría asociarse a un incremento del efecto termogénico (Fraser *et al.* 2002,

García-Lorda *et al.* 2003). Sin embargo, algunos de estos mecanismos no han sido todavía suficientemente demostrados.

Tampoco existen suficientes estudios que demuestren la seguridad de la incorporación de una ración de frutos secos a la dieta en pacientes con SM, una patología cuya prevalencia está en aumento (afecta a uno de cada cuatro sujetos adultos) en relación directa con la epidemia global de la obesidad y la diabetes, y que se está convirtiendo así en el mayor problema de salud pública a nivel mundial (Grundy 2008). Además, no se conocen por completo los efectos del consumo de frutos secos sobre los diferentes componentes del SM como son la obesidad abdominal, los niveles de colesterol HDL, la tensión arterial o la resistencia a la insulina propios de estos pacientes con elevado riesgo cardiovascular.

Por ello, con esta tesis se ha pretendido estudiar cuáles son los determinantes dietéticos de adiposidad en una población con elevado riesgo cardiovascular, y el papel que puede tener este grupo de alimentos. Asimismo, pretende evaluar el efecto del consumo de frutos secos sobre diferentes constituyentes del balance energético (peso corporal, ingesta, saciedad, metabolismo energético). Por último, establecer los efectos del consumo regular de frutos secos sobre la adiposidad y diferentes alteraciones metabólicas (perfil lipídico, tensión arterial, sensibilidad a la insulina) en pacientes con SM, así como evaluar los potenciales mecanismos a través de los cuales se producen estos efectos (modulación de la respuesta inflamatoria).

Hipótesis

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

III. HIPÓTESIS

El consumo regular de frutos secos no se asocia de forma positiva al IMC o la circunferencia de la cintura.

El perfil graso de los frutos secos induce un mayor efecto saciante, una mayor compensación calórica en la ingesta libre posterior, un mayor efecto termogénico y una mejor oxidación lipídica en comparación a otros tipos de perfiles grasos.

El consumo regular de frutos secos durante 3 meses produce una mejoría significativa de los factores clásicos de riesgo cardiovascular (perfil lipídico y tensión arterial), comporta una mejoría del estado inflamatorio periférico, no tiene efectos deletéreos sobre el peso corporal o la sensibilidad a la insulina y se asocia a una mayor pérdida de energía a través de las heces y/o un mayor gasto energético de reposo.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

Objetivos

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

IV. OBJETIVOS

Objetivo 1.

Estudiar los determinantes dietéticos de adiposidad (en especial la ingesta de frutos secos y otros componentes de la dieta mediterránea) en un grupo de pacientes asintomáticos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular.

Objetivo 2.

Evaluar el efecto del consumo agudo de tres comidas isocalóricas ricas en grasa, que difieren en el tipo y la calidad de la grasa, sobre el gasto energético en reposo, la termogénesis postprandial, la utilización de sustratos y la saciedad en hombres sanos.

Objetivo 3.

Evaluar el efecto de una dieta cualitativa enriquecida con frutos secos en comparación a una dieta control sobre el perfil lipídico sérico, la resistencia a la insulina, el metabolismo energético y diversos biomarcadores inflamatorios circulantes en pacientes con SM.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

Publicaciones

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

V. PUBLICACIONES

Publicación 1

Título: Cross-sectional association of nut intake with adiposity in a Mediterranean population.

Autores: Casas-Agustench P, Bulló M, Ros E, Basora J, Salas-Salvadó J.

Año: 2010

Revista: Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases

Volumen: En prensa

Páginas: En prensa

Resumen:

El consumo de frutos secos se ha relacionado inversamente con el IMC en estudios prospectivos. A través de este estudio analizamos los determinantes dietéticos de adiposidad en una población mediterránea anciana acostumbrada a consumir cantidades elevadas de frutos secos.

Para ello realizamos un estudio transversal en 847 sujetos (56% mujeres, edad media de 67 años, IMC 29.7 kg/m²) con un elevado riesgo cardiovascular reclutados en el estudio PREDIMED. El consumo de alimentos se determinó mediante un cuestionario semi-cuantitativo validado, el gasto energético en actividad física mediante el cuestionario *Minnesota Leisure Time Activity*, y las variables antropométricas mediante mediciones estandarizadas.

El consumo de frutos secos disminuyó a medida que aumentó el IMC y la circunferencia de la cintura (P-tendencia <0,005; para ambos). El consumo de alcohol se relacionó inversamente con el IMC (P-tendencia=0,020) y directamente con la circunferencia (P-tendencia=0,011), mientras que el consumo de carne y derivados cárnicos se asoció directamente con la circunferencia de la cintura (P-tendencia=0,018). En modelos multivariados totalmente ajustados, las asociaciones dietéticas independientes del IMC fueron el consumo de frutos secos inversamente (P=0,002) y el de carne y derivados cárnicos directamente (P=0,042). Para la circunferencia de la cintura, las asociaciones dietéticas independientes fueron el consumo de frutos secos (P=0,002) y de vegetales (P=0,040), ambas inversamente, y el consumo de carne y derivados cárnicos directamente (P=0,009). A partir de los coeficientes de regresión se predijo que el IMC y la circunferencia de la cintura disminuyeron en 0,78 kg/m² y

2,1 cm, respectivamente, para cada ración de 30 g de frutos secos. Estos resultados fueron similares en hombres y mujeres.

El consumo de frutos secos se asoció inversamente con la adiposidad independientemente de otras variables de estilo de vida. Faltaría por explicar si otros posibles factores confusores relacionados con un estilo de vida más saludable de los consumidores de frutos secos pudieran explicar en parte estos resultados.



ELSEVIER

available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/nmcd

Nutrition,
Metabolism &
Cardiovascular Diseases

Cross-sectional association of nut intake with adiposity in a Mediterranean population[☆]

P. Casas-Agustench^{a,b}, M. Bulló^{a,b}, E. Ros^{b,c}, J. Basora^{b,d},
J. Salas-Salvadó^{a,b,*}, on behalf of the Nureta-PREDIMED investigators

^a Human Nutrition Unit, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, IISPV, Faculty of Medicine and Health Sciences, Rovira i Virgili University, Reus, Spain

^b CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Spain

^c Lipid Clinic, Endocrinology and Nutrition Service, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Barcelona, Spain

^d Direcció d'Atenció Primària Tarragona-Reus, Institut Català de la Salut, Reus, Spain

Received 31 August 2009; received in revised form 13 November 2009; accepted 20 November 2009

KEYWORDS

BMI;
Waist circumference;
PREDIMED study;
Dietary patterns;
Nuts;
Meat;
Vegetables

Abstract *Background and aims:* Nut intake has been inversely related to body mass index (BMI) in prospective studies. We examined dietary determinants of adiposity in an elderly Mediterranean population with customarily high nut consumption.

Methods and results: A cross-sectional study was conducted in 847 subjects (56% women, mean age 67 years, BMI 29.7 kg/m²) at high cardiovascular risk recruited into the PREDIMED study. Food consumption was evaluated by a validated semi-quantitative questionnaire, energy expenditure in physical activity by the Minnesota Leisure Time Activity questionnaire, and anthropometric variables by standard measurements. Nut intake decreased across quintiles of both BMI and waist circumference (*P*-trend <0.005; both). Alcohol ingestion was inversely related to BMI (*P*-trend = 0.020) and directly to waist (*P*-trend = 0.011), while meat intake was directly associated with waist circumference (*P*-trend = 0.018). In fully adjusted multivariable models, independent dietary associations of BMI were the intake of nuts inversely (*P* = 0.002) and that of meat and meat products directly (*P* = 0.042). For waist circumference, independent dietary associations were intake of nuts (*P* = 0.002) and vegetables (*P* = 0.040), both inversely, and intake of meat and meat products directly (*P* = 0.009). From the regression coefficients, it was predicted that BMI and waist circumference decreased by 0.78 kg/m² and 2.1 cm, respectively, for each serving of 30 g of nuts. Results were similar in men and women.

Abbreviations: BMI, Body mass index; MedDiet, Mediterranean diet; CVD, Cardiovascular disease.

[☆] Support for research: This study was funded, in part, by the Spanish Ministry of Health (Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigaciones Sanitarias) projects PI051839, G03/140 and RD06/0045.

* Corresponding author. Human Nutrition Unit, Department of Biochemistry and Biotechnology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Rovira i Virgili University, Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Spain. Tel.: +34 977 759312; fax: +34 977 759322.

E-mail address: jordi.salas@urv.cat (J. Salas-Salvadó).

0939-4753/\$ - see front matter © 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

doi:10.1016/j.numecd.2009.11.010

Please cite this article in press as: Casas-Agustench P, et al., Cross-sectional association of nut intake with adiposity in a Mediterranean population, *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (2009), doi:10.1016/j.numecd.2009.11.010

Conclusion: Nut consumption was inversely associated with adiposity independently of other lifestyle variables. It remains to be explored whether residual confounding related to a healthier lifestyle of nut eaters might in part explain these results.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

Obesity has reached worldwide epidemic proportions. More than 1 billion adults are overweight and at least 300 million of them are clinically obese. These conditions are associated with an increased risk for serious chronic conditions, including hypertension, type 2 diabetes, coronary heart disease, stroke, and certain types of cancer [1].

There is general agreement that obesity is a complex multifactorial disorder, in which both genetic and environmental factors are involved. Among the environmental factors, physical activity and diet are important in the prevention and management of overweight or obesity and related co-morbidities.

Several dietary factors, such as total fat, protein or fiber intake, the glycemic load of the diet, and energy density are believed to be adiposity determinants. However, the nutritional etiology of obesity remains unclear [2]. Prudent or healthy dietary patterns, which are high in whole grains, fruits and vegetables and low in dairy fat, red and processed meat, fast food, and soda drinks have been associated with smaller gains in BMI and waist circumference [2], whereas unhealthy dietary patterns (rich in red meat, sugar-sweetened soft drinks or fast food) have been consistently associated with a higher risk of weight gain and obesity [3].

Tree nuts and peanuts (henceforth collectively called nuts) are energy-dense foods rich in bioactive nutrients and phytochemicals, and there is convincing scientific evidence that incorporating them into healthy diets has many health benefits [4]. Although nuts are high-fat foods, evidence from epidemiological and clinical studies suggests that regular nut intake might have a positive impact on adiposity, insulin resistance and related metabolic abnormalities [4,5]. Recently, we reported that a traditional Mediterranean diet (MedDiet) supplemented with one daily serving of mixed nuts was associated with a reduction in the 1-year prevalence of metabolic syndrome, which was accounted for mainly by decreased waist circumference, in participants of the PREDIMED study, a large, parallel-group, randomized, multicenter dietary intervention trial testing the effects of two MedDiets and a low-fat diet on cardiovascular events in asymptomatic persons at high risk of cardiovascular disease (CVD) [6]. Our recruiting PREDIMED center (NURETA) is located in Reus (north-eastern Spain), one of the largest nut growing areas in Spain, where inhabitants have a good adherence to the MedDiet and show customarily high average nut intake [7]. The wide dispersion of nut intake in Reus thus provides a better opportunity of finding associations with adiposity than studies in other populations with lower nut intakes. Therefore, we performed a cross-sectional study to examine the dietary determinants of adiposity (especially the intake of nuts and other components of the MedDiet) in our PREDIMED study cohort.

Methods

Study population

The present cross-sectional analysis was performed with the baseline data of the PREDIMED participants from the NURETA center in Reus (Catalonia, Spain). From October 2003 to July 2008, volunteers were recruited by primary care physicians to participate in the PREDIMED study, a dietary primary prevention trial [8]. Eligible subjects included men aged 55–80 and women aged 60–80 years with no history of cardiovascular disease, but having a diagnosis of type 2 diabetes or disclosing at least three risk factors for CVD (family history of early-onset CVD, smoking, overweight or obesity, hypertension, hyperlipidemia, and low HDL-cholesterol). The local Institutional Review Board approved the study protocol and participants signed an informed consent. The methodology of the study has been described previously [8].

Baseline evaluation

The baseline examination included the assessment of: (i) weight and height measured with calibrated scales and a wall-mounted stadiometer, respectively, with subjects in indoor clothing and no shoes, and waist circumference measured midway between the lower rib margin and the iliac crest using an anthropometric tape; (ii) BMI calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters; (iii) blood pressure measured using a validated semiautomatic sphygmomanometer (Omron HEM-705CP, Hoofddorp, The Netherlands) in triplicate with a 5-min interval between each measurement; (iv) energy expenditure in physical activity determined by the validated Spanish version of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire; and (v) lifestyle, health conditions, smoking habits and socio-demographic variables assessed by a general questionnaire.

Nutritional assessment

A trained dietician determined food consumption by a previously validated semi-quantitative 137-item food questionnaire. In this questionnaire, nut intake was categorized as walnuts and other nuts. Energy and nutrient intake were calculated from Spanish food composition tables. A 14-item MedDiet questionnaire, an extension of a previously validated questionnaire, was also administered to assess adherence to the traditional MedDiet (values of 0 or 1 were assigned to each of 14 dietary components).

Biochemical measurements

Fasting blood samples were obtained after an overnight fast and stored at -80°C until assay. Serum glucose, cholesterol

Table 1 Characteristics of the study population by quintiles (Q) of body mass index.

	Body mass index					<i>P</i> ^a
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
<i>n</i>	158	154	153	153	155	—
Sex (<i>n</i> male/female)	82/76	82/72	73/80	62/91	44/111	<0.001
Mean BMI (kg/m ²)	25.0 ± 1.3	27.7 ± 0.6	29.6 ± 0.5	31.6 ± 0.6	34.4 ± 1.1	—
Age (years)	68.6 ± 6.1	67.8 ± 5.7	66.9 ± 6.1	66.7 ± 5.9	67.2 ± 5.8	0.024
Weight (kg)	65.5 ± 7.5	71.1 ± 7.1	76.7 ± 7.9	80.1 ± 8.6	86.1 ± 8.8	<0.001
Waist circumference (cm)	93.1 ± 6.4	96.9 ± 7.4	102.1 ± 6.2	104.4 ± 7.4	109.8 ± 7.7	<0.001
Energy expenditure in physical activity (kcal/day)	307.1 ± 300.5	290.3 ± 269.7	264.4 ± 287.8	257.3 ± 243.6	182.1 ± 169.5	<0.001
Hyperlipidemia (%)	65.1	66.9	71.2	69.8	70.4	0.717
Hypertension (%)	78.1	82.2	84.7	87.6	88.8	0.053
Diabetes mellitus (%)	54.4	49.7	47.6	44.4	48.5	0.460
Metabolic syndrome (%)	39.1	51.5	62.9	75.7	79.3	<0.001
Marital status (%)						
Single, widow, separated, divorced or religious	19.5	21.3	24.7	26.6	24.9	0.530
Married	80.5	78.7	75.3	73.4	75.1	
Educational level (%)						
Secondary education, technical college or university	31.2	29.6	22.4	24.7	19.9	0.112
Primary school only	68.8	70.4	77.6	75.3	80.1	
Tobacco (%)						
Smoker	13.0	16.0	15.9	5.9	10.7	0.026
Non-smoker or ex-smoker	87.0	84.0	84.1	94.1	89.3	

Data are mean ± SD.

^a Calculated by using general linear models for continuous variables and a chi-squared test for the linear trend for categorical variables.

and triglyceride concentrations were determined by standard enzymatic methods in an automatic analyzer. HDL-cholesterol was measured by a precipitation technique and LDL-cholesterol was calculated as total cholesterol minus HDL-cholesterol minus triglycerides/5. Metabolic syndrome was defined by updated National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria.

Statistical analyses

We categorized the participants by quintiles of BMI and quintiles of waist circumference to assess the associations of baseline biochemical, lifestyle, health conditions, smoking habits, socio-demographic variables and the consumption of selected food items by ANOVA statistics or the Kruskal–Wallis test, as appropriate. We also used stepwise linear regression analyses to assess independent associations of BMI and waist circumference with food intake (olive oil, cereals, vegetables, fruits, legumes, nuts, fish and seafood, meat and meat products, commercial bakery products, dairy products, wine and total alcohol), forcing the adjustment for relevant non-dietary factors (gender, age, total energy intake, energy expenditure in physical activity, and educational level) or dietary fiber. Analyses were performed with the whole population and by gender. SPSS 15.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) was used for statistical analyses, with significance set at $P < 0.05$.

Results

A total of 847 participants (375 men and 472 women) with a mean age of 67.4 ± 5.9 years were included in the study. The mean values of BMI (29.0 ± 3.1 and 30.1 ± 3.4 kg/m² in men and women, respectively), waist circumference (103.4 ± 8.3 and 99.4 ± 9.3 cm in men and women, respectively) and the prevalence of CVD risk factors (68.7% of the total population presented hyperlipidemia, 84.3% hypertension, 49.0% diabetes and 61.6% metabolic syndrome) showed that the participants belonged to a high-risk cohort.

Table 1 shows the anthropometric features, lifestyle variables, risk factors, and socio-demographic characteristics of the cohort by quintiles of BMI. As expected, body weight, waist circumference, and the prevalence of metabolic syndrome increased and energy expenditure in physical activity decreased across quintiles of BMI. Leaner subjects were older and smoked more than those with higher BMI.

Food and nutrient intake by quintiles of BMI are shown in Table 2. Total nut intake and wine and alcohol ingestion were the only significant (inverse) food associations with BMI. Median (range) daily nut and alcohol intake in the whole population were 9 (0–88) g and 3 (0–48) g. Nutrients were unrelated to quintiles of BMI. Increasing adherence to the MedDiet, as evaluated by the 14-point MedDiet score,

Table 2 Food and nutrient intake of the study population by quintile (Q) of body mass index.

	Body mass index					P ^a
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
Food intake (g/day)						
Olive oil	50 (25)	50 (25)	50 (25)	50 (25)	50 (25)	0.595
Cereals	234 (130)	134 (18)	138 (119)	224 (125)	227 (118)	0.409
Vegetables	311 (201)	292 (135)	312 (143)	303 (175)	289 (171)	0.390
Fruits	272 (217)	251 (190)	293 (227)	281 (225)	253 (205)	0.178
Legumes	16 (5)	16 (9)	16 (7)	16 (5)	16 (5)	0.626
Total nuts	9 (22)	9 (22)	9 (13)	6 (15)	4 (10)	<0.001
Fish and seafood	103 (60)	101 (61)	93 (54)	102 (54)	97 (56)	0.157
Meat and meat products	142 (66)	136 (66)	137 (76)	135 (82)	149 (73)	0.278
Commercial bakery products	9 (29)	11 (35)	9 (32)	7 (35)	7 (25)	0.643
Dairy products	346 (316)	334 (291)	307 (282)	334 (325)	327 (290)	0.854
Wine	43 (100)	14 (100)	13 (79)	14 (100)	0 (79)	0.030
Alcohol	4 (12)	4 (13)	3 (10)	2 (12)	1 (10)	0.020
Nutrient intake						
Total energy (kcal/day)	2363 ± 586	2371 ± 647	2292 ± 585	2294 ± 684	2237 ± 594	0.263
Energy from protein (%)	17 ± 2	16 ± 3	16 ± 3	17 ± 2	17 ± 3	0.095
Energy from carbohydrate (%)	40 ± 6	40 ± 6	41 ± 7	40 ± 7	40 ± 6	0.693
Fiber (g/day)	24 ± 9	24 ± 8	24 ± 7	24 ± 9	22 ± 7	0.187
Energy from total fat (%)	40 ± 6	41 ± 6	40 ± 7	40 ± 6	41 ± 5	0.606
Saturated fatty acids (%)	10 ± 2	11 ± 2	10 ± 2	11 ± 2	11 ± 2	0.276
Monounsaturated fatty acids (%)	20 ± 4	21 ± 4	20 ± 5	20 ± 4	21 ± 4	0.531
Polyunsaturated fatty acids (%)	6 ± 2	7 ± 2	6 ± 2	6 ± 2	6 ± 2	0.311
Cholesterol (mg/day)	387 ± 104	393 ± 160	369 ± 112	375 ± 125	391 ± 117	0.339
14-item MedDiet score (points)	8.6 ± 1.8	8.5 ± 1.9	8.4 ± 1.9	8.1 ± 2.1	8.1 ± 1.9	0.026

Data as median (interquartile range) or mean ± SD.

^a Calculated by using the Kruskal–Wallis test or general linear models.

was also inversely associated with BMI. Fig. 1 shows that nut intake as percent of total daily energy decreased across quintiles of BMI.

Median waist circumference ranged from 88.8 cm in Q1 to 113.8 cm in Q5. The only associations of anthropometric characteristics and risk factors with waist circumference were body weight, BMI and prevalence of metabolic syndrome (*P* for trend <0.001; all). Again, nut intake decreased across quintiles of waist circumference (*P* for trend 0.004), while meat intake, alcohol ingestion and total energy intake showed direct associations (*P* for trend 0.018, 0.011 and 0.045, respectively), and fiber intake showed an inverse association (*P* for trend 0.041). The MedDiet score was nearly significantly (*P* for trend 0.055) inversely associated with waist circumference.

Table 3 shows independent associations of BMI and waist circumference by stepwise linear regression analysis. Age (inversely), female gender (directly), and energy expenditure in physical activity and educational level (both inversely) were significant non-dietary associations of BMI, whereas nut intake (inversely) and the intake of meat and meat products (directly) were the only significant dietary associations. Female gender and energy expenditure in physical activity (both inversely) were significant non-dietary associations of waist circumference, whereas nut intake (inversely), intake of meat and meat products (directly), and vegetable intake (inversely) were significant dietary associations. From the regression coefficients of Table 3, it was predicted that BMI

and waist circumference decreased by 0.78 kg/m² and 2.1 cm, respectively, for each serving of 30 g of nuts. The magnitude of the associations with BMI and waist circumference shown in Table 3 was similar when the nut consumption variable was limited to “walnut consumption” or “other type of nut consumption” separately.

When performing similar multivariate analyses by gender (Table 4), nut intake remained as the sole independent

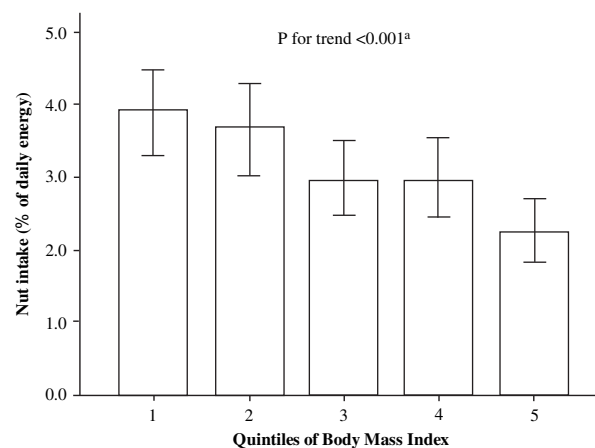


Figure 1 Nut intake as mean percent of daily energy by quintiles of BMI. Error bars are 95% CI. ¹Calculated by using the general linear model.

Table 3 Independent associations of body mass index and waist circumference by stepwise linear regression analysis.

	Body mass index (kg/m ²)				Waist circumference (cm)			
	Non-standardized regression coefficient	SE	Standardized β -coefficient	P-value	Non-standardized regression coefficient	SE	Standardized β -coefficient	P-value
Age (per 10 years)	-0.610	0.210	-1.080	0.004	-0.660	0.550	-0.440	0.229
Gender (female)	0.676	0.269	0.101	0.012	-4.913	0.708	-0.276	<0.001
Energy expenditure in physical activity (per 100 kcal/day)	-0.100	0.000	-9.700	0.012	-0.400	0.100	-11.800	0.002
Educational level (Secondary education, technical college or university)								
Nut intake (per serving of 30 g/day)	-0.781	0.287	-0.102	0.007	-1.236	0.749	-0.061	0.099
Intake of meat and meat products (per serving of 100 g/day)	-0.780	0.270	-3.570	0.002	-2.100	0.690	-3.600	0.002
Intake of meat and meat products (per serving of 100 g/day)	0.500	0.200	8.400	0.042	1.600	0.600	10.700	0.009
Vegetable intake (per serving of 100 g/day)	-	-	-	-	-0.500	0.200	-7.800	0.040

Stepwise linear regression model including body mass index or waist circumference (dependent variables) and food intake variables (independent variables), forcing into the model: gender, age, total energy intake, energy expenditure in physical activity and educational level.

inverse association of BMI in both genders. Age in men and energy expenditure in physical activity and educational level in women were also independent inverse associations of BMI. Both energy expenditure in physical activity and nut intake were significant inverse associations of waist circumference in men and women, while meat intake (directly) and vegetable intake (inversely) were also significantly associated with waist circumference in women.

When using the same multivariate models with the addition of fiber intake as a confounder, fiber was not associated with BMI or waist circumference and the regression coefficients and significance level of nut intake remained essentially unchanged.

Discussion

In this study, we examined the cross-sectional association of intake of different foods with BMI and waist circumference in an elderly Mediterranean population at high risk of CVD. Results of multivariate analyses with adjustment for various confounders showed that nut intake was the sole dietary component consistently and inversely associated with adiposity measures, whether in the study group as a whole or in men and women separately. High intakes of vegetables (inversely) and of meat and meat products (directly) were also associated with adiposity, albeit less strongly than nut intake.

Results of epidemiological studies have shown associations of various foods with adiposity. A recent review of cross-sectional studies [9] showed that a diet rich in fruits and vegetables and low in meat and total fat was associated with a lower BMI. In prospective studies, the consumption of meat [10] and sweets [11] were positive predictors of body weight or BMI gain, whereas consumption of vegetables [10] or fruits [12] were negative predictors. Several studies have assessed

the associations of meat and meat products, vegetables and, particularly, nuts with adiposity measures.

In relation to red meat, the present findings concur with the positive association between the consumption of red meat and meat products and BMI [13–15] or waist circumference [16] observed in cross-sectional and prospective studies [2,17,18].

Regarding vegetables, a significant inverse association between total vegetable consumption and weight gain was reported in a cross-sectional study [19]. In a large prospective study with 12-year follow-up, participants in the top quintile of increase in intake of fruit and vegetables had a 24% lower risk of becoming obese compared to those with the largest decrease in intake after adjustment for various confounders [20]. Recently, the intake of fruit and vegetables was weakly but also inversely associated with weight gain in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study [21]. Thus, the results of the present study with regard to vegetable intake and adiposity confirm existing epidemiologic evidence.

Nuts are peculiar natural vegetable products because they are very rich in total fat, which ranges from 44 to 72 g/100 g, although most fatty acids are unsaturated, both mono- and polyunsaturated [22]. However, there is no evidence that nut intake is fattening [5]. Cross-sectional studies showed either that nut consumption was associated with a lower BMI [23] or that there was no relationship between the frequency of nut consumption and BMI [24]. Two large prospective cohort studies showed significant negative associations between consumption of nuts and BMI [25,26], while another study reported no relationship [27]. Recently, frequent nut consumption was associated with a reduced risk of weight gain [28]. Moreover, findings of several intervention trials showed that diets including nuts were not associated with increases in total body weight [6,8,29] or that the minimal weight gain observed was less

Table 4 Stepwise linear regression analysis. Independent associations of body mass index and waist circumference by gender.

	Non-standardized		Standardized β-coefficient	P- value	Non-standardized		Standardized β-coefficient	P- value
	regression coefficient	SE			regression coefficient	SE		
	Men				Women			
<i>Body mass index (kg/m²)</i>								
Age (x 10 years)	-0.900	0.270	-1.840	0.001	-0.380	0.320	-0.620	0.225
Energy expenditure in physical activity (per 100 kcal/day)	-0.100	0.100	-8.700	0.114	-0.200	0.100	-9.900	0.046
Educational level (Secondary education, technical college or university)	-0.301	0.364	-0.046	0.410	-1.376	0.449	-0.155	0.002
Nut intake (per serving of 30 g/day)	-0.690	0.330	-3.780	0.033	-0.930	0.390	-3.660	0.020
<i>Waist circumference (cm)</i>								
Energy expenditure in physical activity (per 100 kcal/day)	-0.300	0.100	-12.000	0.031	-0.700	0.300	-12.900	0.009
Nut intake (per serving of 30 g/day)	-2.070	0.870	-4.230	0.018	-2.220	1.050	-3.330	0.035
Intake of meat and meat products (per serving of 100 g/day)	—	—	—	—	2.200	0.900	13.300	0.016
Vegetable intake (per serving of 100 g/day)	—	—	—	—	-0.800	0.400	-11.900	0.024

Stepwise linear regression model including body mass index or waist circumference (dependent variables) and food intake variables (independent variables), forcing into the model: age, total energy intake, energy expenditure in physical activity and educational level.

than predicted [30–32]. Finally, a recent report of the PREDIMED study after 1-year of follow-up [6] showed an association of nut intake with reduced prevalence of metabolic syndrome due to decreased waist circumference. The results of our cross-sectional study showing a fully adjusted inverse association between nut intake and adiposity measures confirm earlier findings of epidemiologic studies on BMI and extend them to visceral adiposity, which concurs with the only clinical trial evidence available [6].

There are several mechanistic explanations of why vegetable and nut intake might protect against weight gain, and meat and meat products might lead to weight gain. Vegetables are low energy density foods, rich in water and, as with nuts, rich in fiber. In contrast, nuts are energy-dense, high-fat foods, with a high content of unsaturated fatty acids, whereas meat and meat products are important sources of saturated fatty acids. Evidence suggests that mono-unsaturated and polyunsaturated fatty acids are more readily oxidized [33] and have a greater thermogenic effect [34] than saturated fatty acids, which can lead to less fat accumulation. Nuts are also good sources of plant proteins, which may enhance satiety and suppress subsequent hunger [35]. A high content of dietary fiber, from both vegetables and nuts, is believed to increase satiety and reduce feelings of hunger [36]. However, we did not observe an independent association between dietary fiber and adiposity measures, and including fiber intake as a confounder in the multivariate analyses did not attenuate the strength of the associations with nut intake. Therefore, the fiber content of nuts probably did not contribute to their beneficial effects on adiposity. Furthermore, fat malabsorption has been reported after nut intake and attributed to the fat being contained

within walled cellular structures that are incompletely digested in the gut [37], an effect that can be compounded by incomplete mastication [38]. Finally, other mechanisms of protection against adiposity may depend on many other bioactive compounds that are present in nuts [39].

Our study has limitations. Because of the cross-sectional design, we cannot prove causal relationships, and the possibility exists of reverse causation bias, as an increased BMI could be a reason for individuals to decrease intake of fatty foods, among them nuts. Another potential limitation of our cross-sectional study is that of residual confounding, namely that factors unaccounted for in the questionnaires that imply a healthier lifestyle could mediate the inverse association between nut intake and adiposity. Finally, as our cohort was drawn from a population with customarily high nut intake [7], the results cannot be generalized to other populations with lower nut intake.

In conclusion, nut consumption showed a strong inverse association with adiposity, independently of gender, age, educational level, energy expenditure in physical activity, CVD risk factors, and consumption of other foods, energy and fiber. Nut intake can be linked to beneficial effects on adiposity through plausible mechanisms, and results from other studies lend support to our findings. It remains to be explored if residual confounding related to a healthier lifestyle of nut eaters might explain in part of these results.

