

ARTÍCULOS DE ACTUALIZACIÓN

EL CONSUMO DE FRUTAS Y HORTALIZAS AYUDA A PREVENIR EL DAÑO ENDOTELIAL

CONSUMPTION OF FRUITS AND VEGETABLES IN THE PREVENTION OF ENDOTHELIAL DAMAGE

Iván Palomo G. (1), Eduardo Fuentes Q. (1), Rodrigo Moore-Carrasco (1),
Daniel R. González (2), Armando Rojas R. (3), Teresa Padro (4), Lina Badimon (4)

(1) Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunohematología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Chile. Programa de Investigación en Factores de Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares PIFRECV, Centro de Estudio en Alimentos Procesados (CEAP), Talca, Chile.

(2) Programa de Investigación en Factores de Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares PIFRECV, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Chile.

(3) Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule. Centro de Estudio de Alimentos Procesados (CEAP), Talca, Chile.

(4) Centro de Investigación Cardiovascular, ICCV-CSIC, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; CiberOBENU, Instituto Carlos III. Barcelona, España.

ABSTRACT

The endothelium helps to maintain the normal structure and homeostasis of the vasculature. However, chronic exposure to cardiovascular (CV) risk factors causes endothelial dysfunction, a phenomenon that is characterized by inflammation, reduced bioavailability of nitric oxide (NO) and a prothrombotic state. Epidemiological studies have shown that regular consumption of fruits and vegetables reduces CV risk, which has caused interest in knowing the bioactive compounds and the mechanisms involved. Among the components that protect the endothelium are antioxidants (vitamin C, vitamin E and polyphenols) and polyunsaturated fatty acids. Vitamin C and E promote vasodilatation protecting NO by blocking the reactive oxygen species (ROS). Polyphenols improve endothelial function primarily by increasing levels of NO, and inhibition of angiogenesis and platelet activation. Diets rich in polyunsaturated fatty acids have shown beneficial effects by reducing the gene expression of cyclooxygenase-2 and the expression of cell adhesion molecules. This review mainly highlights the current understanding of endothelial dysfunction and the protective effect of endothelial cells by bioactive components of fruits and vegetables. Key words: Cardiovascular diseases, atherosclerosis, endothelial dysfunction, biomarkers, fruits, vegetables, polyphenols.

Este trabajo fue recibido el 6 de Abril de 2011 y aceptado para ser publicado el 26 de Junio de 2011.

INTRODUCCIÓN

La células endoteliales, entre otras funciones, regulan el tono y permeabilidad vascular, adhesión leucocitaria y la hemostasia (1). Dentro de los mecanismos que regulan las funciones del endotelio, la producción de óxido nítrico (NO) es de central importancia. El NO

es generado a partir del aminoácido L-arginina, en una reacción catalizada por la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). El NO es un radical altamente sensible al ambiente redox de la célula. Por esto, la función endotelial depende de un delicado equilibrio entre los mecanismos antioxidantes y oxidantes (2). Es conocido

que los factores de riesgos cardiovascular (FRCV), como hipertensión (3), diabetes (4), tabaquismo (5) e hipercolesterolemia (6), se asocian a disfunción endotelial, lo que desencadena una cascada de reacciones inflamatorias, con complejas interacciones entre monocitos, plaquetas, linfocitos T y células musculares lisas (7). Es precisamente la erosión o rotura de estas lesiones que provocan la interacción plaqueta/endotelio, cuya comunicación en varios niveles es clave en la respuesta a la lesión vascular y causa principal de la aterosclerosis (8). Las enfermedades cardiovasculares (ECV) (infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular y trombosis arterial periférica) constituyen la manifestación clínica de un proceso aterotrombótico subyacente, generado por un deterioro crónico de la función endotelial (9-11). Estudios epidemiológicos han demostrado los efectos protectores del consumo diario de frutas y hortalizas sobre el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles, especialmente ECV, lo que sugiere una atención cada vez mayor en la investigación de alimentos funcionales, especialmente para prevenir el daño endotelial (12). Esta revisión resume los efectos protectores sobre el endotelio del consumo habitual de frutas y hortalizas.

ENDOTELIO

Las arterias están recubiertas en su lado luminal por células endoteliales (CE) que forman la capa íntima, a continuación la media y la adventicia (13). La íntima delimita la luz vascular, correspondiendo a epitelio plano simple y que en casos de inicio de ECV tiende a engrosarse (14). La media está compuesta por células musculares lisas y matriz extracelular, y la adventicia consiste en tejido fibroelástico denso, vasos (vasa vasorum) y terminaciones nerviosas (15).