Conflict of interest

J. Salas-Salvadó has received research funding from the International Nut Council, Reus, Spain. He is a non-paid

member of the Scientific Advisory Board of the International Nut Council. E. Ros has received research funding from the California Walnut Commission, Sacramento, CA and is a non-paid member of its Scientific Advisory Committee. The authors have no other conflict of interest to declare.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge the study's participants for their enthusiastic collaboration, the PREDIMED personnel for excellent assistance and the personnel of all affiliated primary care centers. Joan Fernandez-Ballart provided expert assistance with statistical analyses. This study was funded in part by the Spanish Ministry of Health (Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigaciones Sanitarias) projects PI051839, G03/140 and RDO6/0045. None of the funding sources played a role in the design, collection, analysis or interpretation of the data or in the decision to submit the manuscript for publication. CIBEROBN is an initiative of ISCIII, Spain. Nureta-PREDIMED investigators not listed as authors: Nancy Babio, Mar Sorli, Cristina Molina, Fabiola Márquez-Sandoval, Naim Izzedin, Joan Marimon, Dolores Gil, Teresa Basora, Roser Pedret and Sergio Giovanny Rojas.

References

- [1] World Health Organisation. Global strategy on diet, physical activity and health. Geneva (CHE): WHO; 2004.
- [2] Newby PK, Muller D, Hallfrisch J, Qiao N, Andres R, Tucker KL. Dietary patterns and changes in body mass index and waist circumference in adults. *Am J Clin Nutr* 2003;77(6):1417–25.
- [3] Bes-Rastrollo M, Sánchez-Villegas A, Gómez-Gracia E, Martínez JA, Pajares RM, Martínez-González MA. Predictors of weight gain in a Mediterranean cohort: the Seguimiento Universidad de Navarra Study 1. *Am J Clin Nutr* 2006;83(2):362–70. quiz 394–5.
- [4] Sabaté J, Salas-Salvadó J, Ros E. Nuts: nutrition and health outcomes. *Br J Nutr* 2006;96(Suppl. 2):S1–2.
- [5] Rajaram S, Sabaté J. Nuts, body weight and insulin resistance. *Br J Nutr* 2006;96(Suppl. 2):S79–86.
- [6] Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, Estruch R, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med* 2008;168(22):2449–58.
- [7] Arija V, Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Cucó G, Martí-Henneberg C. Consumption, dietary habits and nutritional status of the Reus (IX) population. Evolution of food consumption, energy and nutrient intake and relationship with the socioeconomic and cultural level, 1983–1993. *Med Clin (Barc)* 1996;106(5):174–9.
- [8] Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145(1):1–11.
- [9] Togo P, Osler M, Sørensen TI, Heitmann BL. Food intake patterns and body mass index in observational studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(12):1741–51.
- [10] Kahn HS, Tatham LM, Rodriguez C, Calle EE, Thun MJ, Heath Jr CW. Stable behaviors associated with adults' 10-year change in body mass index and likelihood of gain at the waist. *Am J Public Health* 1997;87(5):747–54.
- [11] Schulz M, Kroke A, Liese AD, Hoffmann K, Bergmann MM, Boeing H. Food groups as predictors for short-term weight changes in men and women of the EPIC-Potsdam cohort. *J Nutr* 2002;132(6):1335–40.
- [12] Drapeau V, Després JP, Bouchard C, Allard L, Fournier G, Leblanc C, et al. Modifications in food-group consumption are related to long-term body-weight changes. *Am J Clin Nutr* 2004;80(1):29–37.
- [13] Okubo H, Sasaki S, Murakami K, Kim MK, Takahashi Y, Hosoi Y, et al. Three major dietary patterns are all independently related to the risk of obesity among 3760 Japanese women aged 18–20 years. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(3):541–9.
- [14] Pala V, Sieri S, Masala G, Palli D, Panico S, Vineis P, et al. Associations between dietary pattern and lifestyle, anthropometry and other health indicators in the elderly participants of the EPIC-Italy cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16(3):186–201.
- [15] Maskarinec G, Novotny R, Tasaki K. Dietary patterns are associated with body mass index in multiethnic women. *J Nutr* 2000;130(12):3068–72.
- [16] Azadbakht L, Esmaillzadeh A. Red meat intake is associated with metabolic syndrome and the plasma C-reactive protein concentration in women. *J Nutr* 2009;139(2):335–9.
- [17] Wagemakers JJ, Prynne CJ, Stephen AM, Wadsworth ME. Consumption of red or processed meat does not predict risk factors for coronary heart disease; results from a cohort of British adults in 1989 and 1999. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(3):303–11.
- [18] Wang Y, Beydoun MA. Meat consumption is associated with obesity and central obesity among US adults. *Int J Obes (Lond)* 2009. e-pub ahead of print 24 Mar 2009; doi:10.1038/ijo.2009.45.
- [19] Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, de la Fuente Arrillaga C, Martínez JA. Association of fiber intake and fruit/vegetable consumption with weight gain in a Mediterranean population. *Nutrition* 2006;22(5):504–11.
- [20] He K, Hu FB, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Liu S. Changes in intake of fruits and vegetables in relation to risk of obesity and weight gain among middle-aged women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(12):1569–74.
- [21] Buijsse B, Feskens EJ, Schulze MB, Forouhi NG, Wareham NJ, Sharp S, et al. Fruit and vegetable intakes and subsequent changes in body weight in European populations: results from the project on diet, obesity, and genes (DiOGenes). *Am J Clin Nutr* 2009;90(1):202–9.
- [22] Ros E, Mataix J. Fatty acid composition of nuts—implications for cardiovascular health. *Br J Nutr* 2006;96(Suppl. 2):S29–35.
- [23] US Department of Agriculture & Agricultural Research Service. Continuing survey of food intake by individuals 1994–96 & 1998. CSFFI; 2000. CD-ROM.
- [24] Soriguer FJ, González-Romero S, Esteve I, García-Arnés JA, Tinahones F, Ruiz de Adana MS, et al. Does the intake of nuts and seeds alter the appearance of menarche? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74(6):455–61.
- [25] Fraser GE, Sabaté J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The adventist health study. *Arch Intern Med* 1992;152(7):1416–24.
- [26] Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Rosner BA, et al. Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 1998;317(7169):1341–5.
- [27] Albert CM, Gaziano JM, Willett WC, Manson JE. Nut consumption and decreased risk of sudden cardiac death in the physicians. *Arch Intern Med* 2002;162(12):1382–7.
- [28] Bes-Rastrollo M, Wedick NM, Martínez-González MA, Li TY, Sampson L, Hu FB. Prospective study of nut consumption, long-term weight change, and obesity risk in women. *Am J Clin Nutr* 2009;89(6):1913–9.

- [29] Hollis J, Mattes R. Effect of chronic consumption of almonds on body weight in healthy humans. *Br J Nutr* 2007;98(3):651–6.
- [30] Alper CM, Mattes RD. Effects of chronic peanut consumption on energy balance and hedonics. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(8):1129–37.
- [31] Fraser GE, Bennett HW, Jaceldo KB, Sabaté J. Effect on body weight of a free 76 Kilojoule (320 calorie) daily supplement of almonds for six months. *J Am Coll Nutr* 2002;21(3):275–83.
- [32] Sabaté J, Cordero-Macintyre Z, Siapco G, Torabian S, Haddad E. Does regular walnut consumption lead to weight gain? *Br J Nutr* 2005;94(5):859–64.
- [33] Piers LS, Walker KZ, Stoney RM, Soares MJ, O'Dea K. The influence of the type of dietary fat on postprandial fat oxidation rates: monounsaturated (olive oil) vs saturated fat (cream). *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(6):814–21.
- [34] Casas-Agustench P, López-Uriarte P, Bulló M, Ros E, Gómez-Flores A, Salas-Salvadó J. Acute effects of three high-fat meals with different fat saturations on energy expenditure, substrate oxidation and satiety. *Clin Nutr* 2009;28(1):39–45.
- [35] García-Lorda P, Megias Rangil I, Salas-Salvadó J. Nut consumption, body weight and insulin resistance. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(Suppl. 1):S8–11.
- [36] Salas-Salvadó J, Bulló M, Pérez-Heras A, Ros E. Dietary fibre, nuts and cardiovascular diseases. *Br J Nutr* 2006;96(Suppl. 2):S46–51.
- [37] Ellis PR, Kendall CW, Ren Y, Parker C, Pacy JF, Waldron KW, et al. Role of cell walls in the bioaccessibility of lipids in almond seeds. *Am J Clin Nutr* 2004;80(3):604–13.
- [38] Cassady BA, Hollis JH, Fulford AD, Considine RV, Mattes RD. Mastication of almonds: effects of lipid bioaccessibility, appetite, and hormone response. *Am J Clin Nutr* 2009;89(3):794–800.
- [39] Segura R, Javierre C, Lizarraga MA, Ros E. Other relevant components of nuts: phytosterols, folate and minerals. *Br J Nutr* 2006;96(Suppl. 2):S36–44.

Publicación 2

Título: Acute effects of three high-fat meals with different fat saturation on energy expenditure, substrate oxidation and satiety.

Autores: Casas-Agustench P, López-Uriarte P, Bulló M, Ros E, Gómez-Flores A, Salas-Salvadó J.

Año: 2009

Revista: Clinical Nutrition

Volumen: 28 (1)

Páginas: 39-45

Resumen:

El objetivo de este estudio fue comparar el efecto agudo de tres comidas ricas en grasa de distinta calidad sobre la termogénesis postprandial, la oxidación de sustratos y la saciedad.

Veintinueve hombres sanos de edad comprendida entre los 18 y 30 años participaron en un estudio randomizado, cruzado en el que se compararon los efectos termogénicos de tres comidas isocalóricas: rica en AGPI con nueces, rica en AGMI con aceite de oliva, y rica en AGS de derivados lácteos ricos en grasa. Se utilizó el método de calorimetría indirecta para determinar el gasto energético en reposo, el cociente respiratorio, el gasto energético postprandial durante 5 h y la oxidación de sustratos. La saciedad se estimó mediante escalas analógicas visuales y analizando la ingesta calórica de una comida *ad libitum* posterior.

La termogénesis postprandial de 5 h fue un 28% mayor tras la ingesta de la comida rica en AGPI ($P=0,039$) y 23% mayor tras de la comida rica en AGMI ($P=0,035$) en comparación con la comida rica en AGS. El ratio de oxidación de las grasas incrementó no significativamente después de las dos comidas ricas en ácidos grasos insaturados y disminuyó no significativamente después de la comida rica en AGS. El cociente respiratorio postprandial, la oxidación de las proteínas y de los hidratos de carbono, y las medidas de saciedad fueron similares entre las diferentes comidas.

La calidad de las grasas determinó la respuesta termogénica a una comida rica en grasa pero no tuvo efectos claros sobre la oxidación de sustratos ni la saciedad.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition

journal homepage: <http://intl.elsevierhealth.com/journals/clnu>

Original Article

Acute effects of three high-fat meals with different fat saturations on energy expenditure, substrate oxidation and satiety

P. Casas-Agustench^a, P. López-Uriarte^a, M. Bulló^{a,b}, E. Ros^{b,c}, A. Gómez-Flores^a, J. Salas-Salvadó^{a,b,d,*}

^a Human Nutrition Unit, Biochemistry and Biotechnology Department, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Rovira i Virgili, C/Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Spain

^b CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Spain

^c Lipid Clinic, Endocrinology and Nutrition Service, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Barcelona, Spain

^d Nutrition and Dietetics Unit, Internal Medicine Department, Hospital Universitari de Sant Joan, Reus, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 July 2008

Accepted 13 October 2008

Keywords:

Walnuts

Olive oil

Indirect calorimetry

Thermogenesis

Fat oxidation rate

Satiety

SUMMARY

Background & aims: To compare the acute effects of three fatty meals with different fat quality on postprandial thermogenesis, substrate oxidation and satiety.

Methods: Twenty-nine healthy men aged between 18 and 30 years participated in a randomised crossover trial comparing the thermogenic effects of three isocaloric meals: high in polyunsaturated fatty acids from walnuts, high in monounsaturated fatty acids from olive oil, and high in saturated fatty acids from fat-rich dairy products. Indirect calorimetry was used to determine resting metabolic rate, respiratory quotient, 5-h postprandial energy expenditure and substrate oxidation. Satiety was estimated by using visual analogue scales and measuring caloric intake in a subsequent *ad libitum* meal.

Results: Five-h postprandial thermogenesis was higher by 28% after the high-polyunsaturated meal ($p = 0.039$) and by 23% higher after the high-monounsaturated meal ($p = 0.035$) compared with the high-saturated meal. Fat oxidation rates increased nonsignificantly after the two meals rich in unsaturated fatty acids and decreased nonsignificantly after the high-saturated fatty acid meal. Postprandial respiratory quotient, protein and carbohydrate oxidation, and satiety measures were similar among meals.

Conclusions: Fat quality determined the thermogenic response to a fatty meal but had no clear effects on substrate oxidation or satiety.

© 2008 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

1. Introduction

Nuts and olive oil are important components of the Mediterranean diet that are believed to have salutary health effects. Several large epidemiological studies have associated the frequency of nut consumption with reduced risks of coronary heart disease, sudden death, and all-cause mortality and diabetes.¹ High consumption of olive oil has also been associated with protection from myocardial infarction² and total mortality.³ Cardiovascular protection by nuts and olive oil may be explained by their biochemical composition. Although rich in fat, these foods have a low content of saturated

fatty acids (SFA) but a high content of unsaturated fatty acids, mainly polyunsaturated fatty acids (PUFA) in walnuts and monounsaturated fatty acids (MUFA) in olive oil. Nuts and olive oil are also rich in vitamins, antioxidants and diverse phytochemicals.^{4,5}

The evidences accumulated on the salutary effects of regular nut and/or olive oil intake have prompted inclusion of these foods in the dietary guidelines of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute and other scientific societies. Also, the U.S. Food and Drug Administration has endorsed the consumption of these typical Mediterranean foods for cardiovascular disease prevention. However, nuts and olive oil are fatty foods, and the common perception that they provide excess energy and thus promote obesity has had a negative effect on their image. Several lines of evidence suggest that this concern can be dispelled. Thus, in a cross-sectional analysis of the Nurses Health Study, regular nut consumption was associated with lower, not higher body mass index (BMI).⁶ Recently, high intakes of olive oil or nuts were not associated with weight gain or the risk of overweight or obesity in a prospective study of a large Mediterranean cohort.^{7,8} Moreover, prospective studies have suggested an inverse relationship between frequent nut consumption and BMI.⁶ Finally, several

Non-standard abbreviations: body mass index, BMI; resting metabolic rate, RMR; oxygen consumption, VO_2 ; carbon dioxide production, VCO_2 ; respiratory quotient, RQ; visual analogue scale, VAS; polyunsaturated fatty acids, PUFA; monounsaturated fatty acids, MUFA; saturated fatty acids, SFA; postprandial energy expenditure, PEE; thermic effect of food, TEF.

* Corresponding author. Human Nutrition Unit, Biochemistry and Biotechnology Department, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Rovira i Virgili, C/Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Spain. Tel.: +34 977 75 93 12; fax: +34 977 75 93 22.

E-mail address: jordi.salas@urv.cat (J. Salas-Salvadó).

feeding trials have shown that nut or olive oil consumption, even in large amounts, either was not associated with increases in body weight or BMI⁹ or the increase observed was much less than predicted.¹⁰

The neutral or even salutary effects of nuts and olive oil on adiposity may be explained by several mechanisms. In the case of nuts, studies have shown that intake has a satiating effect, whereby consumption of other energy-dense foods is curtailed¹¹; intestinal absorption of fat components is limited¹²; or intake may be associated with increased thermogenesis and a decrease in the ability of fat to be oxidised.^{4,9} It has also been suggested that olive oil consumption is associated with increases in satiety, thermogenesis, and fat oxidation.^{13,14} Nevertheless, few studies designed specifically to evaluate the effect of nut or olive oil consumption on energy balance and body weight have been performed.^{15,16}

Although there are controversies,^{17,18} experimental evidences suggest a greater satiating and thermogenic effect of unsaturated fatty acids than SFA.¹⁹ However, the acute effects of nut or olive oil consumption on thermogenesis, substrate oxidation and satiety have not been sufficiently studied.^{14,15}

The aim of this study was to assess the effects of the acute consumption of three isocaloric high-fat meals differing in fat quality on resting metabolic rate (RMR) and postprandial thermogenesis, substrate oxidation and satiety in healthy men.

2. Material and methods

2.1. Subjects

Healthy male volunteers aged between 18 and 30 years were invited to participate in an unblinded randomised crossover trial aiming to compare the acute metabolic effects of three test meals. A Latin square design with three test meals and three feeding periods was used. Participants were individually randomised in a crossover design among three meal sequences (high-fat meals with walnuts, olive oil or dairy fat) and were studied on three separate days 1–2 weeks apart. The volunteers were students and personnel recruited from the Faculty of Medicine and Health Sciences in Reus.

Exclusion criteria were as follows: (a) nut allergies, (b) diabetes mellitus, (c) acute or chronic infection, inflammatory disease or cancer, (d) leukocytosis at the beginning of the study ($>10,000$ cells $\times 10^6$), (e) anti-inflammatory, corticosteroid, hormonal or antibiotic drug treatment, (f) alcoholism or active drug dependence, (g) a restrictive diet during the 3 months prior to study, (h) body mass index < 18 kg/m², and (i) recent weight change of >5 kg in the prior 3 months.

The Ethics Committee of the Hospital Universitari Sant Joan (Reus) approved the protocol, and all participants provided written informed consent.

2.2. Study design

The design of the study is represented in Fig. 1. At the initial visit a medical history, physical examination and fasting blood for biochemical studies were taken. Eligible participants were randomised to one of the three interventions. Subjects were instructed to follow a normocaloric diet, which provided 55% of energy as carbohydrates, 15% as protein, and 30% as total fat (less than 10% as saturated fatty acids; SFA) during the 3 days preceding each study. The normocaloric diet was individually calculated measuring the resting metabolic rate (RMR) during 30 min by open circuit indirect calorimetry using the abbreviated Weir equation²⁰ and multiplying the RMR value by a 1.5 physical activity factor because participants were sedentary. It was standardised so as to minimise the effects of a previous diet on thermogenesis, substrate oxidation and satiety. Study subjects also received instructions to maintain constant

physical activity and to refrain from consuming alcohol in order to ensure comparable glycogen reserves and macronutrient balance within the different test periods.

Experiments were performed at the Human Nutrition Unit Energy Metabolism Laboratory. On the day of the test (8:00 am), standing height and body weight were measured. Blood pressure was measured twice with readings separated by 5 min. After resting for 10 min, oxygen consumption (VO₂) and carbon dioxide production (VCO₂) were measured during 30 min by open circuit indirect calorimetry, and RMR and basal respiratory quotient (RQ) were calculated. After fasting blood extraction, a test meal was given (9:00 am) and consumed within a 30-min period. After meal intake, a postprandial VO₂ and VCO₂ were recorded during a 5-h period (9:30 am to 14:30 pm). During the continuous calorimetric recording, blood samples were taken after 2 and 3 h of consuming the test meal. Visual analogue scales (VAS) were used to determine satiety immediately before each test meal and 30, 90, 210 and 300 min thereafter. Five-h after the test meals, participants were offered a standard lunch *ad libitum* (15:00 pm) and the quantity of energy and macronutrients consumed until appetite satisfaction was measured.

2.3. Test meals

Three different types of meals with the same caloric content, calculated individually as 1/3 of measured RMR, and similar macronutrient composition (50% fat, 10% protein, 40% carbohydrate) were tested. One meal was rich in PUFA derived from walnuts, another meal was rich in MUFA derived from virgin olive oil, and the third meal was high in SFA derived from fatty dairy products. The test meals were prepared at the Human Nutrition Unit. The PUFA meal consisted of white bread, strawberry jam, apple, skim yoghurt and walnuts. The MUFA meal consisted of white bread, strawberry jam, apple, skim yoghurt, skim cheese and virgin olive oil. The SFA meal consisted of white bread, strawberry jam, apple, plain yoghurt, Gouda cheese and butter.

2.4. Measurement of energy expenditure and substrate oxidation

VO₂ and VCO₂ were measured at baseline and postprandially by open circuit indirect calorimetry with a canopy system (DELTATRAC II, Datex, Helsinki, Finland). The apparatus includes a fast differential paramagnetic O₂ sensor and an infrared CO₂ analyser. Before each test, O₂ and CO₂ sensors were calibrated using gas mixtures of precisely known O₂ and CO₂ concentrations. The precision of the RQ (defined as the VCO₂/VO₂ ratio) and flow measurements was periodically determined by the ethanol combustion test.²¹

After test meal intake, the thermogenic effect of food was measured during a 5-h period using the same indirect calorimetry system. Postprandial energy expenditure (PEE) was calculated by the trapezoidal area method (the increments in the area under the curves of VO₂ and VCO₂ measurements), and expressed in kJ/min using the Livesey and Elia equations for fasting and postabsorptive states.²² The thermic effect of food (TEF) was calculated as PEE area (kJ/5 h) – (RMR (kJ/min) \times 300 min) and expressed in kJ/min or as percent energy increased above RMR.

Energy substrate oxidation rates were calculated at rest (fasting) and during the 5-h postprandial period after each test meal by using measures of O₂ consumption, CO₂ production and 24-h urinary nitrogen excretion, measured by the Kjeldahl method.²³ Participants collected 24-h urinary samples between 15:00 h of the day before and 15:00 h of the experimental day. The equations described by the Livesey and Elia²² were used to calculate energy expenditure and substrate oxidation rates. The average values used for heat equivalency of oxygen (kJ/L O₂), energy density (kJ/g) and

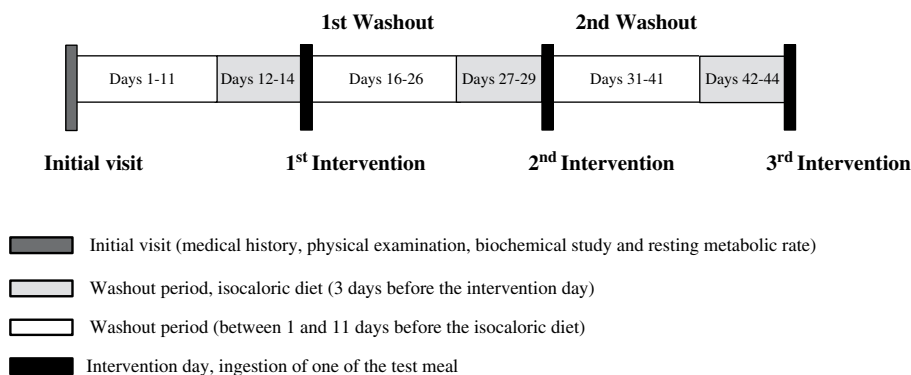


Fig. 1. Study design.

RQ (L CO₂/L O₂) were (19.61, 39.5, 0.71) for fat, (19.48, 19.68, 0.83) for protein, and (21.12, 17.5, 1.0) for carbohydrate, respectively.

2.5. Biochemical determinations

Blood samples were collected from participants in the fasting and postprandial status. After a 10-min centrifugation at 2500 rpm, plasma was separated and stored at –85 °C until analysis. Fasting and 2-h postprandial glucose and insulin were measured by the glucose-oxidase method in an automatic autoanalyser and a commercial ELISA kit (Linco Research, St. Charles, Missouri), respectively. Triglycerides were measured in the fasting state and 3-h postprandially by an automated enzymatic method.

2.6. Standard meal ad libitum

After 5 h of the indirect calorimetry measurements, subjects received a standard meal that they could eat *ad libitum* until satiety. Individual eating preferences were taken into account during the meal preparation in order to increase adherence. The *ad libitum* meal was prepared in the hospital kitchen. Each subject received the same standard meal at each interventional day. The quantity of food consumed was estimated by double-weight food recording and nutritional composition was calculated by CESNID food composition tables.²⁴

2.7. Satiety evaluation

Satiety was measured by VAS completed immediately before each meal and at 30, 90, 210 and 300 min postprandially. On each 100 mm line, the subjective appetite sensation was paired with the opposing sensation (for example, “hungry” and “not hungry”). Volunteers were requested to make a vertical mark on lines that best matched how they were feeling at each time.²⁵

2.8. Statistical methods

Because no prior studies have assessed the effect different fat types on energy expenditure and substrate oxidation and methodological difficulties might be predicted in such studies, we designed a pilot study with a minimum sample from the statistical point of view.

Data are presented as means ± standard deviations (SD) or 95% confidence intervals (CI). Differences in all variables were evaluated by analysis of variance (ANOVA), with type of meal as independent and repeated measures factor. Bonferroni’s test was used for multiple post-hoc contrasts. Meal sequence (order of meal treatments) was analysed as independent factor but as it was not significant it was not considered further. Differences in

postprandial metabolic changes between test meals were analysed by an ANCOVA test using baseline values as a covariate. Bonferroni’s test was also used for multiple post-hoc contrasts. The null hypothesis was to be rejected at $p < 0.05$ (one-sided). SPSS software (version 15.0) was used for statistical analyses.

3. Results

Of the 36 adult subjects initially screened, six were not included because they had a BMI lower than required ($n = 2$) or difficulty in attending the tests ($n = 4$). One volunteer dropped out for personal reasons after randomisation. The characteristics of the 29 participants randomised into the study and completing all three test meals are presented in Table 1. Participants were healthy men, aged between 18 and 30 years, and had a variable degree of adiposity.

The nutritional composition of the test meals is shown in Table 2. There were no significant differences in energy and macronutrient composition among the test meals. However, fatty acid composition was different by study design. Table 3 shows RMR, RQ and substrate oxidation measured in the fasting state before each test meal. No significant differences were observed for any of the variables.

Table 3 also shows the effects of test meals on postprandial thermogenesis and substrate oxidation measured over 5 h. Diet-induced thermogenesis expressed in absolute terms (kJ/5 h) or as percentage above RMR differed among the three test meals ($p = 0.040$ and $p = 0.033$, respectively (Fig. 2)). When calculated as percent energy above RMR, the thermic effect of the PUFA meal was 28% higher ($p = 0.039$) and that of the MUFA meal was 23% higher ($p = 0.035$) compared with the SFA meal (Table 3).

The fat oxidation rate increased after the PUFA and MUFA meals and decreased after the SFA meal, but the changes were not significantly different. Also, no significant differences in changes of 5-h postprandial RQ or postprandial protein and carbohydrate oxidation rates were observed among test meals. Serum levels of glucose, triglycerides and insulin were similar at baseline among meal groups. In the postprandial state 5 h after all three meals, glucose increased nonsignificantly by –1.3 to 35.1%, whereas

Table 1
 Baseline characteristics of the study population.

Characteristics	$n = 29$
Age (years)	22 (4)
Weight (kg)	77.2 (16.3)
Body mass index (kg/m ²)	24.1 (4.5)
Waist circumference (cm)	83.6 (11.6)
Systolic blood pressure (mmHg)	126 (9)
Diastolic blood pressure (mmHg)	70 (6)
Resting metabolic rate (kJ/h)	318.6 (51.4)

All values are means (SD).

Table 2
Energy and nutrient composition of the three test meals.

	PUFA (walnuts)	MUFA (virgin olive oil)	SFA (dairy products)	<i>p</i>
Energy content (kJ)	2655 (2510–2799)	2608 (2428–2788)	2599 (2421–2778)	0.400
Protein				
Grams	17.9 (17.3–18.6)	17.6 (16.5–18.7)	17.2 (15.5–18.9)	0.253
% Total energy intake	11.7 (11.4–11.9)	11.3 (10.6–11.9)	11.2 (10.8–11.6)	
Fat				
Grams	34.7 (32.8–36.5)	33.9 (31.6–36.3)	33.8 (31.5–36.0)	0.328
% Total energy intake	51.9 (51.7–52.1)	51.7 (51.3–52.0)	51.7 (51.2–52.1)	
SFA				
Grams	3.2 (2.9–3.4) ^{a,b}	7.4 (6.6–8.0) ^a	20.8 (19.4–22.1)	0.000
% Total energy intake	4.8 (4.6–4.8)	11.1 (10.5–11.6)	31.9 (31.5–32.2)	
MUFA				
Grams	7.3 (6.3–8.1) ^{a,b}	20.4 (18.6–22.1) ^a	9.9 (9.2–10.5)	0.000
% Total energy intake	10.7 (9.9–11.4)	30.8 (26.6–32.0)	15.1 (14.9–15.2)	
PUFA				
Grams	22.1 (21.3–22.7) ^{a,b}	3.4 (3.1–3.6) ^a	1.1 (1.0–1.2)	0.000
% Total energy intake	33.3 (32.3–34.2)	5.1 (4.9–5.2)	1.7 (1.6–1.7)	
Carbohydrate				
Grams	61.9 (57.8–65.9)	61.6 (57.5–65.6)	61.5 (57.5–65.4)	0.894
% Total energy intake	36.4 (35.9–36.7)	37.0 (36.6–37.4)	37.1 (36.4–37.7)	

Abbreviations: PUFA, polyunsaturated fatty acids; MUFA, monounsaturated fatty acids; and SFA, saturated fatty acids.

All values are means (95% CI). Differences among meals analysed by ANOVA with repeated measures; a Bonferroni test was used for post-hoc analysis.

^a $p < 0.05$ vs SFA.

^b $p < 0.05$ vs MUFA.

triglycerides and insulin showed significant ($p < 0.039$) increases of 17.6–57.9% and 171.9–338.3%, respectively, without significant differences among the meals (data not shown).

In a subsequent analysis, we tested the effect of the degree of adiposity (normal weight/overweight) on diet-induced thermogenesis and substrate oxidation rate changes after the three meals. There were 17 lean subjects (BMI 21.5 ± 1.7 kg/m²) and 12 overweight subjects (BMI 27.9 ± 4.5 kg/m²). No significant effects of adiposity on PEE, TEF expressed as percent above RMR, or change in postprandial fat or carbohydrate oxidation were detected (all p -values > 0.4).

After the *ad libitum* meal, consumed until satisfaction at the end of the indirect calorimetry measurements, observed energy and macronutrient intakes did not differ among the three interventions (Table 4). Similarly, no significant among-group differences in pre-meal or postprandial satiety were observed.

4. Discussion

It is well established that high-fat diets predispose to obesity. This was supported by the evidence that fat balance is maintained far less accurately than carbohydrate and protein balance.²⁶ In fact, fat oxidation rates appear to be determined mainly by the difference between energy expenditure and carbohydrate and protein oxidation.

Recent evidences suggest that the overall amount of fat intake is not the only factor determining fat stores. Fat quality is important as well. In fact, the consumption of different types of fat has been associated with different rates of weight gain in obese animals.²⁷ Using stable isotopes, DeLany et al.²⁸ showed that differences in fatty acid structure, such as chain length, degree of unsaturation, position and stereoisomeric configuration of double bonds might affect fatty acid oxidation rates. However, few clinical studies have evaluated the acute effects of fat-rich

Table 3
Baseline energy expenditure and substrate oxidation, and 5-h postprandial changes after meals differing in fat quality.

	PUFA (walnuts)	MUFA (virgin olive oil)	SFA (dairy products)	<i>p</i> , Treatment effect
Fasting				
Resting metabolic rate (kJ/h)	318.5 (298.2–338.8)	318.9 (298.5–339.3)	323.2 (302.3–344.1)	0.440
Respiratory quotient	0.83 (0.81–0.85)	0.83 (0.82–0.85)	0.83 (0.82–0.85)	0.968
Protein oxidation (g/h)	3.36 (2.91–3.82)	3.37 (2.87–3.87)	3.54 (3.07–4.02)	0.743
Fat oxidation (g/h)	3.49 (3.03–3.96)	3.58 (2.99–4.15)	3.65 (3.14–4.16)	0.797
Carbohydrate oxidation (g/h)	6.52 (5.20–7.84)	6.35 (5.43–7.27)	6.25 (5.28–7.23)	0.857
Meal-induced changes				
Diet-induced thermogenesis				
PEE (kJ/5 h)	185.8 (147.6–223.9) ^a	183.8 (152.5–215.1)	150.1 (121.1–179.1)	0.040
TEF (% above RMR)	12.3 (9.7–14.9) ^b	11.8 (9.7–13.9) ^c	9.6 (7.7–11.4)	0.033
Change in fat oxidation (g/5 h)	1.18 (–0.99 to 3.35)	0.63 (–1.40 to 2.66)	–0.83 (–2.86 to 1.20)	0.179
Change in carbohydrate oxidation (g/5 h)	7.82 (2.70–12.94)	9.18 (4.41–13.96)	10.25 (5.90–14.60)	0.693
Change in respiratory quotient	0.011 (–0.004 to 0.026)	0.012 (–0.003 to 0.028)	0.019 (0.005–0.034)	0.379

Abbreviations: PUFA, polyunsaturated fatty acids; MUFA, monounsaturated fatty acids; SFA, saturated fatty acids; PEE, postprandial energy expenditure; and TEF, thermic effect of food.

All values are means (95% CI). Differences among meals assessed by ANOVA with repeated measures or ANCOVA using baseline values as a covariate; a Bonferroni test was used for post-hoc analysis.

^a $p = 0.036$ vs SFA.

^b $p = 0.039$ vs SFA.

^c $p = 0.035$ vs SFA.

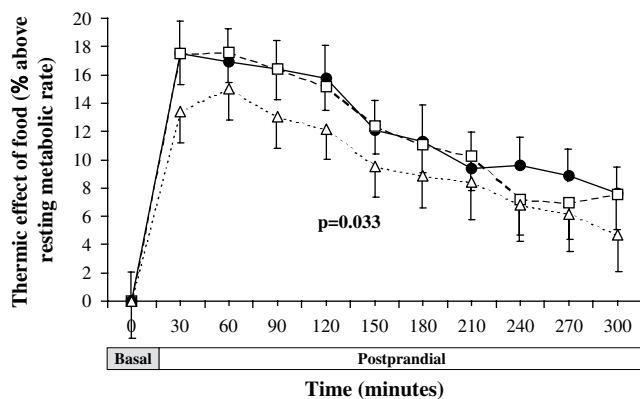


Fig. 2. Fasting and postprandial energy expenditure in healthy volunteers ($n = 29$), after consuming three isocaloric test meals. PUFA meal (walnuts, ●), MUFA meal (virgin olive oil, □), and SFA meal (fatty dairy products, △). All values are mean (SE). Differences among the three meals were analysed by ANCOVA using baseline values as covariates.

meals with fatty acids differing in the degree of saturation on energy metabolism.^{18,28,29}

No prior clinical studies have compared the acute effects of three high-fat meals containing different proportions of PUFA, MUFA and SFA from walnuts, olive oil and dairy products on thermogenesis and substrate oxidation. Our results showing that intake of vegetable fat induces a higher thermogenic effect than that of animal fat derived from fat-rich dairy products concur in part with those of two recent acute studies,^{13,14} which used indirect calorimetry to show higher postprandial oxidation of fat relative to carbohydrate and higher thermogenesis after consumption of high-fat, olive oil-rich MUFA meals compared to high-cream SFA meals. Using a chronic design, Kien et al.³⁰ also observed that fat oxidation rates were greater after a diet rich in oleic acid than after a diet enriched in palmitic acid. In our study, fat oxidation rates increased after the PUFA and MUFA meals and decreased after the SFA meal, but none of the changes was statistically significant. In relation to foods rich in both MUFA and PUFA, Alper and Matte¹⁵ found that resting energy expenditure was increased by 11% after regular peanut consumption for 19 weeks, but no changes in diet-induced thermogenesis were observed. However, not all the studies have observed differences in thermogenesis among different types of dietary fat. Thus, Flint et al.¹⁸ studied the acute effect of intake of PUFA, MUFA or trans fatty acids on energy expenditure and observed similar postprandial energy expenditure among meals. Also, Rumpler et al.¹⁷ found no differences in 24-h energy expenditure or the thermic effect of food among carbohydrate, beef tallow, and corn oil meals.

Variations in diet-induced thermogenesis or changes in postprandial fat and carbohydrate oxidation might be related to different adiposity. Although this topic is controversial,^{31,32} there are evidences supporting the hypothesis that obese individuals and those predisposed to obesity may have a defective thermogenic response to meals and higher difficulty in oxidising fat when compared with lean individuals.³³ Differences in changes of postprandial fat oxidation between overweight and lean individuals were also observed after the ingestion of a high-fat MUFA-olive oil meal compared to a high-fat SFA-cream meal in both healthy men¹³ and postmenopausal women.¹⁴ We found no effect of adiposity on these variables, but our study subjects did not have a wide range of BMIs.

Differences in substrate utilisation and thermogenesis after intake of meals with various types of fat might be explained by several mechanisms, such as dissimilar changes in gastric emptying, sympathetic nervous activity, or expression of

peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α) and uncoupling protein (UCP) genes. Porsgaard et al.³⁴ observed that the gastric emptying of 10 fat meals in rats was similar regardless of the fatty acid composition or triacylglycerol structure. In humans, no differences in gastric emptying were observed between MUFA and SFA meals.³⁵ However, differences in gastric emptying of SFA and unsaturated fatty acids could exist and explain in part the differences in postprandial thermogenesis observed in our study. Differential changes in sympathetic nervous activity depending on fat quality may also be relevant to our findings. Takeuchi et al.³⁶ and Matsuo et al.³⁷ showed a lower sympathetic activity and low diet-induced thermogenesis in rats fed beef tallow (SFA) compared with safflower oil (PUFA). Importantly, differences in diet-induced thermogenesis and body fat accumulation were blunted after sympathectomy. PPARs provide a molecular mechanism for modulation of lipid utilisation and thermogenesis by different types of dietary fatty acids. PPAR α expression is rapidly activated in the postprandial state and suppresses genes involved in fat synthesis, while inducing genes related to fatty acid oxidation and thermogenesis.³⁸ The fact that MUFA and PUFA are more effective in stimulating PPAR α than SFA³⁸ could explain why after consumption of walnut and olive oil-rich meals thermogenesis increased more than after consumption of a meal rich in dairy fat. Finally, it has been shown that administration of olive oil upregulates UCP genes expression in adipose tissue and muscle of rats, thus inducing changes in total oxygen consumption.³⁹

In this study we also addressed the potential effect of preload fat quality on satiety. It has been suggested that PUFA might exert a greater control on appetite than MUFA and SFA.¹⁹ It has also been hypothesised that the rank order of fatty acids with respect to satiety might be PUFA > MUFA > SFA.⁴⁰ In fact, experimental evidences suggest that fat that is oxidised is satiating, whereas fat that is stored is not.⁴¹ We did not observe any differences in satiety after the consumption of meals high in PUFA, MUFA or SFA. MacIntosh et al.⁴² also failed to show any differences in satiety after three test meals containing the same amount but different types of fat. It is possible that the amount of fat used in the tests meals of MacIntosh et al.⁴² and in our study (30 g) was not enough to influence satiety as the 80 g used in the meals evaluated by Lawton et al.¹⁹

Possibly, the source of fat is more important for satiety than the type of fat. In a small crossover study, Burton-Freeman et al.⁴³ assessed the satiating effect of three test meals containing 30% fat energy (derived from almonds, almond oil or a mixture of safflower and corn oil) in healthy subjects. Women experienced greater satiety after almond oil (rich in MUFA and PUFA) and PUFA oil meals compared to the whole almond meal, while men showed no differential response among meals. In another crossover study,⁴⁴ the same group evaluated the satiating effect of four preloads differing in fat content and fat source (39% fat energy from high-oleic safflower oil, walnut oil or ground whole walnuts and 4% fat energy from a low-fat control meal) without finding any significant differences. Concordant with these results, we found no differences in total energy and nutrient intake of the *ad libitum* meal consumed 5 h after the indirect calorimetry measurements. Because all were acute studies, the possible effect of the chronic intake of different sources of fat on satiety needs to be addressed in future studies not only with the subjective, relatively insensitive VAS method, but also with blood markers related to satiety, as suggested by de Graaf et al.⁴⁵

Our study has limitations. First, we evaluated the acute metabolic effects of test meals, thus the results provide no insight on what might occur during chronic intake. Second, we cannot discount that the differences observed in postprandial thermogenesis among the three test meals could be due to differences in gastric emptying and ensuing rates of substrate supply. Finally, in

Table 4
Subjective satiety feeling evaluated by visual analogue scales by participants before and after consuming test meals, and spontaneous energy intake of an *ad libitum* meal consumed after 5 h.

	PUFA (walnuts)	MUFA (virgin olive oil)	SFA (dairy products)	p, Treatment effect
Baseline				
Satiety before test meals (mm)	64.8 (55.8–73.8)	64.3 (55.7–72.9)	65.2 (57.6–72.9)	0.974
Changes in appetite after meals				
At 30 min (mm)	–44.5 (–54.4 to –34.5)	–45.1 (–54.8 to –35.3)	–47.0 (–55.1 to –38.9)	0.870
At 90 min (mm)	–39.7 (–49.3 to –30.2)	–36.8 (–46.1 to –27.5)	–36.1 (–43.3 to –28.9)	0.710
At 210 min (mm)	–21.8 (–32.0 to –11.7)	–16.2 (–25.6 to –6.8)	–18.5 (–25.6 to –11.5)	0.578
At 300 min (mm)	0.3 (–9.1 to 9.7)	8.5 (–0.6 to 17.5)	5.2 (–2.8 to 13.2)	0.231
Area under the curve (mm/5 h)	–7857 (–10,499 to –5214)	–6657 (–9126 to –4188)	–7074 (–8960 to –5189)	0.660
Ad libitum meal				
Energy intake (kJ)	4781 (4457–5105)	4875 (4524–5226)	4874 (4553–5194)	0.778

Abbreviations: PUFA, polyunsaturated fatty acids; MUFA, monounsaturated fatty acids; and SFA, saturated fatty acids.

All values are means (95% CI). Differences among the three test meals assessed by ANOVA with repeated measures; a Bonferroni test was used for post-hoc analysis.

order to magnify metabolic responses, we designed test meals with 50% of energy as fat, and this limits the generalisation of the findings because the usual fat content of the diet is between 30 and 40% energy. Finally, we have adopted the 1.5 value as physical activity factor to estimate energy requirements in order to calculate the energy content of the test meals. Using the same value for all subjects could result in systematic underfeeding or overfeeding of individual participants. However, because the study was crossover, no intra-subject differences in meal energy content existed that could have a major effect on the observed differences in thermogenesis and substrate oxidation among the three meal groups.

In conclusion, our results suggest that, at equal energy intake, the type and source of fat ingested determine the thermogenic response to a meal. However, we did not find significant differences in substrate oxidation or satiety in relation to the type of fat consumed.

If thermogenesis was higher after a meal rich in unsaturated vegetable fat in comparison with SFA from dairy products and this was sustained over time, a change in the type of dietary fat consumed within a diet relatively high in vegetable fat might help curb weight gain. However, long-term studies will be necessary in order to demonstrate beneficial effects of vegetable sources of unsaturated fat compared to animal fat on energy balance.

Conflict of interest

JSS has received research funding from the International Nut Council, Reus, Spain. He is a nonpaid member of the Scientific Advisory Board of the International Nut Council. ER has received research funding from the California Walnut Commission, Sacramento, CA and is a nonpaid member of its Scientific Advisory Committee.

The authors have no other conflict of interest to declare.

Acknowledgements

This study was supported by the Spanish Ministry of Education and Science (CICYT-AGL2005-0365), Spanish Ministry of Health (RTIC RD06/0045), and the International Nut Council. Ciber Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN) is an initiative of ISCIII. Borges S.A. from Reus donated the walnuts used in the study. Patricia López-Uriarte is a recipient of a predoctoral fellowship from the Generalitat de Catalunya's Ministry of Universities, Research and the Information Society. We thank Carles Munné for his technical assistance with indirect calorimetric measurements. We sincerely thank Emili Corbella for expert statistical advice and Prof. Luc Tappy for his invaluable help in interpreting and discussing the results of the present study.

PCA contributed to the design of the study, acquisition and analysis of data, interpretation of results and drafting the manuscript. PLU and AGF contributed to the design of the study, acquisition and calculation of nutritional data. MB contributed to the design of the study, acquisition of the data and revising the article critically for important intellectual content. ER contributed to revising the article critically for important intellectual content. JSS contributed to the design and coordination of the study, analysis of data, interpretation of results and drafting manuscript with intellectual and scientific input. All authors gave the final approval the submitted manuscript.

References

- Kelly Jr JH, Sabaté J. Nuts and coronary heart disease: an epidemiological perspective. *Br J Nutr* 2006;**96**(Suppl. 2):S61–7. Review. Erratum in: *Br J Nutr* 2008;**99**(2):447–8.
- Fernandez-Jarne E, Martinez-Losa E, Prado-Santamaria M, Brugarolas-Brufau C, Serrano-Martinez M, Martinez-Gonzalez MA. Risk of first non-fatal myocardial infarction negatively associated with olive oil consumption: a case-control study in Spain. *Int J Epidemiol* 2002;**31**:474–80.
- Barzi F, Woodward M, Marfisi RM, Tavazzi L, Valagussa F, Marchioli R, Gissi-Prevenzione Investigators. Mediterranean diet and all-causes mortality after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. *Eur J Clin Nutr* 2003;**57**:604–11.
- García-Lorda P, Megias Rangil I, Salas-Salvado J. Nut consumption, body weight and insulin resistance. *Eur J Clin Nutr* 2003;**57**(Suppl. 1):S8–11.
- Visioli F, Galli C. Biological properties of olive oil phytochemicals. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2002;**42**:209–21.
- Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Rosner BA, et al. Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 1998;**317**:1341–5.
- Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, de la Fuente C, de Irala J, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Olive oil consumption and weight change: the SUN prospective cohort study. *Lipids* 2006;**41**:249–56.
- Bes-Rastrollo M, Sabate J, Gomez-Gracia E, Alonso A, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Nut consumption and weight gain in a Mediterranean cohort: the SUN study. *Obesity (Silver Spring)* 2007;**15**:107–16.
- Fraser GE, Bennett HW, Jaceldo KB, Sabate J. Effect on body weight of a free 76 kilojoule (320 calorie) daily supplement of almonds for six months. *J Am Coll Nutr* 2002;**21**:275–83.
- Sabate J, Cordero-Macintyre Z, Siapco G, Torabian S, Haddad E. Does regular walnut consumption lead to weight gain? *Br J Nutr* 2005;**94**:859–64.
- Burton-Freeman B. Dietary fiber and energy regulation. *J Nutr* 2000;**130**:272S–5S.
- Ellis PR, Kendall CW, Ren Y, Parker C, Pacy JF, Waldron KW, et al. Role of cell walls in the bioaccessibility of lipids in almond seeds. *Am J Clin Nutr* 2004;**80**:604–13.
- Piers LS, Walker KZ, Stoney RM, Soares MJ, O'Dea K. The influence of the type of dietary fat on postprandial fat oxidation rates: monounsaturated (olive oil) vs saturated fat (cream). *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;**26**:814–21.
- Soares MJ, Cummings SJ, Mamo JC, Kenrick M, Piers LS. The acute effects of olive oil v. cream on postprandial thermogenesis and substrate oxidation in postmenopausal women. *Br J Nutr* 2004;**91**:245–52.
- Alper CM, Mattes RD. Effects of chronic peanut consumption on energy balance and hedonics. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;**26**:1129–37.
- Hollis J, Mattes R. Effect of chronic consumption of almonds on body weight in healthy humans. *Br J Nutr* 2007;**98**:651–6.

17. Rumpler WV, Baer DJ, Rhodes DG. Energy available from corn oil is not different than that from beef tallow in high- or low-fiber diets fed to humans. *J Nutr* 1998;**128**:2374–82.
18. Flint A, Helt B, Raben A, Toubro S, Astrup A. Effects of different dietary fat types on postprandial appetite and energy expenditure. *Obes Res* 2003;**11**:1449–55.
19. Lawton CL, Delargy HJ, Brockman J, Smith FC, Blundell JE. The degree of saturation of fatty acids influences post-ingestive satiety. *Br J Nutr* 2000;**83**:473–82.
20. Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol* 1949;**109**:1–9.
21. Lister G, Hoffman JI, Rudolph AM. Oxygen uptake in infants and children: a simple method for measurement. *Pediatrics* 1974;**53**:656–62.
22. Livesey G, Elia M. Estimation of energy expenditure, net carbohydrate utilization, and net fat oxidation and synthesis by indirect calorimetry: evaluation of errors with special reference to the detailed composition of fuels. *Am J Clin Nutr* 1988;**47**:608–28.
23. Kjeldahl J. Neue Methode zur Bestimmung des Stickstoffs in organischen Körpern. *Z Anal Chem* 1883;**22**:366–82.
24. CESNID. *Tablas de composición de los alimentos del CESNID*. Barcelona: McGraw-Hill Interamericana; 2003.
25. Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;**24**:38–48.
26. Flatt JP. Use and storage of carbohydrate and fat. *Am J Clin Nutr* 1995;**61**:952S–95S.
27. Storlien LH, Hulbert AJ, Else PL. Polyunsaturated fatty acids, membrane function and metabolic diseases such as diabetes and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998;**1**:559–63.
28. DeLany JP, Windhauser MM, Champagne CM, Bray GA. Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2000;**72**:905–11.
29. Lovejoy JC, Smith SR, Champagne CM, Most MM, Lefevre M, DeLany JP, et al. Effects of diets enriched in saturated (palmitic), monounsaturated (oleic), or trans (elaidic) fatty acids on insulin sensitivity and substrate oxidation in healthy adults. *Diabetes Care* 2002;**25**:1283–8.
30. Kien CL, Bunn JY, Ugrasbul F. Increasing dietary palmitic acid decreases fat oxidation and daily energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 2005;**82**:320–6.
31. de Jonge L, Bray GA. The thermic effect of food and obesity: a critical review. *Obes Res* 1997;**56**:622–31.
32. Granata GP, Brandon LJ. The thermic effect of food and obesity: discrepant results and methodological variations. *Nutr Rev* 2002;**60**:223–33.
33. Marrades MP, Martinez JA, Moreno-Aliaga MJ. Differences in short-term metabolic responses to a lipid load in lean (resistant) vs obese (susceptible) young male subjects with habitual high-fat consumption. *Eur J Clin Nutr* 2007;**61**:166–74.
34. Porsgaard T, Straarup EM, Hoy CE. Gastric emptying in rats following administration of a range of different fats measured as acetaminophen concentration in plasma. *Ann Nutr Metab* 2003;**47**:132–8.
35. Robertson MD, Jackson KG, Fielding BA, Morgan LM, Williams CM, Frayn KN. Acute ingestion of a meal rich in n-3 polyunsaturated fatty acids results in rapid gastric emptying in humans. *Am J Clin Nutr* 2002;**76**:232–8.
36. Takeuchi H, Matsuo T, Tokuyama K, Shimomura Y, Suzuki M. Diet-induced thermogenesis is lower in rats fed a lard diet than in those fed a high oleic acid safflower oil diet, a safflower oil diet or a linseed oil diet. *J Nutr* 1995;**125**:920–5.
37. Matsuo T, Shimomura Y, Saitoh S, Tokuyama K, Takeuchi H, Suzuki M. Sympathetic activity is lower in rats fed a beef tallow diet than in rats fed a safflower oil diet. *Metab Clin Exp* 1995;**44**:934–9.
38. Clarke SD, Gasperikova D, Nelson C, Lapillonne A, Heird WC. Fatty acid regulation of gene expression: a genomic explanation for the benefits of the Mediterranean diet. *Ann N Y Acad Sci* 2002;**967**:283–98.
39. Rodriguez VM, Portillo MP, Pico C, Macarulla MT, Palou A. Olive oil feeding up-regulates uncoupling protein genes in rat brown adipose tissue and skeletal muscle. *Am J Clin Nutr* 2002;**75**:213–20.
40. Alfenas RC, Mattes RD. Effect of fat sources on satiety. *Obes Res* 2003;**11**:183–7.
41. Friedman MI. Fuel partitioning and food intake. *Am J Clin Nutr* 1998;**67**:513S–8S.
42. MacIntosh CG, Holt SH, Brand-Miller JC. The degree of fat saturation does not alter glycemic, insulinemic or satiety responses to a starchy staple in healthy men. *J Nutr* 2003;**133**:2577–80.
43. Burton-Freeman B, Davis PA, Schneeman BO. Interaction of fat availability and sex on postprandial satiety and cholecystokinin after mixed-food meals. *Am J Clin Nutr* 2004;**80**:1207–14.
44. Burton-Freeman B. Sex and cognitive dietary restraint influence cholecystokinin release and satiety in response to preloads varying in fatty acid composition and content. *J Nutr* 2005;**135**:1407–14.
45. de Graaf C, Blom WA, Smeets PA, Stafleu A, Hendriks HF. Biomarkers of satiation and satiety. *Am J Clin Nutr* 2004;**79**:946–61.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

Publicación 3

Título: Effects of one serving of mixed nuts on serum lipids, insulin resistance and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome.

Autores: Casas-Agustench P, López-Uriarte P, Bulló M, Ros E, Cabré-Vila JJ, Salas-Salvadó J.

Año: 2009

Revista: Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases

Volumen: En prensa

Páginas: En prensa

Resumen:

El conocimiento del efecto que tiene el consumo de frutos secos sobre los componentes del SM es limitado. A partir de este estudio evaluamos el efecto del consumo de los frutos secos sobre la adiposidad, el perfil lipídico en suero, la resistencia a la insulina, y algunos biomarcadores inflamatorios en pacientes con SM.

A través de un ensayo randomizado, en paralelo y de 12 semanas de intervención, evaluamos 50 pacientes con SM que recibieron recomendaciones de dieta saludable con y sin un suplemento de 30 g/día de frutos secos (15 g de nueces, 7,5 g de almendras y 7,5 g de avellanas) (Grupo dieta con frutos secos y grupo dieta control). Las medidas de la adiposidad, los lípidos séricos, la insulina, el HOMA, la IL-6 y otros biomarcadores inflamatorios, y el contenido de grasa en heces de 48 h se determinaron al inicio y al final del estudio. Después de la intervención se observó una pérdida de peso moderada, una disminución de la adiposidad, y una disminución en la tensión arterial similar con ambas dietas. La dieta control, pero no la dieta con frutos secos, se asoció con una reducción significativa del colesterol HDL, siendo el cambio de las medias de $-0,36$ versus $-0,13$ mmol/L, respectivamente (diferencias entre grupos, $P=0,154$). La dieta con frutos secos disminuyó las concentraciones de insulina en ayunas en $2,60$ μ U/mL (IC 95%, $-4,62$ a $-0,59$) y el HOMA en $0,72$ ($-1,28$ a $-0,16$) ($P<0,05$ versus la dieta control; en ambos casos). De entre los biomarcadores de inflamación, para los pacientes que siguieron la dieta con frutos secos la media de los cambios para la IL-6 plasmática fue de $-1,1$ ng/L ($-2,7$ a $-0,1$; $P=0,035$ versus la dieta control), pero tras ajustar por la pérdida de peso la significación de la asociación se atenuó. El contenido de grasa en heces disminuyó con la dieta control y aumentó ligeramente con la dieta con frutos secos ($P<0.05$ para las diferencias entre los grupos).

Los pacientes con SM muestran una disminución en la respuesta lipídica pero una mejoría en la sensibilidad a la insulina después de la ingesta de una mezcla de 30 g de frutos secos al día.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010



ELSEVIER

available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/nmcd

Nutrition,
Metabolism &
Cardiovascular Diseases

Effects of one serving of mixed nuts on serum lipids, insulin resistance and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome[☆]

P. Casas-Agustench^a, P. López-Uriarte^a, M. Bulló^a, E. Ros^{b,c}, J.J. Cabré-Vila^d, J. Salas-Salvadó^{a,c,*}

^a Human Nutrition Unit, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, IISPV, Rovira i Virgili University, Reus, Spain

^b Lipid Clinic, Endocrinology and Nutrition Service, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Barcelona, Spain

^c CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Spain

^d Àrea Bàsica de Salut Reus-1, Institut Català de la Salut, Reus, Spain

Received 14 April 2009; received in revised form 23 June 2009; accepted 12 August 2009

KEYWORDS

Nuts;
Metabolic syndrome;
Insulin resistance;
Lipid profile;
Inflammation;
Interleukin-6

Abstract *Background and aims:* Knowledge of the effect of nut consumption on metabolic syndrome (MetS) components is limited. We assessed the effects of nut intake on adiposity, serum lipids, insulin resistance, and inflammatory biomarkers in patients with MetS.

Methods and results: In a randomized, parallel-group, 12-week feeding trial, 50 patients with MetS were given recommendations for a healthy diet with or without supplementation with 30 g/day of raw nuts (15 g walnuts, 7.5 g almonds and 7.5 g hazelnuts) (Nut and Control diet groups, respectively). Adiposity measures, serum lipids, insulin, Homeostasis Model Assessment (HOMA), interleukin-6 (IL-6) and other inflammatory biomarkers, and 48-h fecal fat were determined basally and at study's completion. Moderate weight loss, decreased adiposity, and lower blood pressure occurred similarly after both diets. The Control, but not the Nut diet, was associated with significant ($P < 0.05$) reduction of LDL-cholesterol, with mean changes of

Abbreviations: MetS, metabolic syndrome; HOMA, Homeostasis Model Assessment; CVD, cardiovascular disease; ATP III, Adult Treatment Panel III; REE, resting energy expenditure; O₂, oxygen; CO₂, carbon dioxide; SFA, saturated fatty acid; CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; MCP-1, monocyte chemotactic protein-1; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; IL-18, interleukin-18; ANCOVA, analysis of covariance; MUFA, monounsaturated fatty acid; PUFA, polyunsaturated fatty acid.

[☆] Support for research: Supported by grants from the Spanish Ministry of Education and Science (CICYT-AGL2005-03605), Spanish Ministry of Health (RTIC RD06/0045) and the International Nut Council. The nuts used in the study were donated by Borges S.A., Reus, Spain. None of the funding sources played a role in the design, collection, analysis or interpretation of the data or in the decision to submit the manuscript for publication. Patricia López-Uriarte is a recipient of a predoctoral fellowship from the Generalitat de Catalunya's Ministry of Universities, Research and the Information Society and the European Social Funds.

* Corresponding author at: Human Nutrition Unit, Department of Biochemistry and Biotechnology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Rovira i Virgili University, Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Spain. Tel.: +34 977 759312; fax: +34 977 759322.

E-mail address: jordi.salas@urv.cat (J. Salas-Salvadó).

0939-4753/\$ - see front matter © 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

doi:10.1016/j.numecd.2009.08.005

Please cite this article in press as: Casas-Agustench P, et al., Effects of one serving of mixed nuts on serum lipids, insulin resistance and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome, *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (2009), doi:10.1016/j.numecd.2009.08.005

−0.36 versus −0.13 mmol/L, respectively (between-group differences, $P = 0.154$). The Nut diet reduced fasting insulin by 2.60 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (95% CI, −4.62 to −0.59) and HOMA-insulin resistance by 0.72 (−1.28 to −0.16) ($P < 0.05$ versus Control diet; both). Among inflammatory markers, the Nut diet resulted in changes of median plasma IL-6 of −1.1 ng/L (−2.7 to −0.1; $P = 0.035$ versus Control diet), but adjustment for weight loss attenuated the significance of the association. Stool fat decreased with the Control diet and slightly increased with the Nut diet ($P < 0.05$ for between-group differences).

Conclusion: Patients with MetS show decreased lipid responsiveness but improved insulin sensitivity after daily intake of 30 g of mixed nuts.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

The MetS is a cluster of metabolic derangements that includes insulin resistance, central obesity, dyslipidemia, high blood pressure and hyperglycemia, all well documented risk factors for cardiovascular disease (CVD). Additional components of the MetS are inflammation, fibrinolysis disorders and liver steatosis [1]. The updated report of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (ATP III) recommends identification and treatment of this high-risk condition and provides a simple set of diagnostic criteria [2]. MetS components separately increase the risk of diabetes, CVD and all-cause mortality, but the full syndrome is associated with unequivocal risk increases over and above those incurred by each isolated feature [3]. The prevalence of the MetS is increasing, affecting almost one-fourth of the adult population, in a direct relationship with the global epidemic of obesity and diabetes, and is becoming a major public health problem worldwide [4].

Development of MetS depends on a complex interaction between genetic determinants and environmental factors, including diet [5], and lifestyle interventions are an essential part of strategies to prevent type 2 diabetes and CVD. Among components of the usual diet, tree nuts and peanuts, which are rich in unsaturated fatty acids and other bioactive nutrients, have the potential to improve MetS features for various reasons. First, nut intake has been consistently associated with reduced CVD outcomes in prospective studies [6]. Second, in a recent systematic review by Mukuddem-Petersen et al. [7], authors concluded that consumption of 50–100 g (1.5–3.5 servings) of nuts 5 times/wk as part of a heart-healthy diet with total fat content (high in mono and/or polyunsaturated fatty acids) of 35% of energy may significantly decrease total cholesterol and LDL cholesterol in normal- and hyperlipidemic individuals. Third, frequent nut consumption was associated with decreasing rates of incident diabetes in a large prospective study in women [8] and preliminary clinical evidences suggest that it might improve insulin sensitivity [9].

Finally, both epidemiologic observations and clinical studies suggest that nut intake also has a beneficial impact on novel risk factors related to the MetS, type 2 diabetes and CVD, including oxidative stress, low-grade systemic inflammation and vascular reactivity [10].

The aim of the present study was to assess the effects of a qualitative diet enriched with nuts versus a control diet on the serum lipid profile, insulin resistance, energy

metabolism and circulating inflammatory biomarkers in patients with MetS.

Methods

Study population

Men and women aged between 18 and 65 years were recruited in Primary Care Centres affiliated with Hospital Universitari Sant Joan in Reus, Spain. They were invited to participate in a randomized, parallel-group, outpatient feeding intervention study of 12-week duration. Subjects were recruited if they met ≥ 3 of the updated ATP III criteria for the diagnosis of MetS [2], namely waist circumference ≥ 102 cm in men and ≥ 88 cm in women; triglycerides ≥ 1.7 mmol/L or drug treatment for elevated triglycerides; HDL cholesterol < 0.9 mmol/L in men and < 1.1 mmol/L in women or drug treatment; systolic blood pressure ≥ 130 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg or antihypertensive drug treatment; and fasting blood glucose ≥ 5.5 mmol/L.