Su ubicación estratégica entre la sangre y el tejido, y sus propiedades constitutivas, permiten a las CE, participar activamente en las funciones vitales del sistema cardiovascular, incluyendo la regulación de la perfusión y vasodilatación, el intercambio de líquidos y solutos, la hemostasia primaria y secundaria, e inflamación (16, 17).

El endotelio está formado por aproximadamente $1-6 \times 10^{13}$ CE las que contienen gránulos denominados cuerpos de Weibel-Palade que almacenan, entre otras moléculas, factor Von Willebrand (FVW) (18). La integridad estructural y funcional del endotelio es esencial para el mantenimiento de la homeostasia de la pared vascular y la función circulatoria (19). En las funciones anteriores son fundamentales los diversos receptores que posee, entre otros para factores de crecimiento, óxido nítrico (NO), endotelina-1 (ET-1),

entre otros (20).

El endotelio posee tres propiedades muy importantes: mantenimiento del balance entre factores procoagulantes y anticoagulantes, regulación del tono vascular, y control de la permeabilidad vascular (21).

a) Regulación de la hemostasia. El endotelio mediante diferentes mecanismos antiplaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos, desempeña un papel fundamental en la regulación del balance hemostático (22-24). Ésto se debe a la secreción regulada de agentes antiplaquetarios (síntesis de adenosina, NO y prostaciclina), a la regulación de la coagulación que tiene como producto final la trombina (síntesis del inhibidor del factor tisular, activación de la proteína C a través de la trombomodulina y activación de la antitrombina III) (25, 26) y a la secreción de moléculas que activan la fibrinólisis (activador tisular de plasminógeno (tPA)) (27).

b) Regulación del tono vascular. Una de las principales funciones del endotelio es garantizar un flujo sanguíneo adecuado, que está regulado por la secreción de diversas moléculas (28). La respuesta vascular global es el resultado de una compleja interacción de varias vías vasoactivas (29). El NO y otros factores de relajación derivados del endotelio (EDRFs) desempeñan un papel importante en la determinación del tono vascular, cuya acción es dependiente del lecho vascular y del calibre del vaso (30, 31). El endotelio, mediante la liberación de NO y EDRFs promueve la vasodilatación e inhibe la inflamación, la trombosis y la proliferación del músculo liso (32). Por su parte, angiotensina-II (33) y ET-1 favorecen la vasoconstricción con deterioro de la función endotelial (34).

c) Control de la permeabilidad vascular. El mantenimiento de una barrera semipermeable es importante para controlar el paso de macromoléculas y fluidos entre la sangre y el espacio intersticial (35). La función del endotelio es proporcionar una barrera semipermeable para permitir la entrega de oxígeno y nutrientes a los tejidos de todo el cuerpo. Esta barrera semipermeable está formada por el complejo VE-caderina-catenina que forma las uniones intercelulares y que participa activamente en el control de la permeabilidad (36-38). El endotelio vascular transporta solutos con una gama de tamaños moleculares desde 0,1 nm (Na⁺) a 11,5 nm (IgM) (39). El transporte a través del endotelio puede tener lugar por dos vías diferentes: a través de las CE (transporte transcelular) o entre las células adyacentes y a través de uniones interendoteliales (transporte paracelular). La permeabilidad de la barrera vascular puede ser modificada en respuesta a estímulos específicos que actúan sobre las CE (40). La alteración de esta función

produce edema en los tejidos (41), característica de las enfermedades inflamatorias (35).

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Como se ha indicado antes, las propiedades homeostáticas del endotelio contribuyen de forma importante al funcionamiento normal de los vasos sanguíneos, mediante la síntesis y liberación de sustancias vasoactivas, que desempeñan un papel fundamental en la regulación basal y dinámica de la circulación (42-44). Sin embargo, la exposición crónica y repetida a los FRCV produce una activación/disfunción del endotelio que se caracteriza por una disminución en la biodisponibilidad de NO y de todos los mecanismos fisiológicos de protección cardiovascular que de él derivan (45, 46). Un endotelio disfuncional genera un entorno proaterogénico caracterizado por inflamación, proliferación y estado protrombótico que favorecen la instalación de la aterosclerosis (47).