Exclusion criteria were nut allergy; history of alcohol abuse or drug dependence; established type 2 diabetes, endocrine disorders; body mass index (BMI) > 35 kg/m²; acute or chronic infection; chronic inflammatory disease; history of cancer; leukocytosis (> 10.0 cells/nL); treatment with anti-inflammatory, corticosteroid, hormonal or antibiotic agents; and a restrictive diet or weight change ≥ 5 kg during the 3 months prior to study, as assessed by medical history, a complete physical examination, and laboratory tests.

The protocol was approved by the institutional review board and all participants provided written informed consent. This clinical trial was registered at the International Standard Randomized Controlled Trial Number (ISRCTN36468613).

Study design

Study subjects were stratified by sex and age ≤ 50 years or > 50 years and subsequently randomized to follow one of two interventions of 12-week duration in a parallel design: dietary recommendations for a prudent diet (Control diet group) or the same diet supplemented with nuts (Nut diet group). They were offered free nuts if allocated to the Nut group, but no monetary compensation. All subjects met individually face-to-face with the dietitian for nutritional counseling to facilitate understanding and adherence at the beginning of the study and every 4 weeks, when nut

Nut intake in metabolic syndrome

allotments were provided to the Nut diet group, except at the 12-week final visit. Participants were instructed to maintain the same level of physical activity throughout the study. Adherence to the intervention was evaluated every 4 weeks by 3-day food records and recount of empty nut packages. Energy and nutrient intakes were calculated using Spanish food composition tables. At baseline and control visits, physical activity was estimated by the validated Spanish version of the Minnesota Leisure Time Physical Activity questionnaire [11] and body weight, waist circumference and body composition were measured. Furthermore, at baseline and end of the study resting energy expenditure (REE) was determined, blood samples were obtained in the fasting state and 2 h after a 75 g oral glucose load, and 48-h stool samples were collected.

Diets

The general qualitative recommendations for both the Control and Nut diet groups were: eating a diet rich in vegetables and fruits; selecting whole-grain, high fiber foods; eating fish at least twice a week; limiting red meat and meat products and using white meats instead; selecting fat-free or low-fat dairy products; limiting foods containing partially hydrogenated vegetable oils; curtailing soft drinks and foods with added sugar; choosing and preparing foods with little or no salt; and limiting alcohol intake. In addition, the Nut diet group received a free daily supplement of 30 g of raw unpeeled nuts (15 g of walnuts, 7.5 g of almonds and 7.5 g of hazelnuts), with no specific instructions on food replacement. We gave extra packages of nuts for the rest of family in order to increase compliance. Participants in the Control diet group were advised against nut or peanut intake for the duration of the study.

Anthropometrical measurements and body composition

Height was measured using a wall-mounted stadiometer. Waist circumference was measured midway between the lower rib margin and the iliac crest with the subject standing and wearing only underwear, at the end of gentle expiration. Weight and body composition were measured using the Tanita TBF-300 (Tanita Corp., Tokyo, Japan) bioimpedance analysis device with subjects in indoor clothing and no shoes, following the manufacturer's instructions.

Energy expenditure

After resting for 10 min, resting oxygen consumption (VO_2) and carbon dioxide production (VCO_2) were measured during 35 min by open circuit indirect calorimetry using a canopy system (DELTATRAC II, Datex, Helsinki, Finland). Data collected during the first 5 min were discarded to exclude artefacts during the nonsteady state of connecting the calorimeter to the patient. Before each test, O_2 and CO_2 sensors were calibrated using gas mixtures of precisely known O_2 and CO_2 concentrations. REE was then estimated from the mean values of VO_2 and VCO_2 by using the Weir equation [12].

Biochemical measurements

Blood samples were taken and rapidly centrifuged at 2500 rpm for 10 min at 4 °C. Serum and plasma EDTA aliquots were separated and stored at -80 °C until assay. Plasma EDTA fasting and 2-h postprandial glucose and fasting serum concentrations of total cholesterol and triglycerides were determined by standard enzymatic methods in an automatic analyzer (Roche-Itachi-Modular-P, Roche, Basel, Switzerland). HDL cholesterol was measured by a precipitation technique [13]. Because no patient showed serum triglyceride levels greater than 4.5 mmol/L, LDL cholesterol was calculated as total cholesterol minus HDL cholesterol minus triglycerides/2.2 [14]. Fasting serum insulin (Linco Research, St. Charles, Missouri), high-sensitivity C-reactive protein (CRP) (Immundiagnostik AG, Bensheim, Germany) and IL-6 (Amersham Biosciences, Buckinghamshire, UK), and fasting plasma EDTA adiponectin (Linco Research, St. Charles, Missouri), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) (HyCult Biotechnology, Uden, The Netherlands), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) (Assaypro, St. Charles, Missouri), and interleukin-18 (IL-18) (MBL, Nagoya, Japan) were measured by absorbance on an ELISA plate reader (Tecan Sunrise, Tecan Inc, Mänedorf, Switzerland). Inter- and intra-assay coefficients of variation (CV) for insulin, CRP, IL-6, adiponectin, MCP-1, PAI-1, IL-18 and insulin ranged between 5.5% and 13.8%.

Insulin resistance (IR) was calculated by using the HOMA method [15]: $\text{insulin resistance} = \text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{fasting glucose (mmol/L)} / 22.5$. Leukocytes were counted with standard automated cell counters. The plasma content of α -linolenic acid, a component of walnuts, was measured in 27 participants ($n = 14$ and $n = 13$ in the Nut and Control groups, respectively) by gas chromatography at the beginning and at the end of the study as a biological marker of compliance with nut intake. The total fat content of 48-h stool homogenates was measured by a gravimetric method [16].

Statistical analyses

Depending on normality distribution, results are presented as mean \pm SD, mean (95% CI) median [interquartile range] or median (95% CI). The 95% CI of the medians were calculated using the CIA 2.0.0 software (Trevor Bryant, University of Southampton, Southampton, UK). Within-group differences between baseline and post-intervention data were analyzed by the paired *t*-test or Wilcoxon test, as appropriate, while between-group differences were assessed with unpaired *t*-tests or the Mann-Whitney U-test. Differences in changes between groups were also tested by analysis of covariance (ANCOVA) using general linear models, with body weight changes as a covariate. For comparison of categorical variables, we used the chi-square test. SPSS 15.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL) was used for statistical analyses, with significance set at $P < 0.05$.

Results

Of the 61 eligible participants, 9 were not randomized, either because they did not meet entry criteria ($n = 4$),

alleged that they would have difficulties following the study ($n = 4$), or had started statin treatment shortly before the beginning of the study ($n = 1$). Two of the 52 randomized subjects withdrew for personal reasons (Fig. 1). Therefore, 50 subjects (25 in each group) completed the study and were included in the final analysis.

The baseline characteristics of study subjects are presented in Table 1. Participants showed a variable degree of adiposity, ranging from normal weight to type I obesity (BMI between 24 and 35 kg/m²), but all met criteria for MetS. Most subjects had hypertension and nearly 2/3 and 1/3 showed hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol, respectively. Except for BMI, which was nearly significantly higher in subjects allocated to the Nut diet, variables were reasonably balanced between groups.

Adherence to diets

The two dietary interventions were well tolerated. Adherence to the general dietary recommendations was good, as judged from 3-day food records. Compliance with nut ingestion in the corresponding group was 94% according to both participants' reports and recount of empty packages. The plasma content of α -linolenic acid increased significantly ($P = 0.019$) from baseline from 0.26 ± 0.07 to $0.36 \pm 0.13\%$ in the Nut diet group, while little changes occurred after the Control diet (0.21 ± 0.06 versus $0.27 \pm 0.13\%$), thus confirming compliance with nuts (walnuts). However, differences in changes between groups were not significant ($P = 0.423$).

Energy and nutrient intake

Table 2 shows baseline energy, nutrient and alcohol intake and 12-week changes in the two treatment groups. No between-group differences existed at baseline. Both diets resulted in decreased energy and saturated fatty acid (SFA) intake, while the Control diet group increased total protein intake and decreased total fat and monounsaturated fatty acid (MUFA) intake and the Nut diet group increased consumption of polyunsaturated fatty acids (PUFA) and decreased dietary cholesterol and alcohol. Compared to treatment changes with the Control diet, the Nut diet was associated with increased intake of MUFA and PUFA and decreased protein and cholesterol intake.

Adiposity, lipid profiles, glucose control and energy metabolism

Table 3 shows baseline levels and 12-week changes in adiposity measures, lipid profiles, and glucose metabolism by intervention group. No baseline differences existed between the two treatment groups. Participants in both groups lost weight and reduced waist circumference, percent body fat and blood pressure to a similar extent. Total and LDL cholesterol decreased in the Control diet group, without differences in treatment effects with the Nut diet. No changes of HDL cholesterol or triglycerides occurred in either diet group. Although fasting and 2-h postload glucose levels did not change, participants in the Nut diet group showed a decrease in fasting insulin concentrations and HOMA-IR, and the treatment effects were significantly different from those in the Control diet

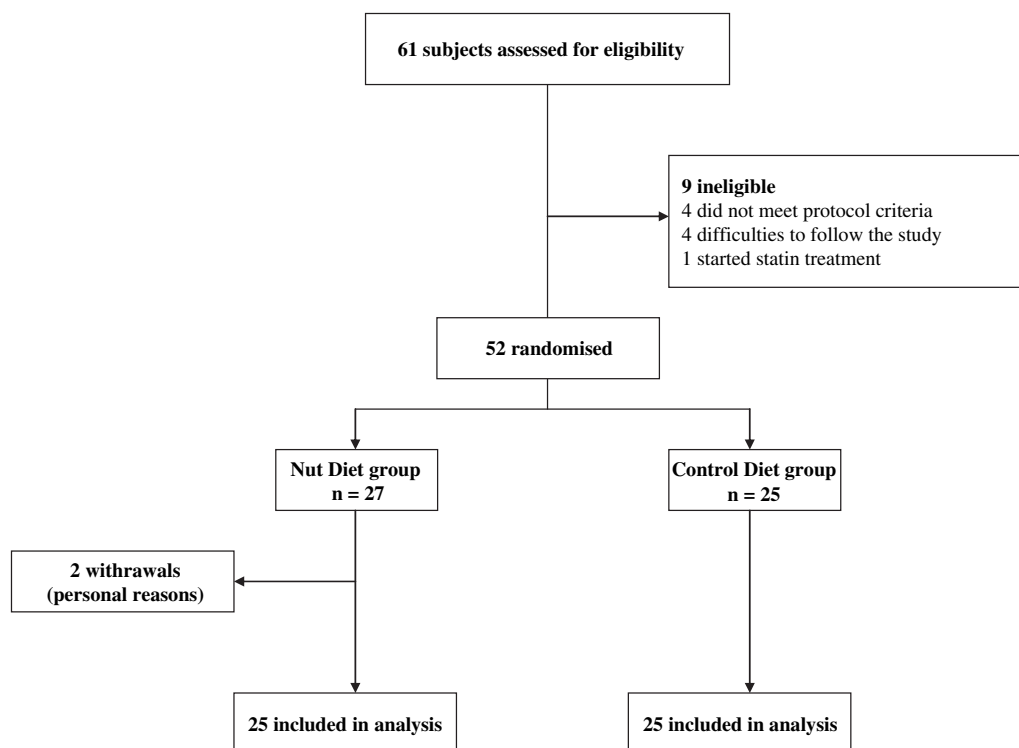


Figure 1 Flow of participants through the study.

Nut intake in metabolic syndrome

Table 1 Characteristics of the study subjects at entry into the trial.^a

Variables	Nut diet group	Control diet group	P ^b
<i>n</i>	25	25	
Age (years)	52.9 ± 8.4	50.6 ± 8.4	0.316
Sex [<i>n</i> (%) men]	15 (60)	13 (52)	0.569
Body mass index (kg/m ²)	31.6 ± 2.8	30.0 ± 3.3	0.065
<i>Metabolic syndrome components [n (%)]^c</i>			
Abdominal obesity	22 (88)	20 (80)	0.440
High blood pressure	24 (96)	22 (88)	0.297
Low HDL cholesterol	10 (40)	8 (32)	0.556
High triglycerides	18 (72)	17 (68)	0.758
Elevated fasting glucose	19 (76)	17 (68)	0.529
Resting energy expenditure (kcal/day)	1708 ± 284	1635 ± 244	0.335
Physical activity (kcal/day)	449 ± 529	380 ± 318	0.578
Stool fat content (g/24 h)	3.8 ± 1.9	4.9 ± 2.9	0.107

^a Data are means ± SD unless indicated otherwise.

^b Unpaired *t*-test.

^c Defined by updated ATP III criteria: waist circumference >102 cm in men or >88 cm in women; blood pressure ≥130/85 mmHg and/or antihypertensive drug treatment; HDL-cholesterol concentration <0.9 mmol/L in men or <1.1 mmol/L in women; fasting triglyceride level ≥1.7 mmol/L and/or drug treatment for elevated triglycerides; and fasting glucose level ≥5 mmol/L.

group. After adjusting these variables for body weight changes using an ANCOVA model, the significance of the model was slightly attenuated, but differences with the Control diet group in changes of insulin concentration and HOMA-IR remained significant ($P = 0.020$ and $P = 0.021$, respectively).

After treatment, REE decreased by 13 ± 165 kcal/day in the Nut diet group and 3 ± 102 kcal/day in the Control diet group, and the between-group changes were not significantly different. Likewise, neither within- nor between-group changes in physical activity during intervention differed significantly (data not shown). Stool fat losses increased slightly from baseline in the Nut diet group by 0.3 ± 1.7 g/24 h, whereas they decreased moderately in the Control diet group by 1.6 ± 3.4 g/24 h, and the between-group differences in changes were statistically significant (1.9 (0.3 – 3.5) g/24 h; $P = 0.019$).

Inflammatory biomarkers

Levels of circulating inflammatory biomarkers were similar at baseline between the two treatment groups (Table 4). MCP-1 and IL-18 decreased after both diets, while leukocyte counts and IL-6 only decreased with the Nut diet. The treatment effect was significant for the decrease in IL-6 after the Nut diet, but adjustment for changes in body weight attenuated statistical significance ($P = 0.078$).

Discussion

The results of this randomized outpatient feeding trial show that, by comparison with consumption of a healthy diet, a similar diet supplemented with 30 g of mixed nuts per day during 12 weeks is associated with decreased insulin resistance and a borderline improvement in inflammatory

Table 2 Baseline energy and nutrient intake and 12-week changes in the two intervention groups.^a

	Nut diet group (<i>n</i> = 25)		Control diet group (<i>n</i> = 25)		Treatment effect ^b	
	Baseline ^c	Change	Baseline ^c	Change	Differences	<i>P</i>
Energy (kcal/day)	2094 ± 554	−209 (−376 to −41) ^d	1993 ± 466	−393 (−552 to −234) ^d	184 (−41 to 409)	0.106
Carbohydrate (%)	41.3 ± 6.8	0.2 (−2.2 to 2.7)	42.4 ± 6.1	3.5 (−0.1 to 6.9)	−3.2 (−7.4 to 0.9)	0.130
Protein (%)	18.9 ± 3.1	0.3 (−1.2 to 1.8)	18.6 ± 3.4	2.6 (0.8 to 4.3) ^d	−2.3 (−4.5 to −0.0)	0.046
Total fat (%)	35.5 ± 5.9	0.8 (−1.6 to 3.2)	35.7 ± 5.9	−4.6 (−7.4 to −1.8) ^d	5.4 (1.8 to 8.9)	0.004
Saturated	10.5 ± 2.5	−2.1 (−3.6 to −0.7) ^d	10.5 ± 2.8	−2.4 (−3.6 to −1.2) ^d	0.3 (−1.5 to 2.1)	0.748
Monounsaturated	16.6 ± 4.2	0.6 (−0.6 to 1.9)	17.0 ± 3.4	−2.1 (−3.5 to −0.8) ^d	2.8 (1.0 to 4.6)	0.003
Polyunsaturated	5.4 ± 1.7	2.1 (1.1 to 3.0) ^d	5.0 ± 1.3	−0.2 (−0.9 to 0.5)	2.3 (1.1 to 3.5)	<0.001
Cholesterol (mg/day)	344 ± 90	−101 (−151 to −52) ^d	306 ± 85	−28 (−85 to 28)	−73 (−147 to −0)	0.050
Alcohol (%)	4.3 ± 5.6	−1.3 (−2.3 to −0.4) ^d	3.3 ± 5.9	−1.4 (−3.9 to 1.0)	0.1 (−2.5 to 2.7)	0.923
Fiber (g/day)	20.5 ± 7.7	2.1 (−1.4 to 5.6)	19.5 ± 8.7	1.9 (−7.4 to 11.2)	0.1 (−9.7 to 10.0)	0.977

^a Values are means ± SD or mean changes (95% CI).

^b Differences in changes between groups (Nut diet versus Control diet), means (95% CI).

^c No significant between-group differences at baseline.

^d Significantly different from baseline ($P < 0.05$) by paired *t*-test.

Table 3 Baseline levels and 12-week changes in adiposity, lipid profiles and glycemic control in the two groups.^a

	Nut diet group (n = 25)		Control diet group (n = 25)		Treatment effect ^b		Adjusted treatment effect ^c	
	Baseline ^d	Change	Baseline ^d	Change	Differences	P	Differences	P
Weight (kg)	86.4 ± 13.6	-2.2 (-3.4 to -0.9) ^e	79.9 ± 10.9	-1.5 (-2.4 to -0.6) ^e	-0.7 (-2.1 to 0.8)	0.363		
Waist circumference (cm)	105.6 ± 7.8	-3.8 (-5.8 to -1.9) ^e	101.3 ± 8.7	-2.7 (-4.4 to -1.0) ^e	-1.1 (-3.6 to 1.3)	0.362	-0.4 (-2.3 to 1.5)	0.678
Body fat (%)	36.5 ± 6.3	-1.9 (-2.9 to -0.9) ^e	34.4 ± 8.3	-1.1 (-1.9 to -0.3) ^e	-0.8 (-2.1 to 0.4)	0.195	-0.6 (-1.8 to 0.6)	0.318
Systolic blood pressure (mmHg)	145 ± 15	-6 (-11 to -2) ^e	137 ± 19	-10 (-16 to -5) ^e	4.2 (-2.9 to 11.2)	0.238	4.5 (-2.6 to 11.6)	0.208
Diastolic blood pressure (mmHg)	86 ± 8	-3 (-5 to -1) ^e	82 ± 10	-4 (-8 to -0.7) ^e	1.6 (-2.7 to 5.8)	0.466	2.0 (-2.2 to 6.3)	0.337
Total cholesterol (mmol/L)	5.38 ± 0.79	-0.16 (-0.42 to 0.11)	5.82 ± 1.30	-0.48 (-0.83 to -0.14) ^e	0.33 (-0.09 to 0.75)	0.124	0.38 (-0.03 to 0.79)	0.071
HDL cholesterol (mmol/L)	1.17 ± 0.29	-0.02 (-0.10 to 0.06)	1.12 ± 0.26	-0.02 (-0.11 to 0.06)	0.01 (-0.11 to 0.12)	0.910	-0.01 (-0.12 to 0.11)	0.923
LDL cholesterol (mmol/L)	3.45 ± 0.71	-0.13 (-0.34 to 0.08)	3.79 ± 1.03	-0.36 (-0.62 to -0.10) ^e	0.23 (-0.09 to 0.56)	0.154	0.29 (-0.01 to 0.60)	0.058
Triglycerides (mmol/L)	1.53 ± 0.70	-0.02 (-0.23 to 0.18)	1.69 ± 0.95	-0.07 (-0.45 to 0.32)	0.04 (-0.38 to 0.47)	0.836	0.06 (-0.37 to 0.05)	0.785
Fasting glucose (mmol/L)	5.82 ± 0.52	-0.06 (-0.22 to 0.11)	5.82 ± 0.58	-0.04 (-0.26 to 0.18)	-0.01 (-0.28 to 0.25)	0.928	0.01 (-0.25 to 0.28)	0.920
2-h postload glucose (mmol/L)	9.32 ± 2.70	-0.36 (-1.39 to 0.68)	8.80 ± 2.32	0.04 (-0.82 to 0.91)	-0.40 (-1.71 to 0.92)	0.544	-0.34 (-1.68 to 1.01)	0.278
Insulin (μU/mL)	8.01 ± 3.59	-2.07 (-3.51 to -0.63) ^e	6.01 ± 3.98	0.53 (-0.96 to 2.02)	-2.60 (-4.62 to -0.59)	0.013	-2.44 (-4.48 to -0.40)	0.020
HOMA-Insulin resistance	2.10 ± 1.01	-0.58 (-0.98 to -0.18) ^e	1.56 ± 1.14	0.14 (-0.28 to 0.55)	-0.72 (-1.28 to -0.16)	0.013	-0.67 (-1.24 to -0.11)	0.021
Resting energy expenditure (kJ/day)	7157 ± 1190	-54 (-340 to 232)	6851 ± 1023	-11 (-188 to 165)	-42 (-370 to 285)	0.796	-9 (-305 to 323)	0.955
Stool fat (g/24 h)	3.7 ± 1.8	0.3 (-0.4 to 1.0)	4.9 ± 2.9	-1.6 (-3.0 to -0.1) ^e	1.9 (0.3 to 3.5)	0.019	1.9 (0.2 to 3.5)	0.026

^a Values are means ± SD or mean changes (95% CI) unless indicated otherwise.

^b Differences in changes between groups (Nut diet versus Control diet), means (95% CI).

^c Differences in changes between groups (Nut diet versus Control diet) adjusted by changes in body weight, means (95% CI).

^d No significant between-group differences at baseline.

^e Significantly different from baseline ($P < 0.05$) by paired *t*-test.

Table 4 Inflammatory biomarkers at baseline and changes during the 12-week intervention period in the two groups.^a

	Nut diet group (n = 25)		Control diet group (n = 25)		Treatment effect ^b		Adjusted treatment effect ^c	
	Baseline ^d	Change	Baseline ^d	Change	Differences	P	Differences	P
Leukocyte count (cells/nL)	7.3 ± 2.5	-0.9 (-1.8 to -0.1) ^e	6.8 ± 1.9	-0.2 (-0.6 to 0.3)	-0.8 (-1.7 to 0.2)	0.108	-0.9 (-1.8 to 0.1)	0.077
C-reactive protein (mg/L) ^f	1.08 (0.77 to 2.16)	0.1 (-0.5 to 0.5)	1.98 (1.20 to 3.31)	0.3 (-0.4 to 1.2)	-0.1 (-0.9 to 0.5)	0.697	-1.4 (-3.1 to 0.3)	0.114
Interleukin-6 (ng/L) ^f	2.39 (2.09 to 4.02)	-0.8 (-1.8 to -0.2) ^e	3.14 (2.04 to 4.10)	0.2 (-0.5 to 1.6)	-1.1 (-2.7 to -0.1)	0.035	-4.2 (-8.8 to 0.5)	0.078
Adiponectin (ng/L)	6.1 ± 3.6	0.5 (-0.9 to 2.1)	6.2 ± 3.5	0.5 (-1.9 to 3.0)	1.0 (-2.8 to 2.8)	0.999	0.0 (-2.8 to 2.9)	0.973
MCP-1 (pg/mL)	241 ± 82	-20 (-37 to -3) ^e	234 ± 87	-31 (-54 to -8) ^e	11 (-17 to 39)	0.427	15 (-13 to 43)	0.293
PAI-1 (ng/mL) ^f	7.41 (5.57 to 7.99)	-0.2 (-1.1 to 0.5)	6.72 (6.09 to 7.74)	0.1 (-0.5 to 1.2)	-0.3 (-1.5 to 0.5)	0.421	-1.6 (-4.1 to 0.9)	0.195
Interleukin-18 (pg/mL)	113.9 ± 66.9	-22 (-40 to -5) ^e	105.1 ± 61.2	-16.7 (-32 to -2) ^e	-6 (-28 to 17)	0.613	-7 (-30 to 16)	0.538

^a MCP-1, monocyte chemotactic protein-1; PAI-1, Plasminogen Activator Inhibitor-1. Values are means ± SD, mean changes (95% CI) unless indicated otherwise.

^b Differences in changes between groups (Nut diet versus Control diet), means (95% CI) unless indicated otherwise.

^c Differences in changes between groups (Nut diet versus Control diet) adjusted by changes in body weight, means (95% CI).

^d No significant between-group differences at baseline.

^e Significantly different from baseline ($P < 0.05$) by paired *t*-test or Wilcoxon test.

^f Baseline, mean changes and differences are medians (95% CI).

markers in patients with MetS. However, nut intake failed to show a hypocholesterolemic effect in this particular patient population.

A beneficial effect of regular intake of all types of nuts on the lipid profile, particularly a decrease in total and LDL cholesterol, has been consistently reported in short-term clinical trials performed in both healthy and hypercholesterolemic subjects from different geographical areas [7], but there have been few studies in patients with MetS. To date, the only nut feeding trial specifically performed in patients with MetS with outcomes on lipid effects assessed walnut and cashew diets in comparison with a control diet and also failed to show changes of the lipid profile [17]. Two small nut feeding trials in overweight/obese patients with type 2 diabetes have provided contradictory results regarding lipid responses [18,19]. Lovejoy et al. [18] studied diabetic patients given almonds at doses ranging from 57 to 113 g/day for 4 weeks and observed no changes in LDL cholesterol, while Tapsell et al. [19] showed significant LDL cholesterol reductions and HDL cholesterol increases in diabetic patients following a healthy diet enriched with 30 g of walnuts for 6 months. The longer duration of intervention might explain the beneficial lipid effects in this study, as results reported at 3 months were not nearly as good. A recent study with higher statistical power also showed beneficial changes of the lipid profile in patients at high risk for CVD, nearly one half of them with type 2 diabetes, after a Mediterranean diet enriched with 30 g of mixed nuts compared with a control diet [20].

There are reasons for decreased lipid responsiveness to dietary intervention in patients with MetS. Recent studies have shown that the LDL cholesterol response to diets low in SFA [21] or to egg feeding as dietary cholesterol challenge [22] are considerably blunted in obese, insulin-resistant subjects compared with lean, insulin-sensitive individuals. Prior studies had shown that higher BMI is associated with decreased LDL cholesterol responses to hypolipidemic diets [23–25]. High cholesterol synthesis and reduced intestinal cholesterol absorption in insulin-resistant states [26,27] might explain these findings, as an enhanced cholesterol flux through the liver will down-regulate LDL receptors and make them refractory to additional regulation by dietary fatty acid changes, while a decreased cholesterol flux through enterocytes would lessen both the cholesterol-raising response to dietary cholesterol and the cholesterol-lowering effect of plant sterols. Nuts are rich in plant sterols, which are likely to contribute to their cholesterol lowering effect [28], but this would be less operative when cholesterol absorption is low. In support of these concepts, participants in the Control diet group showed adiposity features and insulin resistance that were somewhat lower than those in the Nut diet group and, while both groups reduced SFA intake to a similar extent, the Control diet group had a cholesterol lowering response while the Nut diet group did not.

Although nuts are high-fat, energy-dense foods, available epidemiological and clinical data show that adding nuts to habitual diets of free-living individuals does not induce weight gain and might in fact be associated with a decreased fat mass [9]. Indeed, even though the diets in our study were *ad libitum*, during the 12-week intervention

participants in the Nut diet group lost on average 2.2 kg versus a loss of 1.5 kg in those allocated to the Control diet. Similarly to results of two earlier studies with almonds [29,30], or study did not confirm previous results from lean and obese subjects in whom chronic consumption of peanuts significantly increased REE [31,32].

The probable reasons for the lack of a weight-promoting effect of nut intake are a thermogenic effect [33], increased satiety [34] and enhanced stool fat losses [9]. This last mechanism was also observed in the present study.

In our study, no significant between-group differences in blood pressure changes were observed. In a recent epidemiological study [35], nut consumption was associated with a lower risk of hypertension only in lean individuals. While no significant effects on blood pressure have been reported in the usually small-sized, short-term nut feeding trials performed to date, the larger PREDIMED trial [20] did show significant reductions in both systolic and diastolic blood pressure after the nut-supplemented Mediterranean diet.

Fasting glucose levels were similar before and after intervention, but fasting insulin and HOMA-IR improved after the Nut diet compared to the Control diet, independently of weight loss. Few studies have assessed nut consumption on glucose control or insulin responses, and findings have been inconsistent [9,18,19]. In our study, the main differences in nutrient intake were increased total fat, MUFA and PUFA in the Nut diet compared to the Control diet (Table 2), and high-fat diets with such fatty acid quality are associated with improved insulin sensitivity compared to low-fat or high-SFA diets [5,36]. Besides unsaturated fatty acids, nuts contain significant amounts of magnesium [28], and an inverse association between dietary magnesium and diabetes risk has been found in observational studies [37] and might be relevant to the reduced incidence of diabetes associated with frequent nut consumption [8].

The MetS is associated with low-grade chronic inflammation [2] and there are increasing evidences that nut intake may have an anti-inflammatory effect [10,20,38]. We evaluated several inflammatory markers, but only found reduced plasma concentrations of the potent inflammatory cytokine IL-6 after the Nut diet compared to the Control diet. However, this effect was attenuated after adjusting for changes in body weight, suggesting that reduced adiposity had a more important anti-inflammatory effect than nut intake.

In conclusion, supplementation of a healthy diet with one daily serving of nuts for 12 weeks has little effect on the lipid profile of MetS patients, but is associated with improved insulin sensitivity and a marginal anti-inflammatory effect in relation to moderate weight loss. Therefore, chronic nut consumption could benefit patients with MetS, although changes in cholesterol homeostasis inherent to the obese state make them resistant to cholesterol lowering. It remains to be studied whether significant weight loss will overcome this defect.

Conflict of interest

J. Salas-Salvadó has received research funding from the International Nut Council, Reus, Spain. He is a nonpaid

member of the Scientific Advisory Board of the International Nut Council. E Ros has received a research funding from the California Walnut Commission, Sacramento, CA and is a nonpaid member of its Scientific Advisory Committee.

The authors have no other conflict of interest to declare.

Acknowledgments

We thank the participants in the study for their enthusiastic collaboration. CIBEROBN is an initiative of ISCIII, Spain. We acknowledge Adriana Gómez-Flores for her collaboration in the acquisition of the nutritional data.

References

- [1] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *J Am Med Assoc* 2001;285:2486–97.
- [2] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement. *Circulation* 2005;112:2735–52.
- [3] Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403–14.
- [4] Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:629–36.
- [5] Phillips C, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, McManus R, Roche HM. Genetic and nutrient determinants of the metabolic syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:185–93.
- [6] Kelly Jr JH, Sabaté J. Nuts and coronary heart disease: an epidemiological perspective. *Br J Nutr* 2006;96(Suppl. 2):S61–67.
- [7] Mukuddem-Petersen J, Oosthuizen W, Jerling JC. A systematic review of the effects of nuts on blood lipid profiles in humans. *J Nutr* 2005;135(9):2082–9.
- [8] Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Liu S, Willett WC, Hu FB. Nut and peanut butter consumption and risk of type 2 diabetes in women. *J Am Med Assoc* 2002;288:2554–60.
- [9] Rajaram S, Sabaté J. Nuts, body weight and insulin resistance. *Br J Nutr* 2006;96(Suppl. 2):S79–86.
- [10] Salas-Salvado J, Casas-Agustench P, Murphy MM, Lopez-Uriarte P, Bullo M. The effect of nuts on inflammation. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17(Suppl. 1):333–6.
- [11] Elosua R, Marrugat J, Molina L, Pons S, Pujol E. Validation of the Minnesota leisure time physical activity questionnaire in Spanish men. The MARATHON investigators. *Am J Epidemiol* 1994;139(12):1197–209.
- [12] Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol* 1949;109:1–9.
- [13] Assmann G, Schriewer H, Schmitz G, Hägele EO. Quantification of high-density-lipoprotein cholesterol by precipitation with phosphotungstic acid/MgCl₂. *Clin Chem* 1983;29(12):2026–30.
- [14] Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18(6):499–502.
- [15] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from plasma fasting glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–9.
- [16] Henry RJ. *Clinical chemistry: principles and techniques*. New York: Harper and Row; 1964. p. 881.
- [17] Mukuddem-Petersen J, Stonehouse Oosthuizen W, Jerling JC, Hanekom SM, White Z. Effects of a high walnut and high cashew nut diet on selected markers of the metabolic syndrome: a controlled feeding trial. *Br J Nutr* 2007;97:1144–53.
- [18] Lovejoy JC, Most MM, Lefevre M, Greenway FL, Rood JC. Effect of diets enriched in almonds on insulin action and serum lipids in adults with normal glucose tolerance or type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1000–6.
- [19] Tapsell LC, Gillen LJ, Patch CS, Batterham M, Owen A, Baré M, et al. Including walnuts in a low-fat/modified-fat diet improves HDL cholesterol-to-total cholesterol ratios in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2777–83.
- [20] Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:1–11.
- [21] Lefevre M, Champagne CM, Tulley RT, Rood JC, Most MM. Individual variability in cardiovascular disease risk factor responses to low-fat and low-saturated-fat diets in men: body mass index, adiposity, and insulin resistance predict changes in LDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2005;82:957–63.
- [22] Knopp RH, Retzlaff B, Fish B, Walden C, Wallick S, Anderson M, et al. Effects of insulin resistance and obesity on lipoproteins and sensitivity to egg feeding. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1437–43.
- [23] Hannah JS, Jablonski KA, Howard BV. The relationship between weight and response to cholesterol lowering diets in women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:445–50.
- [24] Jansen A, Lopez-Miranda J, Salas J, Castro P, Paniagua JA, Lopez-Segura F, et al. Plasma lipid response to hypolipidemic diets in young health non-obese men varies with body mass index. *J Nutr* 1998;128:1144–9.
- [25] Denke MA, Adams-Huet B, Nguyen AT. Individual cholesterol variation in response to a margarine- or butter-based diet. A study in families. *J Am Med Assoc* 2000;284:2740–7.
- [26] Simonen P, Gylling H, Howard AN, Miettinen TA. Introducing a new component of the metabolic syndrome: low cholesterol absorption. *Am J Clin Nutr* 2000;72:82–8.
- [27] Pihlajamäki J, Gylling H, Miettinen TA, Laakso M. Insulin resistance is associated with increased cholesterol synthesis and decreased cholesterol absorption in normoglycemic men. *J Lipid Res* 2004;45:507–12.
- [28] Segura R, Javierre C, Lizarraga MA, Ros E. Other relevant components of nuts: phytosterols, folate and minerals. *Br J Nutr* 2006;96(Suppl. 2):S36–44 [Erratum in: *Br J Nutr* 2008;99:447–448].
- [29] Fraser GE, Bennett HW, Jaceldo KB, Sabaté J. Effect on body weight of a free 76 kilojoule (320 calorie) daily supplement of almonds for six months. *J Am Coll Nutr* 2002;21(3):275–83.
- [30] Hollis J, Mattes R. Effect of chronic consumption of almonds on body weight in healthy humans. *Br J Nutr* 2007;98(3):651–6.
- [31] Alper CM, Mattes RD. Effects of chronic peanut consumption on energy balance and hedonics. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(8):1129–37.
- [32] Coelho SB, de Sales RL, Iyer SS, Bressan J, Costa NM, Lokko P, et al. Effects of peanut oil load on energy expenditure, body composition, lipid profile, and appetite in lean and overweight adults. *Nutrition* 2006;22(6):585–92.
- [33] Casas-Agustench P, López-Uriarte P, Bulló M, Ros E, Gómez-Flores A, Salas-Salvado J. Acute effects of three high-fat

- meals with different fat saturations on energy expenditure, substrate oxidation and satiety. *Clin Nutr* 2009;28(1):39–45.
- [34] García-Lorda P, Megias Rangil I, Salas-Salvadó J. Nut consumption, body weight and insulin resistance. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(Suppl. 1):S8–11.
- [35] Djoussé L, Rudich T, Gaziano JM. Nut consumption and risk of hypertension in US male physicians. *Clin Nutr* 2009;28(1):10–4.
- [36] Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2004;23:447–56.
- [37] Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, Liu S, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care* 2004;27:134–40.
- [38] Ros E. Nuts and novel biomarkers of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2009;89(Suppl.):1649S–56S.

Discusión general

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

VI. DISCUSIÓN GENERAL

La investigación llevada a cabo en este trabajo ha permitido recopilar la información existente referente a los frutos secos y la salud en humanos; y, además, ha contribuido a aumentar el conocimiento acerca del efecto que tiene el consumo de estos alimentos sobre el balance calórico y diferentes factores de riesgo cardiovascular desde una perspectiva tanto epidemiológica como a través de ensayos clínicos.

Las principales aportaciones derivadas de esta tesis se exponen a continuación en dos partes, definidas en función de si los resultados obtenidos hacen referencia al efecto del consumo de frutos secos sobre el balance calórico o sobre otros factores de riesgo cardiovascular.

Frutos secos y balance calórico

Los resultados de nuestro estudio epidemiológico transversal realizado sobre la cohorte PREDIMED son de gran interés ya que confirman los hallazgos anteriores de estudios epidemiológicos en relación a la asociación inversa entre el consumo de frutos secos y el IMC (Soriguer *et al.* 1995, USDA 2000, Fraser *et al.* 1992, Hu *et al.* 1998), aunque esta vez en una población acostumbrada a consumir frutos secos y de alto riesgo cardiovascular. Además, extienden estos hallazgos a la adiposidad visceral, al igual que lo hace la única evidencia clínica disponible (Salas-Salvadó *et al.* 2008^c) en la que se observó, en sujetos con un elevado riesgo cardiovascular del estudio PREDIMED, que después de 1 año de intervención el consumo de frutos secos asociado a recomendaciones de dieta mediterránea (en comparación a un grupo que siguió las recomendaciones de dieta baja en grasa) comportó la disminución de la prevalencia de SM, debido principalmente a la disminución de la circunferencia de la cintura.

Quizás uno de los aspectos más importantes a señalar de esta tesis es la búsqueda de los mecanismos a través de los cuales podemos explicar que el consumo frecuente de frutos secos tiene un bajo impacto en el balance calórico final del organismo incluso cuando aportan considerables cantidades de energía. En este sentido, por primera vez, se ha demostrado, a través de un ensayo cruzado realizado en sujetos sanos, que existe una mayor termogénesis postprandial después de la ingesta de dos comidas ricas en AGPI provenientes de las nueces y AGMI provenientes del aceite de oliva en comparación a una comida rica en AGS. Estos resultados concuerdan con los resultados de otros dos estudios agudos, similares al nuestro, en los que se observa que la ingesta de grasa vegetal (proveniente del aceite de oliva) induce un

mayor efecto termogénico que la grasa animal derivada de productos lácteos enteros (Piers *et al.* 2002, Soares *et al.* 2004). No obstante, no hemos podido evidenciar que el consumo de una comida test rica en AGMI o AGPI se asocie a una mayor oxidación lipídica tal y como ha sido evidenciado en estudios anteriores (Kien *et al.* 2005). Tampoco observamos efecto diferencial en la saciedad atribuibles a la diferente composición de las comidas test, sin que podamos concluir, en esta situación aguda, que los frutos secos o las comidas ricas en AGMI o AGPI tengan un efecto distinto sobre la saciedad en comparación a una comida rica en AGS. A parte de una elevada cantidad de grasa, los frutos secos contienen abundante fibra y proteínas y presentan un bajo IG (Howart *et al.* 2001, Hu 2005, Holt *et al.* 1995), todos ellos factores dietéticos que podrían explicar el efecto saciante de los frutos secos (Fraser *et al.* 2002, Brenan *et al.* 2009).

El estudio a largo plazo del consumo de frutos secos en sujetos con SM sobre diferentes marcadores de riesgo cardiovascular nos ha permitido también explorar el efecto del consumo de frutos secos sobre diferentes componentes del balance calórico del individuo: los cambios de peso corporal, el gasto energético de reposo y la excreción de energía por las heces. Por consiguiente, en este estudio no se observó un aumento de peso asociado al consumo de frutos secos, sino al contrario. Los voluntarios adscritos a una intervención con recomendaciones cualitativas de dieta saludable presentaron una pérdida de peso corporal 0,7 kg mayor cuando eran suplementados con una mezcla de 30 g/día de frutos secos en comparación a los del grupo control que no recibió el suplemento de frutos secos (aunque la diferencia de los cambios entre los grupos de intervención no fue significativa), sin que se observaran cambios en el gasto energético en reposo. Sin embargo, tras el periodo de intervención el contenido de grasa fecal disminuyó en el grupo con dieta control y ligeramente aumentó en el grupo de dieta con frutos secos. Cabe mencionar que el efecto del consumo de frutos secos sobre el gasto energético en reposo nunca antes se había estudiado en sujetos con SM. En estudios previos realizados en sujetos sanos, un suplemento de aproximadamente 88 g/día de cacahuets administrado durante 19 semanas dio lugar a un incremento del 11% del gasto energético en reposo (Alper y Mattes 2002), aunque el suplemento diario de aproximadamente 60 g de almendras durante 6 meses no provocó cambio alguno (Hollis y Mattes 2007). Del mismo modo, la eficiencia de la absorción energética de los frutos secos nunca antes se había estudiado en sujetos con SM que siguen una dieta saludable *ad libitum*. En nuestro estudio, la cantidad de grasa excretada en heces incrementó de 4,5 a 5,3% en el grupo suplementado con frutos secos, mientras que en el grupo control disminuyó de 6,2 a 6,0%. Este % de aumento del contenido en grasa fecal observado tras la intervención con frutos secos es muy inferior al observado en otros ensayos previos (Haddad y Sabaté 2000,

Ellis et al. 2004). Por ejemplo, Haddad y Sabaté (2000) estudiaron en 6 sujetos sanos el efecto de incrementar de 30 a 43% el contenido energético precedente de la grasa dietética añadiendo pacanas a su dieta habitual durante 4 semanas. El % de grasa fecal incrementó de 2,9 a 8,3% (Haddad y Sabaté 2000), mientras que en nuestro estudio el contenido energético procedente de la grasa sólo incrementó 0,8% en el grupo suplementado con frutos secos y disminuyó 4,6% en el grupo control. Esta diferencia muy probablemente sea debida a que todos los participantes con SM siguieron las mismas recomendaciones saludables en las que se limitaba el consumo de grasa, entre otros nutrientes, a excepción de los 30 g/día de frutos secos en el grupo de dieta suplementada con frutos secos. Por lo tanto, en el presente trabajo el no aumento de peso corporal observado en el grupo que consumió frutos secos podría explicarse en parte por una mayor malabsorción de la grasa, lo que supone una mayor pérdida de energía en heces.

Frutos secos y otros factores de riesgo cardiovascular

El efecto sobre diferentes factores de riesgo cardiovascular del consumo de frutos secos en sujetos con SM, una situación de alto riesgo de desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular, ha estado hasta el momento escasamente estudiado. Este trabajo ha contribuido sin lugar a dudas a explorar los mecanismos a través de los cuales los frutos secos podrían beneficiar a esta situación metabólica. En especial, nos hemos centrado en el estudio del efecto continuado del consumo de una mezcla de frutos secos sobre el perfil lipídico, el metabolismo de la glucosa y la inflamación a nivel periférico.

En cuanto al perfil lipídico, existe una consistente evidencia científica, extraída de estudios con sujetos sanos o hipercolesterolémicos, en la que se demuestra que el consumo regular de frutos secos tiene efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico. Especialmente se ha observado un efecto sobre los niveles del colesterol total y colesterol LDL, así como del tamaño de estas partículas. En sujetos con SM, esperábamos observar una mejoría en el perfil lipídico tras estudiar el efecto de consumo de una dieta saludable suplementada con frutos secos en comparación a una dieta control. Sin embargo, al igual que Mukkudem-Petersen y colaboradores (2007) no observamos cambios en el perfil lipídico tras estudiar el efecto del consumo de dietas suplementadas con frutos secos en sujetos con SM. Se ha sugerido que la respuesta lipídica podría ser menor en sujetos obesos e insulino-resistentes. De hecho, en nuestro estudio, los participantes con SM del grupo de dieta control presentaban inicialmente medidas de adiposidad ligeramente inferiores que las del grupo de participantes suplementados con frutos secos, y aunque los dos grupos disminuyeron la ingesta de grasa saturada de un modo similar, el grupo de dieta control disminuyó las concentraciones de colesterol séricas,

mientras que esta disminución no se observó en el grupo suplementado con frutos secos. Estos resultados aportan una evidencia más a la literatura en relación al escaso efecto sobre los niveles de colesterol LDL que produce el consumo regular de frutos secos en sujetos con obesidad o SM.

Esta tesis evidencia por vez primera en sujetos con SM que el consumo de una dieta saludable suplementada con una mezcla de 30 g/día de frutos secos durante 12 semanas produce una mejoría en la sensibilidad a la insulina, en comparación al consumo de la misma dieta saludable sin frutos secos. En diabéticos tipo 2, Tapsell y colaboradores (2009) observaron una reducción significativa de las concentraciones de insulina tres meses después del consumo de recomendaciones de dieta baja en grasa junto con un suplemento de 30 g/día de nueces en comparación a un grupo control. Esta mejoría la atribuyeron principalmente al contenido en AGPI de las nueces. Sin embargo, nosotros aportando una cantidad más pequeña de AGPI provenientes de las nueces (15 g del total de 30 g de frutos secos suplementados) también encontramos una reducción significativa de la resistencia a la insulina, lo que sugiere que no sólo los AGPI sino probablemente también otros componentes de los frutos secos como los AGMI, el magnesio, la fibra o los antioxidantes juegan un papel importante en la modulación de la sensibilidad a la insulina. Los resultados de nuestro estudio sugieren que los frutos secos podrían tener un papel posiblemente relevante tanto en la prevención como en el tratamiento del SM y la diabetes tipo 2 que debería explorarse en un futuro.

El efecto de esta mejoría en la respuesta insulínica podría estar mediado por una mejoría en la respuesta inflamatoria. En sujetos con SM observamos que el consumo diario de una mezcla de 30 g de frutos secos mostró una mejoría en la respuesta inflamatoria periférica. En concreto, observamos una disminución de las concentraciones plasmáticas de la IL-6 después de la dieta suplementada con frutos secos en comparación a la dieta control, aunque este efecto desapareció tras ajustar por los cambios de peso corporal ($P=0,078$). Sólo Mukkudem-Pertersen y colaboradores (2007) habían estudiado, en un estudio previo al nuestro, el efecto del consumo de frutos secos sobre la respuesta inflamatoria en sujetos con SM sin observar mejorías en ninguno de los parámetros inflamatorios determinados. Sin embargo, Sari y colaboradores (2009) observaron, en sujetos sanos, que el consumo de una dieta rica en pistachos durante 4 semanas disminuyó las concentraciones séricas de IL-6 en comparación a una dieta mediterránea sin mostrar cambios en el peso corporal. También en el estudio PREDIMED (Estruch *et al.* 2006) se observó después de tres meses de intervención, una disminución de las concentraciones plasmáticas de IL-6 y otros marcadores de función endotelial en los sujetos randomizados a dos grupos con dieta mediterránea suplementada con

30 g/día de frutos secos o con aceite de oliva en comparación a aquellos sujetos que recibieron una dieta baja en grasa. Del mismo modo, Mena y colaboradores (2009) observaron una disminución de las concentraciones séricas de IL-6 y ICAM-1 tras el consumo de la dieta mediterránea suplementada con 30 g/día de frutos secos durante 3 meses, aunque no se observaron diferencias en los cambios de las concentraciones séricas de PCR en comparación al consumo de la dieta baja en grasa. En el estudio de Estruch y colaboradores (2006) el peso corporal disminuyó ligeramente (no significativamente) y de modo similar tras las tres intervenciones, mientras que Mena y colaboradores (2009) no observaron cambios importantes en los parámetros antropométricos durante este periodo de tres meses. Por lo tanto, a diferencia de nuestro estudio, ambos resultados del estudio PREDIMED sugieren que la ingesta del suplemento de 30 g/día de frutos secos junto con recomendaciones de dieta mediterránea tuvo un efecto antiinflamatorio y no relacionado con los cambios en el peso corporal. La mejora de la sensibilidad a la insulina observada en nuestro estudio podría explicarse en parte por el efecto que el consumo de frutos secos pueda ejercer sobre el estrés oxidativo, la función endotelial o la respuesta inflamación en esta población. Además, como ya se ha mencionado, se conoce que el tipo de grasa contenida en los frutos secos, así como otros componentes presentes en estos alimentos, tal como la fibra o el magnesio, pueden mejora la respuesta glucémica postprandial y mejorar la resistencia a la insulina.

Limitaciones

Los estudios derivados de esta tesis presentan limitaciones. Primero, el diseño transversal utilizado para estudiar los determinantes dietéticos de adiposidad en un grupo de sujetos asintomáticos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular no nos permite establecer relaciones causa-efecto. Existe la posibilidad de producirse un sesgo de causalidad inversa, es decir, el hecho de presentar un mayor IMC podría ser el motivo para disminuir el consumo de alimentos ricos en grasa como los frutos secos. Con un diseño transversal tampoco podemos asegurar si la causa de presentar un menor IMC y circunferencia de la cintura es debido a un mayor consumo de frutos secos o se debe a que los consumidores de frutos secos siguen un estilo de vida más saludable que los no consumidores.

Segundo, nunca antes se había estudiado el efecto agudo de tres comidas ricas en grasa que contienen diferentes tipos de ácidos grasos de las nueces, aceite de oliva y derivados lácteos enteros sobre la termogénesis postprandial, la oxidación de sustratos y la saciedad en sujetos sanos. Por lo tanto, cuando se diseñó el estudio no disponíamos de la información necesaria para poder calcular el tamaño muestral necesario. Por ello se decidió estudiar un número de individuos parecido al estudiado en estudios agudos similares. El tamaño de nuestra muestra

podría ser, en parte, el motivo por el que no se encontraran diferencias estadísticamente significativas en el ratio de oxidación de las grasas después de las dos comidas ricas en ácidos grasos insaturados y la comida rica en AGS. A partir de este estudio piloto hemos calculado que se requiere una muestra formada por 114 sujetos (calculado para un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%) para obtener diferencias en la oxidación de las grasas después de consumir tres comidas test ricas en grasa. Este nuevo dato será importante para estudiar el efecto del consumo de frutos secos sobre la oxidación de las grasas en investigaciones futuras.

Tercero, el efecto del consumo de frutos secos sobre las alteraciones metabólicas en sujetos con SM no se había estudiado previamente cuando diseñamos el estudio. Sin embargo, existían numerosos ensayos clínicos que habían evaluado el efecto del consumo de frutos secos sobre el perfil lipídico, en especial el colesterol LDL, en sujetos hipercolesterolémicos. Por ello, el tamaño de la muestra se calculó a partir de la respuesta en el colesterol LDL observada en estudios similares al nuestro pero realizados en sujetos con hipercolesterolemia (Jenkins *et al.* 2002, Sabaté *et al.* 2003, Ros *et al.* 2004). Dado los resultados que hemos obtenido, es posible que para observar diferencias en las alteraciones metabólicas (tensión arterial, colesterol HDL, triglicéridos, respuesta inflamatoria) del SM después de una intervención con frutos secos, se requiera un tamaño de muestra mayor que para observar diferencias en el colesterol LDL en sujetos con hipercolesterolemia.

Propuestas para avanzar en el conocimiento

Así pues, a partir de los resultados derivados de esta tesis, existen algunos aspectos o propuestas atractivas que nos permitirían avanzar en el conocimiento del efecto que tiene el consumo de frutos secos sobre el balance calórico y diferentes factores de riesgo cardiovascular tanto desde una perspectiva epidemiológica como a nivel de estudios clínicos.

A nivel epidemiológico, sería de gran interés analizar los datos de estudios longitudinales europeos para delimitar si los frutos secos se mantienen como determinante dietético consistente e inversamente asociado con los parámetros de adiposidad a lo largo del tiempo. Para ello, podrían emplearse los datos del estudio *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*, estudio que ha sido diseñado para investigar la relación entre la dieta, el estado nutricional y los factores ambientales y la incidencia de cáncer y otras enfermedades crónicas. Otros estudios prospectivos deberían también considerarse para poder comprobar las observaciones realizadas al respecto en otros estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos.

A nivel de ensayos clínicos se propone desarrollar dos líneas de investigación:

Por un lado, sería necesario aclarar mejor los mecanismos a través de los cuales la ingesta habitual de frutos no se asocia con un aumento de peso corporal estudiando a largo plazo el efecto del consumo de los frutos secos sobre: a) la saciedad, empleando no sólo escalas analógicas visuales sino también determinando las concentraciones plasmáticas de diversas hormonas relacionadas con una mayor sensación de saciedad tales como la colecistoquinina (CCK) (Moran *et al.* 2004), el GLP-1 (Flint *et al.* 1998), el péptido YY (Vicent y le Roux 2008) o que provocan el hambre, como la grelina (De Vriese y Delporte 2008); b) el impacto que tiene la suplementación con frutos secos sobre el perfil y el desplazamiento nutricional por compensación dietética; c) la malabsorción intestinal de las grasas delimitando si las grasas excretadas son grasas contenidas en los frutos secos o bien grasa procedente de otros alimentos; d) la oxidación de las grasas, y e) la respuesta termogénica postprandial (en concreto, si se mantiene aumentada a largo plazo al igual que hemos observado de forma aguda); con la finalidad de establecer y cuantificar la contribución de cada uno de estos factores sobre el balance energético total. Asimismo, estudiar si esta contribución puede verse afectada por el grado de adiposidad del individuo.

Por otro lado, se deberían desarrollar estudios de intervención a largo plazo con frutos secos para explicar: a) las posibles causas por las que se observa una respuesta lipídica debilitada en sujetos obesos e insulino-resistentes y, b) si la mejoría de la sensibilidad a la insulina observada en sujetos insulino-resistentes puede explicarse por una mejora en la respuesta inflamatoria, la función endotelial y la oxidación. El estudio PREDIMED permitirá, en parte, explorar el efecto del consumo de frutos secos en el contexto de una dieta mediterránea sobre estas alteraciones metabólicas asociadas a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes.

Por último, en plena era de revolución post-genómica, no será menos atractivo estudiar si el consumo frecuente de frutos secos puede desempeñar un papel importante en la regulación génica y así tener un impacto significativo sobre la salud y los factores de riesgo cardiovascular. Recientemente, los estudios de genoma completo han permitido identificar numerosas variantes genéticas (algunas de ellas con capacidad de alterar el procesamiento y la secreción de la insulina por las células β del páncreas) que predisponen a los individuos a desarrollar diabetes tipo 2. Por ello sería interesante estudiar la asociación entre diversas variantes genéticas en la resistencia a la insulina en una población con diabetes y/o con elevado riesgo a desarrollarla; y examinar si la ingesta de una dieta saludable suplementada con 30 g/día de una mezcla de frutos secos en comparación a una dieta control modula la

asociación entre estas variantes genéticas y la resistencia a la insulina en esta población. La existencia de posibles interacciones gen-dieta entre diferentes variantes genéticas de resistencia a la insulina y el consumo de frutos secos dentro del contexto de una alimentación saludable en sujetos con diabetes tipo 2 o con elevado riesgo a desarrollarla permitirían mejorar la prevención y el tratamiento de la resistencia a la insulina y/o la diabetes tipo 2.

En conclusión, este trabajo nos aporta nuevos conocimientos acerca del efecto del consumo de frutos secos sobre la salud en humanos. No sólo hemos aportado novedades respecto a los aspectos mecanicísticos que el consumo de frutos secos tiene sobre la regulación del balance energético, sino que, además, nos ha permitido demostrar que el consumo regular de frutos secos dentro del contexto de una dieta saludable puede revertir algunas alteraciones propias del SM, como la resistencia a la insulina. Se confirma así la seguridad del consumo de una ración de frutos secos diarios en el manejo dietético de sujetos con SM. No obstante, se requieren estudios a largo plazo para profundizar en el conocimiento del efecto del consumo de frutos secos sobre el balance energético y otros factores de riesgo cardiovascular probablemente involucrados en el desarrollo de la obesidad, la diabetes tipo 2 y otras enfermedades cardiovasculares.

Conclusiones

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

VII. CONCLUSIONES

1. En una población de alto riesgo cardiovascular acostumbrada a consumir frutos secos, el consumo de estos alimentos se asocia inversamente con el IMC y la adiposidad visceral. Queda por determinar si ello se asociaría a cambios en la adiposidad e incidencia de obesidad con el tiempo. También faltaría estudiar si esta asociación puede ser debida a que los consumidores de frutos secos siguen un estilo de vida más saludable que los no consumidores.
2. En sujetos sanos el consumo de una comida rica en AGPI provenientes de las nueces y en AGMI del aceite de oliva induce un mayor efecto termogénico postprandial en comparación a una comida rica en AGS de derivados lácteos enteros, sin observarse diferencias en la oxidación de sustratos ni en la saciedad. Es necesario estudiar si la respuesta termogénica postprandial se mantiene aumentada a largo plazo y si puede verse afectada por el grado de adiposidad del individuo.
3. En sujetos con SM el consumo diario de 30 g de una mezcla de frutos secos en el contexto de una dieta saludable durante 12 semanas no modificó el gasto energético en reposo, aunque resultó en un aumento significativo del contenido de grasa en heces y una no significativa mayor pérdida de peso corporal en comparación al consumo de una dieta saludable sin frutos secos. Faltaría estudiar el impacto que tiene la suplementación con frutos secos sobre el desplazamiento nutricional y si la grasa excretada en heces proviene de la grasa contenida en los frutos secos. Se requieren estudios a más largo plazo para evaluar el efecto potencial del consumo de frutos secos sobre la adiposidad.
4. La suplementación de una dieta saludable con una ración diaria de 30 g de una mezcla de frutos secos durante 12 semanas se asoció con una mejoría de la sensibilidad a la insulina y tuvo una disminución no significativa del patrón inflamatorio, sin observarse efecto sobre el perfil lipídico en sujetos con SM. Faltaría por determinar si la inflamación juega un papel clave en la mejora de la sensibilidad a la insulina y las causas por las que no se observa una respuesta lipídica en sujetos obesos e insulino-resistentes.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

Bibliografía

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

VIII. BIBLIOGRAFÍA

Abbey M, Noakes M, Belling GB, Nestel PJ. Partial replacement of saturated fatty acids with almonds or walnuts lowers total plasma cholesterol and low-density-lipoprotein cholesterol. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(5):995-9.

Ajani UA, Ford ES, Mokdad AH. Dietary fiber and C-reactive protein: findings from national health and nutrition examination survey data. *J Nutr.* 2004;134(5):1181-5.

Alasalvar C, Shahidi F. Natural antioxidants in tree nuts. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2009;111:1056-62.

Albert CM, Gaziano JM, Willett WC, Manson JE. Nut consumption and decreased risk of sudden cardiac death in the Physicians' Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(12):1382-7.

Almario RU, Vonghavaravat V, Wong R, Kasim-Karakas SE. Effects of walnut consumption on plasma fatty acids and lipoproteins in combined hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(1):72-9.

Alper CM, Mattes RD. Effects of chronic peanut consumption on energy balance and hedonics. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(8):1129-37.

Aranceta J, Pérez C, Amela C, García Herrera R. Encuesta de Nutrición de la Comunidad de Madrid. Madrid: Consejería de la Salud de la Comunidad de Madrid; 1994^a.

Aranceta J, Pérez C, Marzana I, Equileor I, González de Galdeano L, Sáenz de Buruaga J. Encuestas de Nutrición de la Comunidad Autónoma Vasca. Tendencias de consumo alimentario, indicadores bioquímicos y estado nutricional de la población adulta de la Comunidad Autónoma Vasca. Vitoria: Gobierno Vasco; 1994^b.

Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Naska A, Vadiello VR, Trichopoulou A. Nut consumption in Spain and other countries. *Br J Nutr.* 2006;96 Suppl 2:S3-11. Erratum in: *Br J Nutr.* 2008;99(2):447-8.

Arija V, Salas Salvadó J, Fernández-Ballart J, Cucó G, Martí-Henneberg C. Consumption, dietary habits and nutritional status of the Reus (IX) population. Evolution of food consumption, energy and nutrient intake and relationship with the socioeconomic and cultural level, 1983-1993. *Med Clin (Barc)*. 1996;106(5):174-9.

Babio N, Bulló M, Basora J, Martínez-González MA, Fernández-Ballart J, Márquez-Sandoval F, Molina C, Salas-Salvadó J; Nureta-PREDIMED Investigators. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(8):563-70.

Baer DJ, Rumpler WV, Miles CW, Fahey GC Jr. Dietary fiber decreases the metabolizable energy content and nutrient digestibility of mixed diets fed to humans. *J Nutr*. 1997;127(4):579-86.

Banel DK, Hu FB. Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis and systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(1):56-63.

Beglinger C, Degen L. Fat in the intestine as a regulator of appetite-role of CCK. *Physiol Behav*. 2004;83(4):617-21.

Berry SE, Tydeman EA, Lewis HB, Phalora R, Rosborough J, Picout DR, Ellis PR. Manipulation of lipid bioaccessibility of almond seeds influences postprandial lipemia in healthy human subjects. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(4):922-9.

Bes-Rastrollo M, Sabaté J, Gómez-Gracia E, Alonso A, Martínez JA, Martínez-González MA. Nut consumption and weight gain in a Mediterranean cohort: The SUN study. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(1):107-16.

Bes-Rastrollo M, Wedick NM, Martinez-Gonzalez MA, Li TY, Sampson L, Hu FB. Prospective study of nut consumption, long-term weight change, and obesity risk in women. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(6):1913-9.

Beyer K, Morrow E, Li XM, Bardina L, Bannon GA, Burks AW, Sampson HA. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(6):1077-81.

Blomhoff R, Carlsen MH, Andersen LF, Jacobs DR Jr. Health benefits of nuts: potential role of antioxidants. *Br J Nutr*. 2006;96 Suppl 2:S52-60. Erratum in: *Br J Nutr*. 2008;99(2):447-8.

Bo S, Durazzo M, Guidi S, Carello M, Sacerdote C, Silli B, Rosato R, Cassader M, Gentile L, Pagano G. Dietary magnesium and fiber intakes and inflammatory and metabolic indicators in middle-aged subjects from a population-based cohort. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(5):1062-9.

Bonanome A, Pagnan A, Biffanti S, Opportuno A, Sorgato F, Dorella M, Maiorino M, Ursini F. Effect of dietary monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on the susceptibility of plasma low density lipoproteins to oxidative modification. *Arterioscler Thromb.* 1992;12(4):529-33.

Brennan AM, Sweeney LL, Liu X, Mantzoros CS. Walnut Consumption Increases Satiation but Has No Effect on Insulin Resistance or the Metabolic Profile Over a 4-day Period. *Obesity (Silver Spring).* 2009. En prensa.

Brown L, Rosner B, Willet, Sacks. Nut consumption and risk of current coronary heart disease. *FASEB J.* 1999;13:A538.

Brufau G, Boatella J, Rafecas M. Nuts: source of energy and macronutrients. *Br J Nutr.* 2006;96 Suppl 2:S24-8. Erratum in: *Br J Nutr.* 2008;99(2):447-8.

Brufau G, Canela MA, Rafecas M. Phytosterols: physiologic and metabolic aspects related to cholesterol-lowering properties. *Nutr Res.* 2008;28(4):217-25.

Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Runia S, Moerman CJ. Intake of foods and nutrients and cancer of the exocrine pancreas: a population-based case-control study in The Netherlands. *Int J Cancer.* 1991;48(4):540-9.

Bulló M, Amigó-Correig P, Márquez-Sandoval F, Babio N, Martínez-González MA, Estruch R, Basora J, Solà R, Salas-Salvadó J. Mediterranean diet and high dietary acid load associated with mixed nuts: effect on bone metabolism in elderly subjects. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(10):1789-98^a.

Bulló M, Nogués R, López-Uriarte P, Salas-Salvadó J, Romeu M. Effect of whole walnuts and walnut skin extracts on oxidant status in mice. *Nutrition.* 2009. En prensa^b.

Burns J, Yokota T, Ashihara H, Lean ME, Crozier A. Plant foods and herbal sources of resveratrol. *J Agric Food Chem.* 2002;50(11):3337-40.

Burton-Freeman B. Dietary fiber and energy regulation. *J Nutr.* 2000;130(2S Suppl):272S-275S.

Canales A, Benedí J, Nus M, Librelotto J, Sánchez-Montero JM, Sánchez-Muniz FJ. Effect of walnut-enriched restructured meat in the antioxidant status of overweight/obese senior subjects with at least one extra CHD-risk factor. *J Am Coll Nutr.* 2007;26(3):225-32.

Carvalho M, Ferreira PJ, Mendes VS, Silva R, Pereira JA, Jerónimo C, Silva BM. Human cancer cell antiproliferative and antioxidant activities of *Juglans regia* L. *Food Chem Toxicol.* 2010;48:441-7.

Cassady BA, Hollis JH, Fulford AD, Considine RV, Mattes RD. Mastication of almonds: effects of lipid bioaccessibility, appetite, and hormone response. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(3):794-800.

Chacko SA, Song Y, Nathan L, Tinker L, de Boer IH, Tylavsky F, Wallace R, Liu S. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2009. En prensa.

Chen CY, Blumberg JB. In vitro activity of almond skin polyphenols for scavenging free radicals and inducing quinone reductase. *J Agric Food Chem.* 2008;56(12):4427-34.

Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA.* 2003;290(4):486-94.

Chisholm A, Mann J, Skeaff M, Frampton C, Sutherland W, Duncan A, Tiszavari S. A diet rich in walnuts favourably influences plasma fatty acid profile in moderately hyperlipidaemic subjects. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52(1):12-6.

Chun OK, Chung SJ, Claycombe KJ, Song WO. Serum C-reactive protein concentrations are inversely associated with dietary flavonoid intake in U.S. adults. *J Nutr.* 2008;138(4):753-60.

Clarke SD, Gaspèrikova D, Nelson C, Lapillonne A, Heird WC. Fatty acid regulation of gene expression: a genomic explanation for the benefits of the mediterranean diet. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;967:283-98.

Colquhoun D, Humphries JA, Moores D, Somerset SM. Effects of a macadamia nut enriched diet on serum lipids and lipoproteins compared to a low fat diet. *Food Australia*. 1996;48:216-222.

Corella D, González JI, Bulló M, Carrasco P, Portolés O, Díez-Espino J, Covas MI, Ruíz-Gutierrez V, Gómez-Gracia E, Arós F, Fiol M, Herrera MC, Santos JM, Sáez G, Lamuela R, Lahoz C, Vinyoles E, Ros E, Estruch R. Polymorphisms cyclooxygenase-2 -765G>C and interleukin-6 -174G>C are associated with serum inflammation markers in a high cardiovascular risk population and do not modify the response to a Mediterranean diet supplemented with virgin olive oil or nuts. *J Nutr*. 2009;139(1):128-34.

Cortés B, Núñez I, Cofán M, Gilabert R, Pérez-Heras A, Casals E, Deulofeu R, Ros E. Acute effects of high-fat meals enriched with walnuts or olive oil on postprandial endothelial function. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(8):1666-71.

Costagliola C, Menzione M. Effect of vitamin E on the oxidative state of glutathione in plasma. *Clin Physiol Biochem*. 1990;8(3):140-3.

Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Esteban MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol*. 1995;6(1):39-43.

Crespo JF, James JM, Fernandez-Rodriguez C, Rodriguez J. Food allergy: nuts and tree nuts. *Br J Nutr*. 2006;96 Suppl 2:S95-102. Review. Erratum in: *Br J Nutr*. 2008;99(2):447-8.

Curb JD, Wergowske G, Hankin J. The effect of dietary supplementation with macadamia kernels on serum lipid levels in humans. In *Proceedings of the First International MACadamia Research Conference, Kona HI, 1992*.

Curb JD, Wergowske G, Dobbs JC, Abbott RD, Huang B. Serum lipid effects of a high-monounsaturated fat diet based on macadamia nuts. *Arch Intern Med*. 2000;160(8):1154-8.

Davis L, Stonehouse W, Loots du T, Mukuddem-Petersen J, van der Westhuizen FH, Hanekom SM, Jerling JC. The effects of high walnut and cashew nut diets on the antioxidant status of subjects with metabolic syndrome. *Eur J Nutr*. 2007;46(3):155-64.

Deleuze Isasi P. *Legislación Alimentaria: Código Alimentario Español y disposiciones complementarias*. 7ª ed. Ed. Tecnos: Madrid; 2006.

De Vriese C, Delporte C. Ghrelin: a new peptide regulating growth hormone release and food intake. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40(8):1420-4.

Dreher ML, Maher CV, Kearney P. The traditional and emerging role of nuts in healthful diets. *Nutr Rev.* 1996;54(8):241-5.

Duke JA. *Handbook of Nuts.* CRC Press: Boca Raton, FL; 2001.

Durak I, Köksal I, Kaçmaz M, Büyükköçak S, Cimen BM, Oztürk HS. Hazelnut supplementation enhances plasma antioxidant potential and lowers plasma cholesterol levels. *Clin Chim Acta.* 1999;284(1):113-5.

Edwards K, Kwaw I, Matud J, Kurtz I. Effect of pistachio nuts on serum lipid levels in patients with moderate hypercholesterolemia. *J Am Coll Nutr.* 1999;18(3):229-32.

Ellis PR, Kendall CW, Ren Y, Parker C, Pacy JF, Waldron KW, Jenkins DJ. Role of cell walls in the bioaccessibility of lipids in almond seeds. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(3):604-13.

Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA.* 2003;289(14):1799-804.

Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA.* 2004;292(12):1440-6.

Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E, Arós F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Sáez G, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145(1):1-11.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97.

Feinle-Bisset C, Patterson M, Ghatei MA, Bloom SR, Horowitz M. Fat digestion is required for suppression of ghrelin and stimulation of peptide YY and pancreatic polypeptide secretion by intraduodenal lipid. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;289(6):E948-53.

Feltrin KL, Little TJ, Meyer JH, Horowitz M, Smout AJ, Wishart J, Pilichiewicz AN, Rades T, Chapman IM, Feinle-Bisset C. Effects of intraduodenal fatty acids on appetite, antropyloroduodenal motility, and plasma CCK and GLP-1 in humans vary with their chain length. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287(3):R524-33.

Fernández Rivas M. Food allergy in *Alergológica-2005*. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19 Suppl 2:37-44.

Ferrara LA, Raimondi AS, d'Episcopo L, Guida L, Dello Russo A, Marotta T. Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):837-42.

Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest.* 1998;101(3):515-20.

Food and Agricultural Organization of the United Nations (FAO). 2009. FAOSTAT on-line statistical service. Rome: FAO. Disponible en: <http://faostat.fao.org>. Fecha de acceso: Enero 2010.

Fraser GE, Sabaté J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med.* 1992;152(7):1416-24.

Fraser GE, Bennett HW, Jaceldo KB, Sabaté J. Effect on body weight of a free 76 Kilojoule (320 calorie) daily supplement of almonds for six months. *J Am Coll Nutr.* 2002;21(3):275-83.

García-Lorda P, Megias Rangil I, Salas-Salvadó J. Nut consumption, body weight and insulin resistance. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57 Suppl 1:S8-11.

Garg ML, Blake RJ, Wills RB. Macadamia nut consumption lowers plasma total and LDL cholesterol levels in hypercholesterolemic men. *J Nutr.* 2003;133(4):1060-3.

Garg ML, Blake RJ, Wills RB, Clayton EH. Macadamia nut consumption modulates favourably risk factors for coronary artery disease in hypercholesterolemic subjects. *Lipids*. 2007;42(6):583-7.

Gebauer SK, West SG, Kay CD, Alaupovic P, Bagshaw D, Kris-Etherton PM. Effects of pistachios on cardiovascular disease risk factors and potential mechanisms of action: a dose-response study. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(3):651-9.

González CA, Salas-Salvadó J. The potential of nuts in the prevention of cancer. *Br J Nutr*. 2006 Nov;96 Suppl 2:S87-94. Review. Erratum in: *Br J Nutr*. 2008;99(2):447-8.

Griel AE, Kris-Etherton PM. Tree nuts and the lipid profile: a review of clinical studies. *Br J Nutr*. 2006;96 Suppl 2:S68-78. Review. Erratum in: *Br J Nutr*. 2008;99(2):447-8.

Griel AE, Cao Y, Bagshaw DD, Cifelli AM, Holub B, Kris-Etherton PM. A macadamia nut-rich diet reduces total and LDL-cholesterol in mildly hypercholesterolemic men and women. *J Nutr*. 2008;138(4):761-7.

Grundey SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res*. 1990;31(7):1149-72.

Grundey SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):629-36.

Gu L, Kelm MA, Hammerstone JF, Beecher G, Holden J, Haytowitz D, Gebhardt S, Prior RL. Concentrations of proanthocyanidins in common foods and estimations of normal consumption. *J Nutr*. 2004;134(3):613-7.

Haddad E, Sabaté J. Effect of pecan consumption on stool fat. *FASEB J*. 2000;14:A294.

Haddad E, Jambazian P, Karunia M, Tanzman J, Sabaté J. A pecan-enriched diet increases γ -tocopherol/cholesterol and decreases thiobarbituric acid reactive substances in plasma of adults. *Nutr Res*. 2006;26:397-402.

Hargrove RL, Etherton TD, Pearson TA, Harrison EH, Kris-Etherton PM. Low fat and high monounsaturated fat diets decrease human low density lipoprotein oxidative susceptibility in vitro. *J Nutr*. 2001;131(6):1758-63.

Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(21):1637-47.

Hollis J, Mattes R. Effect of chronic consumption of almonds on body weight in healthy humans. *Br J Nutr.* 2007;98(3):651-6.

Holt SH, Miller JC, Petocz P, Farmakalidis E. A satiety index of common foods. *Eur J Clin Nutr.* 1995;49(9):675-90.

Hoshiyama Y, Sasaba T. A case-control study of single and multiple stomach cancers in Saitama Prefecture, Japan. *Jpn J Cancer Res.* 1992;83(9):937-43.

Howarth NC, Saltzman E, Roberts SB. Dietary fiber and weight regulation. *Nutr Rev.* 2001;59(5):129-39.

Howell WM, Turner SJ, Hourihane JO, Dean TP, Warner JO. HLA class II DRB1, DQB1 and DPB1 genotypic associations with peanut allergy: evidence from a family-based and case-control study. *Clin Exp Allergy.* 1998;28(2):156-62.

Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC. Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *BMJ.* 1998;317(7169):1341-5.

Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia.* 2001;44(7):805-17.

Hu FB. Protein, body weight, and cardiovascular health. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(1 Suppl):242S-247S.

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(4):703-7.

International Nut and Dried Food Foundation. Comments to the 2010 Dietary Guidelines Advisory Committee, 1-21-09. Letter (Dietary Guidelines Comments 1-21-09). Attachment F Table 1: Single-nut studies. Disponible en: <http://www.nuthealth.org/nutrition.php3>

Iscovich JM, Iscovich RB, Howe G, Shiboski S, Kaldor JM. A case-control study of diet and breast cancer in Argentina. *Int J Cancer*. 1989;44(5):770-6.

Iwamoto M, Imaizumi K, Sato M, Hirooka Y, Sakai K, Takeshita A, Kono M. Serum lipid profiles in Japanese women and men during consumption of walnuts. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(7):629-37.

Jaceldo-Siegl K, Sabaté J, Rajaram S, Fraser GE. Long-term almond supplementation without advice on food replacement induces favourable nutrient modifications to the habitual diets of free-living individuals. *Br J Nutr*. 2004;92(3):533-40.

Jain MG, Hislop GT, Howe GR, Ghadirian P. Plant foods, antioxidants, and prostate cancer risk: findings from case-control studies in Canada. *Nutr Cancer*. 1999;34(2):173-84.

Jenab M, Ferrari P, Slimani N, Norat T, Casagrande C, Overad K, Olsen A, Stripp C, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Kesse E, Nieters A, Bergmann M, Boeing H, Naska A, Trichopoulou A, Palli D, Krogh V, Celentano E, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, Ocké MC, Peeters PH, Engeset D, Quirós JR, González CA, Martínez C, Chirlaque MD, Ardanaz E, Dorronsoro M, Wallström P, Palmqvist R, Van Guelpen B, Bingham S, San Joaquin MA, Saracci R, Kaaks R, Riboli E. Association of nut and seed intake with colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(10):1595-603.

Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Parker TL, Connelly PW, Qian W, Haight JS, Faulkner D, Vidgen E, Lapsley KG, Spiller GA. 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(11):1327-32.

Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, de Souza R, Emam A, Parker TL, Vidgen E, Lapsley KG, Trautwein EA, Josse RG, Leiter LA, Connelly PW. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA*. 2003;290(4):502-10.

Jenkins DJ, Kendall CW, Josse AR, Salvatore S, Brighenti F, Augustin LS, Ellis PR, Vidgen E, Rao AV. Almonds decrease postprandial glycemia, insulinemia, and oxidative damage in healthy individuals. *J Nutr.* 2006;136(12):2987-92.

Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Josse AR, Nguyen TH, Faulkner DA, Lapsley KG, Blumberg J. Almonds reduce biomarkers of lipid peroxidation in older hyperlipidemic subjects. *J Nutr.* 2008;138(5):908-13.

Jia X, Li N, Zhang W, Zhang X, Lapsley K, Huang G, Blumberg J, Ma G, Chen J. A pilot study on the effects of almond consumption on DNA damage and oxidative stress in smokers. *Nutr Cancer.* 2006;54(2):179-83.

Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Liu S, Willett WC, Hu FB. Nut and peanut butter consumption and risk of type 2 diabetes in women. *JAMA.* 2002;288(20):2554-60.

Jiang R, Jacobs DR Jr, Mayer-Davis E, Szklo M, Herrington D, Jenny NS, Kronmal R, Barr RG. Nut and seed consumption and inflammatory markers in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 2006;163(3):222-31.

Jiménez-Gómez Y, López-Miranda J, Blanco-Colio LM, Marín C, Pérez-Martínez P, Ruano J, Paniagua JA, Rodríguez F, Egido J, Pérez-Jiménez F. Olive oil and walnut breakfasts reduce the postprandial inflammatory response in mononuclear cells compared with a butter breakfast in healthy men. *Atherosclerosis.* 2009;204(2):e70-6.

Jones PJ, Ridgen JE, Phang PT, Birmingham CL. Influence of dietary fat polyunsaturated to saturated ratio on energy substrate utilization in obesity. *Metabolism.* 1992;41(4):396-401.

Jorde R, Sundsfjord J, Haug E, Bonna KH. Relation between low calcium intake, parathyroid hormone, and blood pressure. *Hypertension.* 2000;35(5):1154-9.

Josse AR, Kendall CW, Augustin LS, Ellis PR, Jenkins DJ. Almonds and postprandial glycemia--a dose-response study. *Metabolism.* 2007;56(3):400-4.

Junker R, Pieke B, Schulte H, Nofer R, Neufeld M, Assmann G, Wahrburg U. Changes in hemostasis during treatment of hypertriglyceridemia with a diet rich in monounsaturated and

n-3 polyunsaturated fatty acids in comparison with a low-fat diet. *Thromb Res.* 2001;101(5):355-66.

Kabe Y, Ando K, Hirao S, Yoshida M, Handa H. Redox regulation of NF-kappaB activation: distinct redox regulation between the cytoplasm and the nucleus. *Antioxid Redox Signal.* 2005;7(3-4):395-403.

Kelly JH Jr, Sabaté J. Nuts and coronary heart disease: an epidemiological perspective. *Br J Nutr.* 2006;96 Suppl 2:S61-7. Erratum in: *Br J Nutr.* 2008;99(2):447-8.

Kien CL, Bunn JY, Ugrasbul F. Increasing dietary palmitic acid decreases fat oxidation and daily energy expenditure. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(2):320-6.

King DE, Mainous AG 3rd, Geesey ME, Woolson RF. Dietary magnesium and C-reactive protein levels. *J Am Coll Nutr.* 2005;24(3):166-71.

King DE, Egan BM, Woolson RF, Mainous AG 3rd, Al-Solaiman Y, Jesri A. Effect of a high-fiber diet vs a fiber-supplemented diet on C-reactive protein level. *Arch Intern Med.* 2007;167(5):502-6.

King DE, Mainous AG 3rd, Egan BM, Woolson RF, Geesey ME. Effect of psyllium fiber supplementation on C-reactive protein: the trial to reduce inflammatory markers (TRIM). *Ann Fam Med.* 2008;6(2):100-6.

Kirkmeyer SV, Mattes RD. Effects of food attributes on hunger and food intake. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(9):1167-75.

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(3):202-9.

Koren MS, Purnell JQ, Breen PA, Matthys CC, Callahan HS, Weigle DS. Plasma C-reactive protein concentration is not affected by isocaloric dietary fat reduction. *Nutrition.* 2006;22(4):444-8.

Kornsteiner M, Wagner K-H, Elmadfa I. Tocopherols and total phenolics in 10 different nut types. *Food Chem.* 2006;98:381-387.

Kris-Etherton PM, Pearson TA, Wan Y, Hargrove RL, Moriarty K, Fishell V, Etherton TD. High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(6):1009-15^a.

Kris-Etherton PM, Yu-Poth S, Sabaté J, Ratcliffe HE, Zhao G, Etherton TD. Nuts and their bioactive constituents: effects on serum lipids and other factors that affect disease risk. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3 Suppl):504S-511S^b.

Kris-Etherton PM, Hu FB, Ros E, Sabaté J. The role of tree nuts and peanuts in the prevention of coronary heart disease: multiple potential mechanisms. *J Nutr.* 2008;138(9):1746S-1751S.

Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1996;334(18):1156-62.

Laughton MJ, Evans PJ, Moroney MA, Houtt JR, Halliwell B. Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives. Relationship to antioxidant activity and to iron ion-reducing ability. *Biochem Pharmacol.* 1991;42(9):1673-81.

Lavedrine F, Zmirou D, Ravel A, Balducci F, Alary J. Blood cholesterol and walnut consumption: a cross-sectional survey in France. *Prev Med.* 1999;28(4):333-9.

Lemoine E. *Guide des fruits du monde: les frutis de nos régions, les variétés exotiques.* Lausanne: Delachaux et Niestle; 1998.

Li N, Jia X, Chen CY, Blumberg JB, Song Y, Zhang W, Zhang X, Ma G, Chen J. Almond consumption reduces oxidative DNA damage and lipid peroxidation in male smokers. *J Nutr.* 2007;137(12):2717-22.

Li TY, Brennan AM, Wedick NM, Mantzoros C, Rifai N, Hu FB. Regular consumption of nuts is associated with a lower risk of cardiovascular disease in women with type 2 diabetes. *J Nutr.* 2009;139(7):1333-8.

Lintas C, Cappelloni M. Effect of processing on legume resistant starch. *Eur J Clin Nutr.* 1992;46 Suppl 2:S103-4.

Lopez-Garcia E, Schulze MB, Manson JE, Meigs JB, Albert CM, Rifai N, Willett WC, Hu FB. Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *J Nutr.* 2004;134(7):1806-11.

López-Uriarte P, Bulló M, Casas-Agustench P, Babio N, Salas-Salvadó J. Nuts and oxidation: a systematic review. *Nutr Rev.* 2009;67(9):497-508.

Lovejoy JC, Most MM, Lefevre M, Greenway FL, Rood JC. Effect of diets enriched in almonds on insulin action and serum lipids in adults with normal glucose tolerance or type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(5):1000-6.

Ma Y, Hébert JR, Li W, Bertone-Johnson ER, Olendzki B, Pagoto SL, Tinker L, Rosal MC, Ockene IS, Ockene JK, Griffith JA, Liu S. Association between dietary fiber and markers of systemic inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study. *Nutrition.* 2008;24(10):941-9.

Mandalari G, Faulks RM, Rich GT, Lo Turco V, Picout DR, Lo Curto RB, Bisignano G, Dugo P, Dugo G, Waldron KW, Ellis PR, Wickham MS. Release of protein, lipid, and vitamin E from almond seeds during digestion. *J Agric Food Chem.* 2008;56(9):3409-16.

Mann JI, Appleby PN, Key TJ, Thorogood M. Dietary determinants of ischaemic heart disease in health conscious individuals. *Heart.* 1997;78(5):450-5.

Mantzoros CS, Williams CJ, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(2):328-35.

Maras JE, Bermudez OI, Qiao N, Bakun PJ, Boody-Alter EL, Tucker KL. Intake of alpha-tocopherol is limited among US adults. *J Am Diet Assoc.* 2004;104(4):567-75.

Marlett JA. Content and composition of dietary fiber in 117 frequently consumed foods. *J Am Diet Assoc.* 1992;92(2):175-86.

Mataix J, Ros E. Composición en ácidos grasos de los frutos secos: Implicaciones para la salud. In: Salas-Salvadó J, Ros E, Sabaté J, ed. *Frutos secos, Salud y Culturas Mediterráneas.* Barcelona, Spain: Glosa;2005:145-156.

Matsuo T, Shimomura Y, Saitoh S, Tokuyama K, Takeuchi H, Suzuki M. Sympathetic activity is lower in rats fed a beef tallow diet than in rats fed a safflower oil diet. *Metabolism*. 1995;44(7):934-9.

Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res*. 1985;26(2):194-202.

Mazur A, Maier JA, Rock E, Gueux E, Nowacki W, Rayssiguier Y. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Arch Biochem Biophys*. 2007;458(1):48-56.

McManus K, Antinoro L, Sacks F. A randomized controlled trial of a moderate-fat, low-energy diet compared with a low fat, low-energy diet for weight loss in overweight adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(10):1503-11.

Mena MP, Sacanella E, Vazquez-Agell M, Morales M, Fitó M, Escoda R, Serrano-Martínez M, Salas-Salvadó J, Benages N, Casas R, Lamuela-Raventós RM, Masanes F, Ros E, Estruch R. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):248-56.

Mensink RP, Katan MB. Effect of a diet enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids on levels of low-density and high-density lipoprotein cholesterol in healthy women and men. *N Engl J Med*. 1989;321(7):436-41.

Mercanligil SM, Arslan P, Alasalvar C, Okut E, Akgül E, Pinar A, Geyik PO, Tokgözoğlu L, Shahidi F. Effects of hazelnut-enriched diet on plasma cholesterol and lipoprotein profiles in hypercholesterolemic adult men. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(2):212-20.

Meseguer Soler I, Martínez Para MC, Farre Rovira R. La fibra alimentaria (I). Definición, propiedades y composición. *Med Clin (Barc)* 1997;109 (16):641-4.

Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR Jr, Slavin J, Sellers TA, Folsom AR. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(4):921-30.

Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE. Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men. *Cancer*. 1989;64(3):598-604.

Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino. Datos sobre el consumo alimentario en España. España. Disponible en: <http://www.mapa.es/es/alimentacion/alimentacion.htm>. Data de acceso: Enero 2010.

Moran TH, Kinzig KP. Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;286(2):G183-8.

Morgan WA, Clayshulte BJ. Pecans lower low-density lipoprotein cholesterol in people with normal lipid levels. *J Am Diet Assoc*. 2000;100(3):312-8.

Morgan JM, Horton K, Reese D, Carey C, Walker K, Capuzzi DM. Effects of walnut consumption as part of a low-fat, low-cholesterol diet on serum cardiovascular risk factors. *Int J Vitam Nutr Res*. 2002;72(5):341-7.

Mukuddem-Petersen J, Oosthuizen W, Jerling JC. A systematic review of the effects of nuts on blood lipid profiles in humans. *J Nutr*. 2005;135(9):2082-9.

Mukuddem-Petersen J, Stonehouse Oosthuizen W, Jerling JC, Hanekom SM, White Z. Effects of a high walnut and high cashew nut diet on selected markers of the metabolic syndrome: a controlled feeding trial. *Br J Nutr*. 2007;97(6):1144-53.

Muñoz S, Merlos M, Zambón D, Rodríguez C, Sabaté J, Ros E, Laguna JC. Walnut-enriched diet increases the association of LDL from hypercholesterolemic men with human HepG2 cells. *J Lipid Res*. 2001;42(12):2069-76.

Natoli S, McCoy P. A review of the evidence: nuts and body weight. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16(4):588-97.

Nus M, Frances F, Librelotto J, Canales A, Corella D, Sánchez-Montero JM, Sánchez-Muniz FJ. Arylesterase activity and antioxidant status depend on PON1-Q192R and PON1-L55M polymorphisms in subjects with increased risk of cardiovascular disease consuming walnut-enriched meat. *J Nutr*. 2007;137(7):1783-8.

O'Byrne DJ, Knauff DA, Shireman RB. Low fat-monounsaturated rich diets containing high-oleic peanuts improve serum lipoprotein profiles. *Lipids*. 1997;32(7):687-95.

Phillips KM, Ruggio DM, Ashraf-Khorassani M. Phytosterol composition of nuts and seeds commonly consumed in the United States. *J Agric Food Chem*. 2005;53(24):9436-45.

Petridou E, Kedikoglou S, Koukoulomatis P, Dessypris N, Trichopoulos D. Diet in relation to endometrial cancer risk: a case-control study in Greece. *Nutr Cancer*. 2002;44(1):16-22.

Piers LS, Walker KZ, Stoney RM, Soares MJ, O'Dea K. The influence of the type of dietary fat on postprandial fat oxidation rates: monounsaturated (olive oil) vs saturated fat (cream). *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(6):814-21.

Pieters M, Oosthuizen W, Jerling JC, Loots DT, Mukuddem-Petersen J, Hanekom SM. Clustering of haemostatic variables and the effect of high cashew and walnut diets on these variables in metabolic syndrome patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16(6):429-37.

Plummer SM, Holloway KA, Manson MM, Munks RJ, Kaptein A, Farrow S, Howells L. Inhibition of cyclo-oxygenase 2 expression in colon cells by the chemopreventive agent curcumin involves inhibition of NF-kappaB activation via the NIK/IKK signalling complex. *Oncogene*. 1999;18(44):6013-20.

Porsgaard T, Straarup EM, Hoy CE. Gastric emptying in rats following administration of a range of different fats measured as acetaminophen concentration in plasma. *Ann Nutr Metab*. 2003;47(3-4):132-8.

Poudel-Tandukar K, Nanri A, Matsushita Y, Sasaki S, Ohta M, Sato M, Mizoue T. Dietary intakes of alpha-linolenic and linoleic acids are inversely associated with serum C-reactive protein levels among Japanese men. *Nutr Res*. 2009;29(6):363-70.

Qi L, van Dam RM, Liu S, Franz M, Mantzoros C, Hu FB. Whole-grain, bran, and cereal fiber intakes and markers of systemic inflammation in diabetic women. *Diabetes Care*. 2006;29(2):207-11.

Rahman I, Biswas SK, Kirkham PA. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochem Pharmacol*. 2006;72(11):1439-52.

Rajaram S, Burke K, Connell B, Myint T, Sabaté J. A monounsaturated fatty acid-rich pecan-enriched diet favorably alters the serum lipid profile of healthy men and women. *J Nutr.* 2001;131(9):2275-9.

Rajaram S, Sabaté J. Nuts, body weight and insulin resistance. *Br J Nutr.* 2006;96 Suppl 2:S79-86. Review. Erratum in: *Br J Nutr.* 2008;99(2):447-8.

Rajaram S, Connell KM, Sabaté J. Effect of almond-enriched high-monounsaturated fat diet on selected markers of inflammation: a randomised, controlled, crossover study. *Br J Nutr.* 2009:1-6.

Rallidis LS, Paschos G, Liakos GK, Velissaridou AH, Anastasiadis G, Zampelas A. Dietary alpha-linolenic acid decreases C-reactive protein, serum amyloid A and interleukin-6 in dyslipidaemic patients. *Atherosclerosis.* 2003;167(2):237-42.

Reaven P, Parthasarathy S, Grasse BJ, Miller E, Almazan F, Mattson FH, Khoo JC, Steinberg D, Witztum JL. Feasibility of using an oleate-rich diet to reduce the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in humans. *Am J Clin Nutr.* 1991;54:701-6.

Reaven P, Parthasarathy S, Grasse BJ, Miller E, Steinberg D, Witztum JL. Effects of oleate-rich and linoleate-rich diets on the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in mildly hypercholesterolemic subjects. *J Clin Invest.* 1993;91(2):668-76.

Reiter RJ, Manchester LC, Tan DX. Melatonin in walnuts: influence on levels of melatonin and total antioxidant capacity of blood. *Nutrition.* 2005;21(9):920-4.

Ribas-Barba L, Serra-Majem L, Salvador G, Castell C, Cabezas C, Salleras L, Plasencia A. Trends in dietary habits and food consumption in Catalonia, Spain (1992-2003). *Public Health Nutr.* 2007;10(11A):1340-53.

Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature.* 1998;391(6662):79-82.

Rimm EB, Stampfer MJ. The role of antioxidants in preventive cardiology. *Curr Opin Cardiol.* 1997;12(2):188-94.

Robertson MD, Jackson KG, Fielding BA, Morgan LM, Williams CM, Frayn KN. Acute ingestion of a meal rich in n-3 polyunsaturated fatty acids results in rapid gastric emptying in humans. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):232-8.

Rocca AS, LaGreca J, Kalitsky J, Brubaker PL. Monounsaturated fatty acid diets improve glycemic tolerance through increased secretion of glucagon-like peptide-1. *Endocrinology.* 2001;142(3):1148-55.

Rodríguez VM, Portillo MP, Picó C, Macarulla MT, Palou A. Olive oil feeding up-regulates uncoupling protein genes in rat brown adipose tissue and skeletal muscle. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(2):213-20.

Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, Serra M, Gilabert R, Casals E, Deulofeu R. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation.* 2004;109(13):1609-14.

Ros E. Nuts: consumption, composition, health benefits and safety. *CAB Reviews.* 2008;3(70):1-12.

Sabaté J, Fraser GE, Burke K, Knutsen SF, Bennett H, Lindsted KD. Effects of walnuts on serum lipid levels and blood pressure in normal men. *N Engl J Med.* 1993;328(9):603-7.

Sabaté J. Nut consumption and body weight. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(3Suppl):647S-650S.

Sabaté J, Haddad E, Tanzman JS, Jambazian P, Rajaram S. Serum lipid response to the graduated enrichment of a Step I diet with almonds: a randomized feeding trial. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(6):1379-84.

Sabaté J, Cordero-Macintyre Z, Siapco G, Torabian S, Haddad E. Does regular walnut consumption lead to weight gain? *Br J Nutr.* 2005;94(5):859-64.

Sabaté J, Ros E, Salas-Salvadó J. Nuts: nutrition and health outcomes. *Br J Nutr.* 2006;96 Suppl 2:S1-2. Erratum in: *Br J Nutr.* 2008;99(2):447-8.

Salas-Salvadó J, Bulló M, Pérez-Heras A, Ros E. Dietary fibre, nuts and cardiovascular diseases. *Br J Nutr.* 2006;96 Suppl 2:S46-51. Erratum in: *Br J Nutr.* 2008;99(2):447-8.

Salas-Salvadó J, Garcia-Arellano A, Estruch R, Marquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M, Gómez-Gracia E, Viñoles E, Arós F, Herrera C, Lahoz C, Lapetra J, Perona JS, Muñoz-Aguado D, Martínez-González MA, Ros E; PREDIMED Investigators. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(5):651-9^a.

Salas-Salvadó J, Casas-Agustench P, Murphy MM, López-Uriarte P, Bulló M. The effect of nuts on inflammation. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17 Suppl 1:333-6^b.

Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, Estruch R, Corella D, Fiol M, Gómez-Gracia E, Arós F, Flores G, Lapetra J, Lamuela-Raventós R, Ruiz-Gutiérrez V, Bulló M, Basora J, Covas MI; PREDIMED Study Investigators. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med.* 2008;168(22):2449-58^c.

Sari I, Baltaci Y, Bagci C, Davutoglu V, Erel O, Celik H, Ozer O, Aksoy N, Aksoy M. Effect of pistachio diet on lipid parameters, endothelial function, inflammation, and oxidative status: A prospective study. *Nutrition.* 2010;26(4):399-404.

Scott LW, Balasubramanyam A, Kimball KT, Aherns AK, Fordis CM Jr, Ballantyne CM. Long-term, randomized clinical trial of two diets in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(8):2481-2.

Segura R, Javierre C, Lizarraga MA, Ros E. Other relevant components of nuts: phytosterols, folate and minerals. *Br J Nutr.* 2006;96 Suppl 2:S36-44. Erratum in: *Br J Nutr.* 2008;99(2):447-8.

Serra Majem L, Ribas Barba L, García Closas R, Ramon Torrell JM, Salvador Castell G, Farran Codina A, et al. Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana (1992-93). Avaluació dels hàbits alimentaris, el consum d'aliments, energia i nutrients, i de l'estat nutricional mitjançant indicadors bioquímics i antropomètrics. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social; 1996.

Serra Majem L, editor. Encuesta Nutricional de Canarias, ENCA, 1997-1998 (vols. 1-5). Servicio Canario de Salud. Santa Cruz de Tenerife, 1999-2000.

Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc)*. 2003;121(19):725-32.

Sheridan MJ, Cooper JN, Erario M, Cheifetz CE. Pistachio nut consumption and serum lipid levels. *J Am Coll Nutr*. 2007;26(2):141-8.

Simon JA, Tanzman JS, Sabaté J. Lack of effect of walnuts on serum levels of prostate specific antigen: a brief report. *J Am Coll Nutr*. 2007;26(4):317-20.

Singh PN, Fraser GE. Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. *Am J Epidemiol*. 1998;148(8):761-74.

Soares MJ, Cummings SJ, Mamo JC, Kenrick M, Piers LS. The acute effects of olive oil v. cream on postprandial thermogenesis and substrate oxidation in postmenopausal women. *Br J Nutr*. 2004;91(2):245-52.

Song Y, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1438-44.

Song Y, Li TY, van Dam RM, Manson JE, Hu FB. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(4):1068-74.

Sontia B, Touyz RM. Role of magnesium in hypertension. *Arch Biochem Biophys*. 2007;458(1):33-9.

Soriguer FJ, González-Romero S, Esteva I, García-Arnés JA, Tinahones F, Ruiz de Adana MS, Oliveira G, Mancha I, Vazques F. Does the intake of nuts and seeds alter the appearance of menarche? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995;74(6):455-61.

Souci SW, Fachmann W, Krant H. Fruits. En: Scherz H and Senser (Eds), *Food composition and nutrition tables (6th revised and completed edition)* (pp. 873-1071). Stuttgart, Germany: Medpharm Scientific Publication, CRC Press; 2000.

Spiller GA, Jenkins DJ, Cragen LN, Gates JE, Bosello O, Berra K, Rudd C, Stevenson M, Superko R. Effect of a diet high in monounsaturated fat from almonds on plasma cholesterol and lipoproteins. *J Am Coll Nutr.* 1992;11(2):126-30.

Spiller GA, Jenkins DA, Bosello O, Gates JE, Cragen LN, Bruce B. Nuts and plasma lipids: an almond-based diet lowers LDL-C while preserving HDL-C. *J Am Coll Nutr.* 1998;17(3):285-90.

Spiller GA, Miller A, Olivera K, Reynolds J, Miller B, Morse SJ, Dewell A, Farquhar JW. Effects of plant-based diets high in raw or roasted almonds, or roasted almond butter on serum lipoproteins in humans. *J Am Coll Nutr.* 2003;22(3):195-200.

Storlien LH, Hulbert AJ, Else PL. Polyunsaturated fatty acids, membrane function and metabolic diseases such as diabetes and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1998;1(6):559-63.

Suárez López MM, Kizlansky A, López LB. Assessment of protein quality in foods by calculating the amino acids score corrected by digestibility. *Nutr Hosp.* 2006;21(1):47-51.

Takeuchi H, Matsuo T, Tokuyama K, Shimomura Y, Suzuki M. Diet-induced thermogenesis is lower in rats fed a lard diet than in those fed a high oleic acid safflower oil diet, a safflower oil diet or a linseed oil diet. *J Nutr.* 1995;125(4):920-5.

Tanasescu M, Cho E, Manson JE, Hu FB. Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(6):999-1005.

Tannahill R. *Food in History.* New York: Crown; 1988.

Tapsell LC, Gillen LJ, Patch CS, Batterham M, Owen A, Baré M, Kennedy M. Including walnuts in a low-fat/modified-fat diet improves HDL cholesterol-to-total cholesterol ratios in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(12):2777-83.

Tapsell LC, Batterham MJ, Teuss G, Tan SY, Dalton S, Quick CJ, Gillen LJ, Charlton KE. Long-term effects of increased dietary polyunsaturated fat from walnuts on metabolic parameters in type II diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(8):1008-15.

Tokuşoglu O, Unal MK, Yemiş F. Determination of the phytoalexin resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) in peanuts and pistachios by high-performance liquid chromatographic diode array (HPLC-DAD) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *J Agric Food Chem.* 2005;53(12):5003-9.

Thomson CD, Chisholm A, McLachlan SK, Campbell JM. Brazil nuts: an effective way to improve selenium status. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(2):379-84.

Torabian S, Haddad E, Rajaram S, Banta J, Sabaté J. Acute effect of nut consumption on plasma total polyphenols, antioxidant capacity and lipid peroxidation. *J Hum Nutr Diet.* 2009;22(1):64-71.

Traoret CJ, Lokko P, Cruz AC, Oliveira CG, Costa NM, Bressan J, Alfenas RC, Mattes RD. Peanut digestion and energy balance. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(2):322-8.

Treasure J, Ploth D. Role of dietary potassium in the treatment of hypertension. *Hypertension.* 1983;5(6):864-72.

Trichopoulos D, Ouranos G, Day NE, Tzonou A, Manousos O, Papadimitriou C, Trichopoulos A. Diet and cancer of the stomach: a case-control study in Greece. *Int J Cancer.* 1985;36(3):291-7.

Tur JA, Obrador A, editores. Estudio de Nutrición de las Islas Baleares. (ENIB, 1999-2000). Libro blanco de l alimentación y la nutrición en las Islas Baleares. Volumen II. *Rev Cien IEB* 2002;28:1-120.

US Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2000. Continuing Survey of Food Intake by Individuals. CSFII, 1994-96, 1998. CD-ROM.

US Department of Agriculture. USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods. 2007. Disponible en: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/Flav/flav.html>. Fecha de acceso: Enero 2010.

US Department of Agriculture. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 22. 2009. Disponible en: http://www.nal.usda.gov/fnic/cgi-bin/nut_search.pl. Fecha de acceso: Enero 2010.

US Food and Drug Administration. Food Allergies: What you need to know. Foodfacts. 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/Food/ResourcesForYou/Consumers/ucm079311.htm>. Fecha de acceso: Enero 2010.

Valera G, Moreiras O, Carbajal A, Campo M. Encuesta de presupuestos familiares 1990-91. Estudio Nacional de Nutrición y Alimentación, 1991. Tomo I. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 1995.

Vessby B, Unsitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Näslén C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffetone A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH; KANWU Study. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia*. 2001;44(3):312-9.

Vincent RP, le Roux CW. The satiety hormone peptide YY as a regulator of appetite. *J Clin Pathol*. 2008;61(5):548-52.

Villegas R, Gao YT, Yang G, Li HL, Elasy TA, Zheng W, Shu XO. Legume and soy food intake and the incidence of type 2 diabetes in the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(1):162-7.

Vioque López J, Quiles Izquierdo J, editores. Encuesta de nutrición y salud de la Comunidad Valenciana. Alicante: Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología. Universidad Miguel Hernández; 2003.

Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1998;338(15):1042-50.

Wells BJ, Mainous AG 3rd, Everett CJ. Association between dietary arginine and C-reactive protein. *Nutrition*. 2005;21(2):125-30.

Wien MA, Sabaté JM, Iklé DN, Cole SE, Kandeel FR. Almonds vs complex carbohydrates in a weight reduction program. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(11):1365-72. Erratum in: *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(3):459.

World Health Organisation. Global strategy on diet, physical activity and health. Geneva (CHE):WHO; 2004.

Wu X, Beecher GR, Holden JM, Haytowitz DB, Gebhardt SE, Prior RL. Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States. *J Agric Food Chem.* 2004;52(12):4026-37.

Yamamoto K, Ohki R, Lee RT, Ikeda U, Shimada K. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit cardiac hypertrophy in cardiac myocytes. *Circulation.* 2001;104(14):1670-5.

Yang J, Liu R, Halim L. Antioxidant and proliferative activities of common edible nut seeds. *Food Sci Technol.* 2009;42:1-8.

Yeh CC, You SL, Chen CJ, Sung FC. Peanut consumption and reduced risk of colorectal cancer in women: a prospective study in Taiwan. *World J Gastroenterol.* 2006;12(2):222-7.

Yoneyama S, Miura K, Sasaki S, Yoshita K, Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakagawa H. Dietary intake of fatty acids and serum C-reactive protein in Japanese. *J Epidemiol.* 2007;17(3):86-92.

Zambón D, Sabaté J, Muñoz S, Campero B, Casals E, Merlos M, Laguna JC, Ros E. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomized crossover trial. *Ann Intern Med.* 2000;132(7):538-46. Erratum in: *Ann Intern Med* 2000;133(8):659.

Zheng C, Khoo C, Furtado J, Ikewaki K, Sacks FM. Dietary monounsaturated fat activates metabolic pathways for triglyceride-rich lipoproteins that involve apolipoproteins E and C-III. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):272-81.

Zhao G, Etherton TD, Martin KR, West SG, Gillies PJ, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr.* 2004;134(11):2991-7.

Zhao L, Yin J, Li D, Lai C, Chen X, Ma D. Conjugated linoleic acid can prevent tumor necrosis factor gene expression by inhibiting nuclear factor binding activity in peripheral blood mononuclear cells from weaned pigs challenged with lipopolysaccharide. *Arch Anim Nutr.* 2005;59(6):429-38.

Zhao G, Etherton TD, Martin KR, Gillies PJ, West SG, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid inhibits proinflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):385-91.

Anexos

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

IX. ANEXOS

Artículo de revisión 1.

Título: The effect of nuts on inflammation.

Autores: Salas-Salvadó J, Casas-Agustench P, Murphy MM, López-Uriarte P, Bulló M.

Año: 2008

Revista: Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition

Volumen: 17 Suppl 1

Páginas: 333-6

Resumen:

La inflamación es uno de los mecanismos reconocidos que está implicado en el desarrollo de la placa aterosclerótica y la resistencia a la insulina. Los marcadores inflamatorios y endoteliales así como la PCR, la IL-6, el fibrinógeno, la VCAM-1 y la ICAM-1 han sido identificados como predictores independientes de la enfermedad cardiovascular o la diabetes en estudios prospectivos realizados en humanos. Estudios epidemiológicos y clínicos sugieren que algunos factores dietéticos, como los AGPI n-3, las vitaminas antioxidantes, la fibra dietética, la L-arginina y el magnesio juegan un papel importante en la modulación de la inflamación. La relación observada entre la frecuencia de consumo de frutos secos y el menor riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 en algunos estudios prospectivos podría explicarse por el hecho que los frutos secos son ricos en todos estos nutrientes moduladores. De hecho, en estudios transversales la frecuencia del consumo de frutos secos se ha asociado con menores concentraciones de algunos marcadores de inflamación periférica. El consumo de frutos secos también se ha visto, en recientes ensayos clínicos, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de PCR, IL-6 y algunos marcadores endoteliales.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

Review Article

The effect of nuts on inflammation

Jordi Salas-Salvadó MD PhD¹, Patricia Casas-Agustençh BSc¹, Michelle M Murphy PhD²,
Patricia López-Uriarte BSc¹ and Monica Bulló PhD¹

¹Human Nutrition Unit, Department of Biochemistry and Biotechnology, Sant Joan Hospital, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain

²Unit of Preventive Medicine and Public Health, Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain

Inflammation is one of the recognised mechanisms involved in the development of atherosclerotic plaque and insulin resistance. Inflammatory or endothelial markers such as C-Reactive Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), fibrinogen, Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) and Intracellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) have been identified as independent predictors of cardiovascular disease (CVD) or diabetes in human prospective studies. Epidemiological and clinical studies suggest that some dietary factors, such as n-3 polyunsaturated fatty acids, antioxidant vitamins, dietary fiber, L-arginine and magnesium may play an important role in modulating inflammation. The relationship observed between frequent nut consumption and the reduced risk of cardiovascular mortality and type 2 diabetes in some prospective studies could be explained by the fact that nuts are rich in all of these modulator nutrients. In fact, frequent nut consumption has been associated with lower concentrations of some peripheral inflammation markers in cross-sectional studies. Nut consumption has also been shown to decrease the plasma concentration of CRP, IL-6 and some endothelial markers in recent clinical trials.

Key Words: nuts, inflammation, endothelial function, insulin resistance

INTRODUCTION

Several large epidemiological studies have associated the frequency of nut consumption with reduced risk of coronary heart disease (CHD), CVD, myocardial infarction, sudden death, and all causes of mortality, Type 2 diabetes (T2D) and other chronic disease.¹

In the last two decades, a considerable number of clinical trials have consistently demonstrated beneficial effects on blood lipids and lipoproteins, primarily a decrease in Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, a classical CHD risk factor. This effect has been demonstrated consistently in different population groups, using different types of nuts (walnuts, hazelnuts, almonds, pecan, pistachio and macadamia nuts) and study designs. The favourable effects of tree nuts or tree nut oils on plasma lipid and lipoprotein profiles is a mechanism that appears to account for some of the cardio protective effects observed in the epidemiological studies.²

However, after analysing the predicted effect of changes in plasma lipoprotein profile induced by tree nut consumption on CHD mortality, some authors concluded that nuts only contribute to part of the total reduction in CHD mortality observed in epidemiological studies by this mechanism.³ Hence, nuts have favourable effects on cardiovascular diseases probably via several other mechanisms such as: a) decreasing susceptibility to LDL oxidation, b) decreasing inflammation processes, c) improving endothelial function, and d) improving insulin sensitivity. The last three mechanisms are analysed in the present review.

Chronic inflammation has been shown to be involved in the aetiology and development of atherosclerosis plaque. In

fact inflammation has been involved in each of the different stages of atherosclerosis. The earliest atherosclerotic lesion is almost purely an inflammatory lesion consisting of monocyte-derived, lipid-laden macrophages and T-lymphocytes. During the atheroma progression and growth, activated macrophages secrete a multitude of mediators that amplify inflammation and contribute to the damage of the tissues associated with the atheroma plaque. For example, increased expression of the proinflammatory cytokines IL-6, IL-1 or Tumour Necrosis Factor (TNF) was demonstrated in atherosclerotic lesions, and both monocyte-derived macrophages and activated endothelium produce proinflammatory cytokines. So, the activation of the vascular endothelium is an early inflammatory event in the development of atherosclerosis leading to endothelial dysfunction and its consequences.⁴

Not only arteries are involved in the complex scenario of chronic inflammation that occurs in high cardiovascular risk patients with atheroma plaques. Cytokines and other proinflammatory mediators are also produced in various tissues in response to infection and in the adipose tissue of patients with metabolic syndrome. IL-6 produced by these cells, in

Corresponding Author: Dr J Salas-Salvadó, Human Nutrition Unit, Department of Biochemistry and Biotechnology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitat Rovira i Virgili, C/Sant Llorenç, 21, 43201 Reus, Spain
Tel: + 34 977 759 312; Fax: + 34 977 759 322
Email: jordi.salas@urv.cat
Manuscript received 9 September 2007. Accepted 3 December 2007.

turn, stimulates the production of large amounts of acute-phase reactants, including CRP, serum amyloid A, and fibrinogen, especially in the liver.⁵

ANTI-INFLAMMATORY NUT COMPOUNDS

Nuts are complex food matrices containing diverse macro and micronutrients and other chemical constituents that may favourably influence inflammation and endothelial function. Examples of these are, omega-3 (ω -3) polyunsaturated fatty acids, dietary fibre, magnesium, L-arginine and some antioxidants.

MAGNESIUM

Whole grains, green leafy vegetables, legumes and nuts are the principal sources of magnesium in the diet. Magnesium intake is critical in maintaining intracellular homeostasis, which has been hypothesised to be one of the common antecedents for the pathogenesis of insulin resistance and CVD. In prospective studies, dietary magnesium intake was inversely associated with the incidence of metabolic syndrome,⁷ T2D,⁸ hypertension⁹ and CVD.¹⁰ However, the pathophysiological mechanisms underlying these beneficial effects are not fully understood.

Cross-sectional studies have suggested an inverse association between magnesium intake and CRP peripheral concentrations.¹¹ In the Nurses' Health Study, magnesium intake was inversely associated with some markers of inflammation such as CRP, E-Selectin or VCAM-1.¹² Also, in this study, a negative relationship was observed between the intake of nuts and green vegetables and some inflammatory markers. Some lines of experimental evidence have also suggested that magnesium intake may have beneficial effects on endothelial function.¹³ These findings have led to the suggestion that the metabolic effects of magnesium intake may be due, at least in part, to magnesium's effects on systemic inflammation.

DIETARY FIBER AND GLYCAEMIC RESPONSE

Fasting and postprandial hyperglycaemia can reduce the availability of nitric oxide¹⁴ and increase free radical production, which also activates inflammation by modulating Protein Kinase C (PKC) and nuclear Factor-kappa B (NF- κ B) function.¹⁵ Refined starches and sugars cause a rapid increase in blood glucose and insulin levels, and a subsequent decrease in glycaemia, which leads to hunger and a decrease in fat oxidation. The intake of high glycaemic index foods is an important stimulus for inflammation via this mechanism. For the same reason, foods that contribute to a decrease in the glycaemic response to the diet can be useful in alleviating inflammation. In fact, recently nuts were shown to reduce the glycaemic impact of ingested carbohydrate-rich foods,¹⁶ due to their high fibre and unsaturated fat content.¹⁷

A cross-sectional study performed in diabetic patients from the Health Professionals' Follow-Up Study supports this hypothesis. In this study, subjects whose diets had a low glycaemic load and were high in dietary fibre, had higher plasma levels of adiponectin, a molecule with anti-inflammatory properties that protects against diabetes and atherosclerosis.¹⁸ Also recently, in two more cross-sectional studies, plasma levels of CRP have been observed to be negatively related to total fibre intake in 524

healthy adult subjects¹⁹ and in patients with diabetes, hypertension or obesity from the NHANES study.²⁰ These associations were maintained when variables were adjusted for other confounding dietary and non dietary factors. Some intervention studies support the hypothesis that fibre can improve inflammation.²¹ In fact, recent epidemiological studies suggest that a high consumption of dietary fiber or cereals decreases the risk of diabetes or atherosclerosis and is associated with a decrease in weight gain.^{22,23}

ω -3 FATTY ACIDS (ALFA-LINOLENIC FATTY ACID)

It has been suggested that omega-6 (ω -6) substitution by ω -3 fatty acids can improve the synthesis of eicosanoids that have fewer inflammatory properties. Several anti-inflammatory effects have been proved with omega-3 fatty acids, especially those derived from marine sources (eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA)). However, there is also substantial evidence that ω -3 of plant origin such as from walnuts, flaxseed or canola oil leads to similar anti-inflammatory effects compared to marine ω -3 fatty acids.

In an experimental study on human monocytic THP-1 cells,²⁴ it was observed that polyunsaturated fatty acids have an inhibitory effect on LPS-stimulated inflammatory response, with alpha-linolenic acid (ALA) and DHA being more beneficial than linoleic acid (LA). Several cross-sectional studies support the hypothesis that ω -3 fatty acid intake, especially in the form of EPA and DHA, have anti-inflammatory properties.²⁵⁻²⁷ Furthermore, total ω -3 and ALA intake was inversely associated with plasma concentrations of some inflammatory and endothelial parameters in a sample of individuals from the Nurses' Health Study.²⁸

Several intervention studies also support the anti-inflammatory effect of ALA in humans. In dyslipidaemic patients, a decrease in serum concentrations of peripheral inflammatory proteins has been observed after dietary supplementation with plant ALA.²⁹ This anti-inflammatory effect seems to be higher when the background diet was rich in saturated fatty acid and poor in monounsaturated fatty acids (MUFA).³⁰ Also, after comparing three diets (average American, diet rich in LA and diet rich in ALA), and using a cross-over design, Zhao et al. observed that ALA appears to reduce CVD risk by increasing high-density lipoprotein (HDL) concentrations and inhibiting vascular inflammation and endothelial activation beyond its lipid-lowering effects.²⁹ The same authors show that the increase in the intake of ALA from walnuts, walnut oil and flaxseed oil elicit anti-inflammatory effects by inhibiting IL-6, IL-1 β , and TNF- α production in peripheral blood mononuclear cells.³¹

ARGININE

L-arginine is the substrate for nitric-oxide synthase in the production of nitric oxide and is essential to normal endothelium-dependent vasomotion. L-arginine is an important constituent in nuts that might have a positive effect on endothelium-dependent vasodilation.³² Wells et al. studied the association between dietary arginine and CRP in a cross-sectional study. After adjusting for age, sex,

race, exercise, total caloric intake, body mass index, smoking status, diabetes, hypertension and fiber intake, it was observed that subjects with the highest level of arginine intake were 30% less likely to have a CRP above 3.0 mg/L than were subjects with a median arginine intake. They concluded that consumption of more arginine-rich foods such as nuts and fish may reduce their cardiovascular disease risk.³³

TREE NUTS, INFLAMMATION AND ENDOTHELIAL FUNCTION

Some evidence suggests a protective role of nuts against inflammation. Jiang et al examined the association between nut and seed consumption and inflammation in a cross-sectional study of a well-characterized multiethnic population. After adjusting for different confounding factors (age, gender, race/ethnicity, site, education, income, smoking, physical activity, use of fish oil supplements, and other dietary factors), frequent nut and seed consumption was inversely related to peripheral concentrations of CRP, IL-6, and fibrinogen.³⁴ In the same way, recently, in a cross-sectional study we evaluated the association between components of the Mediterranean diet and circulating markers of inflammation in a large cohort of asymptomatic subjects with high risk of cardiovascular disease.³⁵ Subjects with the highest consumption of nuts and virgin olive oil showed the lowest concentrations of VCAM-1, ICAM-1, IL-6 and CRP; although this difference was statistically significant for ICAM-1 only in the case of nuts ($p=0.003$) and for VCAM-1 in the case of olive oil ($p=0.02$).

Furthermore, an improvement in inflammation and endothelial function has been reported in two clinical trials analyzing the effect of nut consumption. Using a cross-over design, Cortés et al. analyzed the acute effect of the intake of two meals enriched with walnuts or olive oil, containing the same quantity of fat (80 g of fat and 35% saturated fatty acids) on postprandial endothelial function in healthy subjects and patients with hypercholesterolemia. Venopunctures and ultrasound measurements of brachial artery vasomotor function were performed in fasting and 4-h postprandial conditions. In both study groups, flow-mediated dilatation worsened after the olive oil meal and improved after the walnut meal ($p=0.006$, time-period interaction). Moreover, soluble inflammatory cytokines and adhesion molecules decreased ($p<0.01$) independently of the meal type, except for E-selectin, which decreased more ($p=0.033$) after the walnut meal.³⁶ Also, in a chronic randomized crossover study comparing the effect of two diets containing 33% of calories from fat (a Mediterranean-type cholesterol-lowering diet versus a walnut-enriched diet) an increase in ultrasound measured endothelium-dependent vasodilation and a decrease in VCAM-1 was observed after the walnut-enriched diet.³² The results of this study suggest that walnut intake could reverse endothelial dysfunction in subjects with hypercholesterolemia.

Finally, high cardiovascular risk participants from the PREDIMED trial who improved their baseline Mediterranean diet after nutritional education and supplementation with virgin olive oil or mixed nuts showed lower blood pressure, improved lipid profiles, decreased insulin

resistance, and reduced concentrations of inflammatory molecules compared with those allocated to a low-fat diet.³⁷

In conclusion, nuts are complex food matrices containing diverse nutrients and other chemical constituents that may favourably influence human physiology. These substances may inhibit the activation of the innate immune system, probably by decreasing the production of proinflammatory cytokines such as CRP, IL-6, TNF- α or IL-18, and increase the production of anti-inflammatory cytokines such as adiponectin. This may improve the proinflammatory milieu, which in turn ameliorates endothelial dysfunction at the vascular level, and ultimately decreases the risk of insulin resistance, type 2 diabetes and coronary heart disease. The capacity of nuts to modulate inflammation may explain at least in part why frequent nut consumption is associated with reduced risk of diabetes and cardiovascular disease in epidemiological studies.

ACKNOWLEDGEMENTS

Funded in part by the Ministerio de Educación y Ciencia CI-CYT-AGL2005-0365) and two grants from the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII-RETIC RD06/0045 and PI051839), Madrid, Spain.

AUTHOR DISCLOSURES

Jordi Salas-Salvadó, Patricia Casas-Agustench, Michelle M Murphy, Patricia López-Uriarte and Monica Bulló, no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Kelly JH, Sabaté J. Nuts and coronary heart disease: an epidemiological perspective. *Br J Nutr.* 2006;96(Suppl)2: S61-7.
2. Griel AE, Kris-Etherton PM. Tree nuts and the lipid profile: a review of clinical studies. *Br J Nutr.* 2006;96(Suppl)2: S68-78.
3. Kris-Etherton PM, Yu-Poth S, Sabaté J, Ratcliffe HE, Zhao G, Etherton TD. Nuts and their bioactive constituents: effects on serum lipids and other factors that affect disease risk. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3 Suppl):504S-511S.
4. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95.
5. Kontogianni MD, Zampelas A, Tsigos C. Nutrition and inflammatory load. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1083:214-38.
6. Tuomisto K, Jousilahti P, Sundvall J, Pajunen P, Salomaa V. C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study. *Thromb Haemost.* 2006;95:511-8.
7. He K, Liu K, Davignus ML, Morris SJ, Loria CM, Van Horn L, Jacobs DR Jr, Savage PJ. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation.* 2006;113:1675-82.
8. Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S. A prospective study of red meat consumption and type 2 diabetes in middle-aged and elderly women: the women's health study. *Diabetes Care.* 2004;27:2108-15.
9. Ascherio A, Hennekens C, Willett WC, Sacks F, Rosner B, Manson J, Witteman J, Stampfer MJ. Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertension.* 1996;27:1065-72.
10. Song Y, Manson JE, Cook NR, Albert CM, Buring JE, Liu S. Dietary magnesium intake and risk of cardiovascular disease among women. *Am J Cardiol.* 2005;96:1135-41.

11. Song Y, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care*. 2005;28:1438-44.
12. Song Y, Li TY, van Dam RM, Manson JE, Hu FB. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1068-74.
13. Shechter M, Sharir M, Labrador MJ, Forrester J, Silver B, Bairey Merz CN. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:2353-8.
14. Giugliano D, Marfella R, Coppola L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R, et al. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation*. 1997;95:1783-90.
15. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: Emphasis on the metabolic syndrome. *Journal of American College of Cardiology*. 2006;48:677-85.
16. Josse AR, Kendall CW, Augustin LS, Ellis PR, Jenkins DJ. Almonds and postprandial glycemia--a dose-response study. *Metab Clin Exp*. 2007;56: 400-4.
17. Salas-Salvadó J, Bulló M, Pérez-Heras A, Ros E. Dietary fibre, nuts and cardiovascular disease. *Br J Nutr*. 2006;96 (Suppl.2):S45-S51.
18. Qi L, Meigs JB, Liu S, Manson JE, Mantzoros C, Hu FB. Dietary fibers and glycemic load, obesity, and plasma adiponectin levels in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1501-05.
19. Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, Olendzki BC, Jackson E, Stanek EJ, et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:760-66.
20. King DE, Mainous AG, Geesey ME, Woolson RF. Dietary magnesium and C-reactive protein levels. *J Am Coll Nutr*. 2005;24:166-71.
21. King DE, Egan BM, Woolson RF, Mainous AG 3rd, Al-Solaiman Y, Jesri A. Effect of a high-fiber diet vs a fiber-supplemented diet on C-reactive protein level. *Arch Intern Med*. 2007;167:502-6.
22. Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH, Hilner JE, Van Horn L, Slattery ML, et al. Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. *JAMA*. 1999; 282:1539-46.
23. Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K, Fraser GE, Goldbourt U, Heitmann BL, et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease: A pooled analysis of cohort studies. *Arch Intern Med*. 2004;164:370-76.
24. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, Vanden Heuvel JP, Gillies PJ, West SG, et al. Anti-inflammatory effects of polyunsaturated fatty acids in THP-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;336:909-17.
25. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC, Rimm EB. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation*. 2003;108:155-60.
26. Zampelas A, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Chrysohoou C, Skoumas Y, et al. Fish consumption among healthy adults is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease: the ATTICA study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:120-4.
27. Yoneyama S, Miura K, Sasaki S, Yoshita K, Morikawa Y, Ishizaki M, et al. Dietary intake of fatty acids and serum C-reactive protein in Japanese. *J Epidemiol*. 2007;17:86-92.
28. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, et al. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr*. 2005;135:562-6.
29. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, West SG, Gillies PJ, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr*. 2004;134:2991-7.
30. Paschos GK, Rallidis LS, Liakos GK, Panagiotakos D, Anastasiadis G, Votteas V, et al. Background diet influences the anti-inflammatory effect of alpha-linolenic acid in dyslipidaemic subjects. *Br J Nutr*. 2004;92:649-55.
31. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, Gillies PJ, West SG, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid inhibits pro-inflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:385-91.
32. Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, Panagiotakos D, Anastasiadis G, Votteas V, et al. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation*. 2004;109:1609-14.
33. Wells BJ, Mainous AG, Everett CJ. Association between dietary arginine and C-reactive protein. *Nutrition*. 2005;21: 125-30.
34. Jiang R, Jacobs DR, Mayer-Davis E, Szklo M, Herrington D, Jenny NS, et al. Nut and seed consumption and inflammatory markers in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2006;163:222-31.
35. Salas-Salvadó J, Garcia-Arellano A, Estruch R, Márquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M, et al. Components of the mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr*. 2007 [Epub ahead of print].
36. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1666-71.
37. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1-11.

Artículo de revisión 2.

Título: Nuts, inflammation and insulin resistance.

Autores: Casas-Agustench P, Bulló M, Salas-Salvadó J.

Año: 2010

Revista: Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition

Volumen: 19 (1)

Páginas: 124-30

Resumen:

El efecto beneficioso del consumo de frutos secos sobre la enfermedad cardiovascular está muy bien documentado. Estos efectos protectores se atribuyen principalmente al papel que ejercen los frutos secos sobre el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas. Debido a que la inflamación crónica es un estadio temprano clave en los procesos ateroscleróticos que predice los eventos cardiovasculares futuros y está estrechamente relacionado con la patogénesis de la resistencia a la insulina, muchos estudios recientes se han centrado en el efecto potencial del consumo de frutos secos sobre la inflamación y la resistencia a la insulina. A través de diferentes mecanismos, algunos componentes de los frutos secos así como el magnesio, la fibra, el ácido α -linolénico, la L-arginina, los antioxidantes y los AGMI pueden proteger frente a la inflamación y la resistencia a la insulina. Esta revisión evalúa la evidencia epidemiológica y experimental en humanos que demuestra una asociación entre el consumo de frutos secos y estos dos mecanismos cardioprotectores emergentes.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

Review

Nuts, inflammation and insulin resistance

Patricia Casas-Agustench BSc^{1,2}, Mònica Bulló BSc, PhD^{1,2},
Jordi Salas-Salvadó MD, PhD^{1,2}

¹Human Nutrition Unit, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain

²CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Santiago de Compostela, Spain

The beneficial effects of nut consumption on cardiovascular disease (CVD) have been widely documented. These protective effects are mainly attributed to the role of nuts in the metabolism of lipids and lipoproteins. As chronic inflammation is a key early stage in the atherosclerotic process that predicts future CVD events and is closely related to the pathogenesis of insulin resistance, many recent studies have focused on the potential effect of nut consumption on inflammation and insulin resistance. Through different mechanisms, some components of nuts such as magnesium, fiber, α -linolenic acid, L-arginine, antioxidants and MUFA may protect against inflammation and insulin resistance. This review evaluates the epidemiologic and experimental evidence in humans demonstrating an association between nut consumption and these two emergent cardio-protective mechanisms.

Key Words: nuts, inflammation, insulin resistance, type 2 diabetes, cardiovascular disease

INTRODUCTION

A large body of evidence from epidemiological studies and controlled clinical trials demonstrates the multiple beneficial effects of nut consumption on CVD and other chronic conditions. In the past two decades, the favorable effect of nut consumption on plasma lipids and lipoproteins appeared to be one of the main mechanisms accounting for the cardiovascular benefits observed.^{1,2} In recent years, however, researchers have primarily focused on studying other novel cardio-protective mechanisms of nuts, including decreasing susceptibility to LDL oxidation, decreasing inflammation processes, improving endothelial function and decreasing insulin resistance.³ The purpose of this article is to review the epidemiologic and experimental evidence in human studies that show an association between nut consumption, inflammation and insulin resistance.

Chronic inflammation is a key early stage in the atherosclerotic process that predicts future CVD events.^{2,4} Several inflammatory markers have been identified as independent predictors of diabetes or CVD in different human prospective studies.^{5,6} In fact, it has been suggested that chronic low-grade inflammation is closely related to the pathogenesis of insulin resistance.⁷ For example, plasma concentrations of interleukin 6 (IL-6), an important mediator of the acute-phase response, are associated with insulin resistance and its complications.⁸ Its role favoring insulin resistance can be mediated by the activation of tyrosine phosphatase⁹ or an interaction between a suppressor of cytokine signaling proteins and the insulin receptor.^{10,11} Thus, circulating levels of inflammatory markers such as C Reactive Protein (CRP), interleukin 6 or tumor necrosis factor (TNF) have been related

to insulin resistance and its complications.⁵ In this scenario, because several components of nuts have been shown to be able to modulate inflammation *in vivo*, the regular consumption of nuts could protect against the possible consequences of low-grade inflammation, *i.e.* insulin resistance and diabetes.

BIOACTIVE COMPONENTS OF NUTS THAT MODULATE INFLAMMATION AND INSULIN SENSITIVITY

Nuts comprise a complex food group containing diverse macro and micronutrients and other bioactive components. By means of different mechanisms some components of nuts such as magnesium, fiber, α -linolenic acid, L-arginine, antioxidants and MUFA may protect against inflammation and/or insulin resistance (Figure 1). For instance, cross-sectional epidemiologic studies have shown that magnesium intake is significantly associated with systemic inflammation and endothelial dysfunction,¹² possibly due to the link between magnesium homeostasis and insulin resistance.^{13,14} In fact, as recently reviewed, lower intakes of magnesium and lower serum magnesium concentrations are associated with and may lead to metabolic syndrome,

Corresponding Author: Prof Jordi Salas-Salvadó, Human Nutrition Unit, Department of Biochemistry and Biotechnology, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Rovira i Virgili, Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Spain.
Tel: +34 977 759312; Fax: +34 977 759322
Email: jordi.salas@urv.cat

Manuscript received 23 January 2010. Revision accepted 23 January 2010.

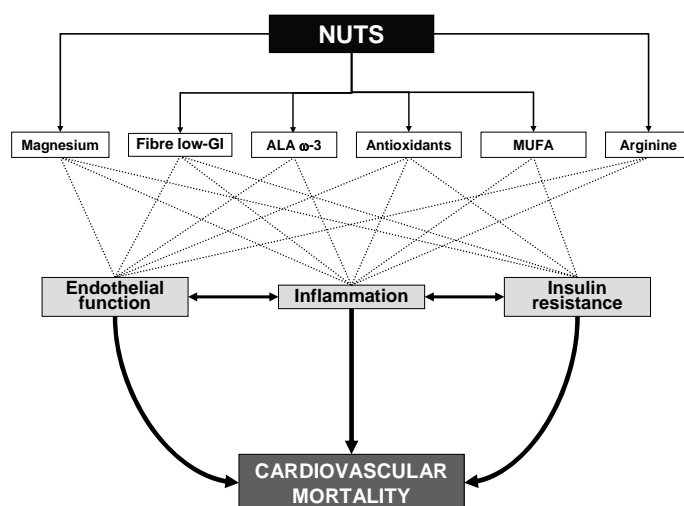


Figure 1. Different mechanisms by which some components of nuts may protect against inflammation and insulin resistance.

insulin resistance, and/or type 2 diabetes mellitus.¹⁵ Nuts are also rich in fiber,¹⁶ which lowers postprandial glycemia levels, thereby possibly inhibiting inflammation.¹⁷⁻¹⁹ Galisteo et al.²⁰ recently suggested that portal short-chain fatty acids produced through the fermentation of fiber may also contribute to decreased inflammation. α -linolenic acid, an important component of walnuts, also appears to elicit anti-inflammatory effects via activation of the peroxisome-proliferator activated receptor γ .²¹⁻²³ Finally, nuts contain considerable amounts of L-arginine, a precursor of nitric oxide, which might have a positive effect on endothelium-dependent vasomotion.²⁴

The type of fat contained in nuts could also play a role in the modulation of insulin resistance. Nuts are high in unsaturated fat, specifically walnuts are rich in polyunsaturated fatty acids (PUFA) whereas almonds and hazelnuts have high levels of monounsaturated fatty acids (MUFA) and PUFA. Some epidemiological evidence suggests that dietary saturated fatty acids (SFA) and trans fatty acids are related to an increased risk of developing insulin resistance and diabetes, whereas dietary MUFA and PUFA protect against these conditions.²⁵⁻²⁷ For example, baseline serum SFA levels were higher and PUFA concentrations were lower in men who developed insulin resistance.²⁸ Diets rich in MUFA and low in SFA also improve insulin sensitivity²⁹ and glycemic control in people with diabetes.³⁰ Moreover, replacing SFA with MUFA positively affects plasma lipid profile and improves insulin sensitivity.^{26,31} Although the mechanisms by which some types of fatty acids may affect insulin sensitivity are not clearly understood, it is well known that the fatty acid composition of the skeletal muscle cell membrane is directly related to insulin sensitivity in humans.³² In addition, MUFA are also known to improve beta cell efficiency by enhancing the secretion of glucagon-like peptide-1, a molecule that helps in the regulation of postprandial glucose clearance and insulin sensitivity.³³

Because nuts are very rich in soluble and insoluble fiber and fat, changing to a diet which includes the regular consumption of nuts could induce a decrease in the glucose and insulin response to the diet. In fact, nuts de-

crease the glycemic index (GI) and the glycemic load of the diet. The intake of high GI foods has been found to cause a rapid increase in blood glucose and insulin concentrations, and a subsequent decrease in glycemia, which leads to hunger and reduced fat oxidation.³ The intake of low GI foods has been shown to decrease levels of LDL-cholesterol, serum CRP and hemoglobin A_{1c} in diabetic patients.³⁴ Thus, a decrease in the GI of the diet could be a simple strategy for increasing insulin sensitivity and ameliorating various cardiovascular risk factors for chronic diseases.³⁵ Therefore, the consumption of nuts and other vegetables with high fiber contents might prevent the development of diabetes.³⁶

Finally, nuts also contain different types of antioxidants such as flavonoids, polyphenols and tocopherols.³⁷ Dietary antioxidants in nuts may play an important role in modulating inflammation^{38,39} through both their antioxidant action and the modulation of signal transduction pathways, such as the nuclear transcription factor κ B, and as a consequence regulate inflammatory genes in macrophages and endothelial cells.⁴⁰ Furthermore, antioxidant intake could modulate insulin resistance by restoring the plasma ratio of oxidized glutathione to reduced glutathione (GSSG/GSH) to a more appropriate concentration⁴¹ and improving β -cell response to glucose and insulin action.⁴²

EFFECT OF NUT CONSUMPTION ON INFLAMMATION

The effect of nut consumption on inflammation has been studied in several cross-sectional and prospective epidemiologic studies including different population groups such as healthy people, individuals with type 2 diabetes and subjects at high cardiovascular risk. Nut consumption was inversely associated with peripheral concentrations of CRP, IL-6 and fibrinogen in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.⁴³ A cross-sectional analysis of diabetic women from the Nurses Health Study shows that greater adherence to a Mediterranean diet was associated with higher concentrations of plasma adiponectin, a potent anti-inflammatory cytokine originating in adipose tissue.

Among the components of the Mediterranean diet, alcohol, whole grains, and nuts showed the strongest associations. The association between frequency of nut consumption and adiponectin was attenuated after adjustment for several covariates.⁴⁴ Recently, in a cohort of participants at high risk for coronary heart disease, our group reported that subjects in the highest tertiles of nut consumption showed the lowest vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), CRP and IL-6 serum concentrations, although this association was only significant for ICAM-1.⁴⁵

The results of these epidemiological studies are consistent with several clinical trials. To the best of our knowledge, one acute and seven chronic clinical trials analyzing the effect of nut consumption on inflammatory markers have been published. Cortés et al.⁴⁶ showed that postprandial increases in plasma inflammation markers were similarly blunted after the intake of two meals, one enriched with walnuts or another enriched with olive oil (80 g of fat and 35% saturated fatty acids, both meals), except for E-selectin which was lower after the consumption of the walnut meal than after the olive oil meal.

Four of the chronic studies report a protective effect of nuts against inflammation, whereas three show no effect. For instance, two crossover studies with hypercholesterolemic subjects receiving two doses of almonds⁴⁷ or a single dose of walnuts, representing 18% of total energy intake,²⁴ failed to observe any effect on serum CRP concentrations, an accepted measure of chronic inflammation. Mukkudem-Petersen et al.⁴⁸ also showed no improvement in serum CRP concentrations after investigating the effect of a high walnut diet and a high unsalted cashew nut diet compared to a control diet (without nuts) for eight weeks in subjects with metabolic syndrome. However, a recently published four-week clinical trial demonstrated that regular macadamia nut consumption (40-90 g/day), equivalent to 15% of total daily energy intake, significantly decreases plasma concentrations of leukotriene and LTB(4) in hypercholesterolemic subjects,⁴⁹ suggesting that the regular consumption of nuts ameliorates the inflammatory response in vivo. Our group conducted a randomized parallel interventional study over 12 weeks in patients with metabolic syndrome. We found similar decreases in plasma MCP-1 and interleukin-18 concentrations after the consumption of a healthy diet compared to the consumption of the same diet supplemented with 30 g/day of mixed nuts, while leukocyte counts and serum IL-6 only significantly decreased in subjects who ate the nut-enriched diet.⁵⁰ However, the decrease observed in these two classic markers for inflammation may be in part explained by the greater weight loss experienced by the subjects who consumed nuts. Furthermore, compared to a Mediterranean diet, a four-week pistachio enriched diet (representing 20% of the total energy intake as monounsaturated fat) decreased serum IL-6 concentrations in healthy men living in a controlled environment.⁵¹

Zhao et al.⁵² evaluated the effects of a diet high in linoleic and α -linolenic acid (derived from walnuts, walnut oil and flaxseed oil) on serum proinflammatory cytokine concentrations and cytokine production in cultured peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) compared to an average American diet in hypercholesterolemic sub-

jects. They found that the diet high in α -linolenic acid inhibited the PBMC production of IL-6, IL-1 β and tumor necrosis factor- α (TNF- α) and decreased serum TNF- α concentrations, compared to an average American diet. Using an in vitro study, the same group also showed that α -linolenic, linoleic, and docosahexaenoic acid reduced the *Escherichia coli* lipopolysaccharide stimulated production of IL-6, interleukin-1 β and TNF- α in a dose dependent manner in THP-1 cells compared to palmitic acid.²¹ Recently, a significant lower postprandial response in the RNA expression of IL-6 was found in PBMCs in healthy subjects after consuming a walnut breakfast (4% α -linolenic acid) compared to a butter breakfast with a fat content of 60% each.⁵³ The beneficial effect on inflammation observed in this study might have been due to SFA replacement rather than α -linolenic acid walnut content. Therefore, replacing SFA with nuts and other possible sources of α -linolenic acid in the diet is an appropriate measure for decreasing inflammation and cardiovascular risk.^{21,52}

The beneficial effect of nut consumption on inflammatory biomarkers has also been studied in the context of a Mediterranean diet. In the PREDIMED (PREvencion con DIeta MEDiterranea) study, Estruch et al.⁵⁴ found a decrease in plasma IL-6, ICAM-1, and VCAM-1 concentrations in subjects randomized into two Mediterranean diet groups (one supplemented with nuts and the other with olive oil) compared to subjects in a low-fat diet group after three months of intervention. In recent results from the PREDIMED trial, subjects who after three months increased adherence to the two Mediterranean diets showed reduced immune cell activation and decreased concentrations of plasma inflammatory biomarkers related to atherogenesis compared to participants advised to consume a low-fat diet. Specifically, the Mediterranean diet supplemented with nuts reduced serum IL-6 and soluble ICAM-1 levels, but no differences in changes in serum CRP concentration were found compared to a low-fat diet.⁵⁵ To analyze the influence of genetic variability in the modulation of inflammation after the consumption of a Mediterranean diet, Corella et al.⁵⁶ studied the effect of the -765G>C polymorphism in the cyclooxygenase-2 gene and the -174G>C polymorphism in the IL-6 gene on several serum inflammatory biomarkers and their influence on the response to a nutritional intervention with the two Mediterranean diets after a three-month intervention period. The IL-6-147g>C polymorphism was associated with higher (CC vs. G-carriers) serum ICAM-1 concentrations in both men and women and with higher serum IL-6 concentrations in men, although no significant gene x dietary interactions were found.

Because it has been suggested that oxidized LDL plays a key role in the generation of inflammatory processes in atherosclerotic lesions at all stages,⁵⁷ our group conducted a systematic review in order to analyze the possible effect of nut consumption on oxidative stress status.³⁷ We concluded that although the beneficial effect of nut consumption on oxidation is not consistent in the published studies, no deleterious effect on oxidation has been reported in any of the published studies performed in humans.³⁷

In summary, nut intake seems to be associated with lower concentrations of inflammatory biomarkers, espe-

cially IL-6. The capacity of nuts to ameliorate inflammation could partly explain the reduced risk of diabetes and CVD associated with the frequency of nut consumption. Further research is needed to pinpoint the role of nut intake in this important field.

EFFECT OF NUT CONSUMPTION ON INSULIN RESISTANCE AND TYPE 2 DIABETES

Nuts are very rich in fat and energy, which has given rise to a certain amount of controversy regarding the safety of regular nut consumption in relation to insulin sensitivity and diabetes control. Data from two prospective studies, the Nurses' Health Study⁵⁸ and the Shanghai Women's Health Study,⁵⁹ indicate that frequent nut and peanut consumption is associated with a reduced risk of developing diabetes, whereas results from the Iowa Women's Health Study reports either no association or a weak association.⁶⁰ As the three previous studies were performed in women, it is unknown whether nut consumption is associated with a reduced risk of diabetes in men.

To the best of our knowledge, no deleterious effects of nut consumption on glucose homeostasis have been reported to date. Using a 24-week randomized dietary interventional trial, subjects with metabolic syndrome following an almond-based hypocaloric diet showed a 54% decrease in fasting insulin levels from baseline compared to the 32% reduction observed in the high complex carbohydrate diet group.⁶¹ In the same study, insulin resistance as measured by the HOMA-IR was significantly decreased in both diet groups, but improved beta cell function was only observed in the almond diet group. In keeping with these results, we also observed that after consuming a healthy diet supplemented with nuts, insulin response decreased by 22% from the initial value with the effect of treatment differing significantly from that of the control diet.⁵⁹ In the same study, insulin sensitivity changes measured by the HOMA-IR were also more favorable after the supplemented nut diet compared to the control. Moreover, in a randomized crossover design, the effect of four diets: a) high fat, high almond, b) low fat, high almond, c) high fat control and d) low fat control, on glucose and insulin concentrations were examined in subjects with type 2 diabetes. However, in this study, no significant effect of fat source (almond compared to oil) or fat level (high compared to low fat) on glucose, insulin response or levels of hemoglobin A_{1c} was observed.⁶² It has been suggested that the short duration of this study and the small increase in body weight observed in the subjects could explain why no changes in diabetes control were observed.⁶³ Finally, the effect of a high walnut and cashew diet (20% of total energy intake) on several markers of metabolic syndrome, such as the von Willebrand factor antigen, fibrinogen, factor VII coagulant activity, plasminogen activator inhibitor 1 activity, tissue plasminogen activator activity and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, was studied without observing any significant changes in HOMA-IR that could be attributed to the consumption of nuts.⁶⁴

CONCLUSIONS

Nuts are complex food matrices with many bioactive components that may favorably act on inflammation and

decrease the risk of insulin resistance. More and more evidence suggests that oxidative stress and inflammation are associated with insulin resistance. Therefore, the potential effect of nut consumption on inflammation and insulin resistance as well as oxidative stress status is an essential topic for future study. The evidence summarized in this review indicates that introducing nuts into one's diet has protective or, at least, no deleterious effects on inflammation and insulin response in healthy people or individuals with hypercholesterolemia, metabolic syndrome or diabetes.

ACKNOWLEDGEMENTS

Funded by the Ministry of Education and Science (CICYT-AGL2005-03605) and the Ministry of Health (Instituto de Salud Carlos III, RTIC RD06/0045). CIBERON is an initiative of the Instituto de Salud Carlos III, Spain.

AUTHOR DISCLOSURES

JS-S has received research funding from the International Nut Council, Reus, Spain. He is an unpaid member of the Scientific Advisory Board of the International Nut Council. PC-A and MB have no other conflicts of interest to declare.

REFERENCES

1. Kris-Etherton PM, Zhao G, Binkoski AE, Coval SM, Etherington TD. The effects of nuts on coronary heart disease risk. *Nutr Rev.* 2001;59:103-11.
2. Sabaté J, Ros E, Salas-salvadó J. Nuts: nutrition and health outcomes. Preface. *Br J Nutr.* 2006;96(S2):S1-2. Erratum in: *Br J Nutr.* 2008;99:447-8.
3. Salas-Salvadó J, Casas-Agustench P, Murphy MM, López-Uriarte P, Bulló M. The effect of nuts on inflammation. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17(S1):S333-S6.
4. Bulló M, Casas-Agustench P, Amigó-Correig P, Aranceta J, Salas-Salvadó J. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. *Public Health Nutr.* 2007;10:1164-72.
5. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM; Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes.* 2002;51:1131-7.
6. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004;1;350:1387-97.
7. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today.* 1994;15:74-80.
8. Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Robert JJ, Capeau J, Hainque B. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2084-9.
9. Kroder G, Bossenmaier B, Kellerer M, Capp E, Stoyanov B, Mühlhölfer A, Berti L, Horikoshi H, Ullrich A, Häring H. Tumor necrosis factor-alpha- and hyperglycemia-induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signaling. *J Clin Invest.* 1996;97:1471-7.
10. Mooney RA, Senn J, Cameron S, Inamdar N, Boivin LM, Shang Y, Furlanetto RW. Suppressors of cytokine signaling-1 and -6 associate with and inhibit the insulin receptor. A potential mechanism for cytokine-mediated insulin resistance. *J Biol Chem.* 2001;276:25889-93.

11. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med.* 2008;14:222-31.
12. Song Y, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care.* 2005;28:1438-44.
13. Paolisso G, Barbagallo M. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium. *Am J Hypertens.* 1997;10:346-55.
14. Barbagallo M, Domínguez LJ, Galioto A, Ferlisi A, Cani C, Malfa L, Pineo A, Busardo' A, Paolisso G. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Mol Aspects Med.* 2003;24:39-52.
15. Volpe SL. Magnesium, the metabolic syndrome, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2008;48:293-300.
16. Salas-Salvadó J, Bulló M, Pérez-Heras A, Ros E. Dietary fibre, nuts and cardiovascular diseases. *Br J Nutr.* 2006;96(S2):S46-51. Erratum in: *Br J Nutr.* 2008;99:447-8.
17. Qi L, Meigs JB, Liu S, Manson JE, Mantzoros C, Hu FB. Dietary fibers and glycemic load, obesity, and plasma adiponectin levels in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1501-5.
18. Liu S, Manson JE, Buring JE, Stampfer MJ, Willett WC, Ridker PM. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:492-8.
19. Ma Y, Hebert JR, Li W, Bertone-Johnson ER, Olendzki B, Pagoto SL, et al. Association between dietary fiber and markers of systemic inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study. *Nutrition.* 2008;24:941-9.
20. Galisteo M, Morón R, Rivera L, Romero R, Anguera A, Zarzuelo A. Plantago ovata husks-supplemented diet ameliorates metabolic alterations in obese Zucker rats through activation of AMP-activated protein kinase. Comparative study with other dietary fibers. *Clin Nutr.* (In press)
21. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, Vanden Heuvel JP, Gillies PJ, West SG, Kris-Etherton PM. Anti-inflammatory effects of polyunsaturated fatty acids in THP-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;336:909-17.
22. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature.* 1998;391:79-82.
23. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature.* 1998;391:82-6.
24. Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, Serra M, Gilibert R, Casals E, Deulofeu R. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation.* 2004;109:1609-14.
25. Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia.* 2001;44:805-17.
26. Vessby B, Unsitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivelles AA, Tapsell LC, et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia.* 2001;44:312-9.
27. Tanasescu M, Cho E, Manson JE, Hu FB. Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2004;79: 999-1005.
28. Laaksonen DE, Lakka TA, Lakka HM, Nyyssonen K, Rissanen T, Niskanen LK, Salonen JT. Serum fatty acid composition predicts development of impaired fasting glycaemia and diabetes in middle-aged men. *Diabet Med.* 2002;19:456-64.
29. Risérus U, Willett WC, Hu FB. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Prog Lipid Res.* 2009;48:44-51.
30. Ros E. Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2003;78: 617S-25S.
31. Pérez-Jiménez F, López-Miranda J, Pinillos MD, Gómez P, Paz-Rojas E, Montilla P, et al. A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons. *Diabetologia.* 2001;44:2038-43.
32. Storlien LH, Hulbert AJ, Else PL. Polyunsaturated fatty acids, membrane function and metabolic diseases such as diabetes and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1998; 1:559-63.
33. Rocca AS, LaGreca J, Kalitsky J, Brubaker PL. Monounsaturated fatty acid diets improve glycemic tolerance through increased secretion of glucagon-like peptide-1. *Endocrinology.* 2001;142:1148-55.
34. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2003;26:2261-7.
35. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA.* 2003;290:486-94.
36. Rajaram S, Sabate J. Nuts, body weight and insulin resistance. *Br J Nutr.* 2006;96(S2):S79-86.
37. López-Uriarte P, Bulló M, Casas-Agustench P, Babio N, Salas-Salvadó J. Nuts and oxidation: a systematic review. *Nutr Rev.* 2009;67:497-508.
38. Ros E. Nuts and novel biomarkers of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1649S-56S.
39. Kris-Etherton PM, Hu FB, Ros E, Sabaté J. The role of tree nuts and peanuts in the prevention of coronary heart disease: multiple potential mechanisms. *J Nutr.* 2008;138:1746S-51S.
40. Rahman I, Biswas SK, Kirkham PA. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochem Pharmacol.* 2006;72:1439-52.
41. Bulló M, Nogués R, López-Uriarte P, Salas-Salvadó J, Romeu M. Effect of whole walnuts and walnut skin extracts on oxidant status in mice. *Nutrition.* (In press).
42. Costagliola C, Menzione M. Effect of vitamin E on the oxidative state of glutathione in plasma. *Clin Physiol Biochem.* 1990;8:140-3.
43. Jiang R, Jacobs DR, Jr, Mayer-Davis E, Szklo M, Herrington D, Jenny NS, Kronmal R, Barr RG. Nut and seed consumption and inflammatory markers in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 2006;163:222-31.
44. Mantzoros CS, Williams CJ, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:328-35.
45. Salas-Salvadó J, Garcia-Arellano A, Estruch R, Márquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M, et al. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:651-9.
46. Cortés B, Núñez I, Cofán M, Gilibert R, Pérez-Heras A, Casals E, Deulofeu R, Ros E. Acute effects of high-fat meals enriched with walnuts or olive oil on postprandial endothelial function. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1666-71.
47. 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.
48. Mukuddem-Petersen J, Stonehouse Oosthuizen W, Jerling JC, Hanekom SM, White Z. Effects of a high walnut and high cashew nut diet on selected markers of the metabolic syndrome: a controlled feeding trial. *Br J Nutr*. 2007;97:1144-53.
49. Garg ML, Blake RJ, Wills RB, Clayton EH. Macadamia nut consumption modulates favourably risk factors for coronary artery disease in hypercholesterolemic subjects. *Lipids*. 2007;42:583-7.
50. Casas-Agustench P, López-Uriarte P, Bulló M, Ros E, Cabre Vila JJ, Salas-Salvadó J. Effects of one serving of mixed nuts on serum lipids, insulin resistance and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. (In press)
51. Sari I, Baltaci Y, Bagci C, Davutoglu V, Erel O, Celik H, Ozer O, Aksoy N, Aksoy M. Effect of pistachio diet on lipid parameters, endothelial function, inflammation, and oxidative status: A prospective study. *Nutrition*. (In press)
52. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, Gillies PJ, West SG, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid inhibits pro-inflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:385-91.
53. Jiménez-Gómez Y, López-Miranda J, Blanco-Colio LM, Marín C, Pérez-Martínez P, Ruano J, Paniagua JA, Rodríguez F, Egido J, Pérez-Jiménez F. Olive oil and walnut breakfasts reduce the postprandial inflammatory response in mononuclear cells compared with a butter breakfast in healthy men. *Atherosclerosis*. 2009;204:e70-6.
54. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1-11.
55. Mena MP, Sacanella E, Vázquez-Agell M, Morales M, Fitó M, Escoda R, et al. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular anti-inflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:248-56.
56. Corella D, González JI, Bulló M, Carrasco P, Portolés O, Díez-Espino J, et al. Polymorphisms cyclooxygenase-2 -765G>C and interleukin-6 -174G>C are associated with serum inflammation markers in a high cardiovascular risk population and do not modify the response to a Mediterranean diet supplemented with virgin olive oil or nuts. *J Nutr*. 2009;139:128-34.
57. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest*. 1991;88:1785-92.
58. Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Liu S, Willett WC, Hu FB. Nut and peanut butter consumption and risk of type 2 diabetes in women. *JAMA*. 2002;288:2554-60.
59. Villegas R, Gao Y-T, Yang G, Li HL, Elasy TA, Zheng W, Shu XO. Legume and soy food intake and the incidence of type 2 diabetes in the Shanghai Women Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:162-7.
60. Parker ED, Harnack LJ, Folsom AR. Nut consumption and risk of type 2 diabetes. *JAMA* 2003;290:38-9.
61. Wien MA, Sabate JM, Ikle DN, Cole SE, Kandeel FR. Almonds vs complex carbohydrates in a weight reduction program. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:1365-72.
62. Lovejoy JC, Most MM, Lefevre M, Greenway FL, Rood JC. Effect of diets enriched in almonds on insulin action and serum lipids in adults with normal glucose tolerance or type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:1000-6.
63. Josse AR, Kendall CW, Augustin LS, Ellis PR, Jenkins DJ. Almonds and postprandial glycemia-a dose-response study. *Metabolism*. 2007;56:400-4.
64. Pieters M, Oosthuizen W, Jerling JC, Loots DT, Mukuddem-Petersen J, Hanekom SM. Clustering of haemostatic variables and the effect of high cashew and walnut diets on these variables in metabolic syndrome patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16:429-37.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL BALANCE CALÓRICO Y DIFERENTES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Patricia Casas Agustench

ISBN:978-84-693-4048-6/DL:T.997-2010