Las CE reaccionan progresivamente a factores agresivos, en primer lugar por modulación de funciones constitutivas (permeabilidad y síntesis), seguido por la disfunción endotelial (pérdida o deterioro de funciones o aparición de nuevas), hasta la muerte celular por una agresión constante (48). El daño mecánico o pérdida de la integridad funcional, altera la homeostasis del microambiente, lo que lleva al desarrollo de estados patológicos, como aterogénesis, eventos trombóticos y alteraciones en la perfusión de tejidos y órganos (49). Los diversos estímulos proaterogénicos conducen a una mayor producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) en el microambiente endotelial y el estrés oxidativo resultante tiene un papel clave en la mediación de las manifestaciones patológicas de la disfunción endotelial asociados con la aterosclerosis (50, 51). La capacidad para detectar y vigilar múltiples factores que causan daño endotelial tiene gran importancia para estratificar el riesgo cardiovascular (52). Las ROS y moléculas inflamatorias activan vías de transcripción del factor nuclear- κ B (NF- κ B) o proteína activadora 1 (AP-1), gatillando la expresión de moléculas de adhesión celular como la molécula de citoadhesión vascular-1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) (53-55).

Una característica común de la disfunción endotelial es la disminución de la biodisponibilidad de NO a nivel vascular (56), acompañada de otras alteraciones en el fenotipo endotelial que aumentan aún más la propensión a la vasoconstricción (57), trombosis, inflamación y a la proliferación celular en el lecho vascular (58-61). La disfunción endotelial es el resultado de la presencia de FRCV y el desarrollo de aterosclerosis (62).

PREVENCIÓN DE DAÑO ENDOTELIAL POR FRUTAS Y HORTALIZAS

Nutrigenómica y alimentos funcionales

Los FRCV se han asociado a modificaciones epigenéticas (metilación del ADN, modificación de histonas y alteraciones de microARN) (63). Debido a que los marcadores propuestos (proteína C-reactiva, detección de calcio intracoronario, índice íntima-media carotídea, entre otros) no mejoran la capacidad predictiva de los FRCV (64), la alternativa más sólida reside en la posibilidad de determinar el perfil genético de un individuo (variaciones genéticas y modificaciones epigenéticas) y de establecer las interacciones metabólicas entre ellos (65, 66). Así surge la nutrigenómica. Además recientemente han surgido opciones adicionales para el estudio de la nutrición como la nutracéutica (uso de la nutrición y sus elementos beneficiosos para preservar la salud) y la implementación del diseño y estudio de los alimentos funcionales (nutrientes específicos y/o componentes de los alimentos) (67, 68), basados en el conocimiento de la bioactividad específica y el impacto de determinados nutrientes sobre una o más funciones dianas (69, 70).

Los denominados alimentos funcionales (AF) participan de manera relevante en cualquier etapa de la mejora de salud, reducción del riesgo de enfermedad y disminución de costos en la atención de salud (71, 72) y ejercen su actividad en múltiples sistemas, especialmente el gastrointestinal, cardiovascular e inmunológico (73). Su actividad se manifiesta a nivel celular generando diferentes fenotipos fisiológicos regulados por el microambiente en el que se encuentre y la carga epigenética que posea un individuo (74, 75). Los AF son un grupo heterogéneo y numeroso de alimentos (76).

Muchos de los componentes característicos de la llamada dieta mediterránea pueden ser utilizados para diseñar AF (77). Hortalizas, frutas y frutos secos son ricos en fenoles, flavonoides, isoflavonoides, fitosteroles, ácidos grasos insaturados, vitaminas C y E, todos ellos compuestos bioactivos beneficiosos para la salud (78, 79).

Acción general de frutas y hortalizas

La dieta mediterránea se caracteriza por la ingesta de frutas, hortalizas, legumbres, aceite de oliva y moderado consumo de vino tinto (80, 81). En un estudio realizado a 20.069 personas durante 10 años se determinó que el consumo de frutas y hortalizas, crudos o procesados, disminuye la incidencia de ECV (82). Observándose además un efecto positivo de esta dieta sobre la función endotelial (83). Después de 2 años, con una dieta de estilo mediterráneo se reduce significativamente la concentración sérica de proteína C reactiva ultra sensible

(PCR-us), IL-6, IL-7, IL-8 e insulina (84), y disminuye la presión arterial (85). El consumo de frutas y hortalizas, mejora en 6,2% el flujo sanguíneo en respuesta a la administración intra-arterial de un vasodilatador dependiente del endotelio (acetilcolina), evaluado por pletismografía de oclusión venosa (86). En otro estudio realizado en 599 ancianos, una mayor frecuencia en el consumo de frutas y hortalizas, se asoció a bajos niveles de PCR-us y de homocisteinemia (87). Por otra parte, en un estudio controlado aleatorizado, realizado en 64 hombres sanos no fumadores, el consumo de frutas y hortalizas redujo los niveles de PCR-us (88). Así también, un estudio que incluyó 486 profesoras entre 40-60 años, la ingesta de frutas y hortalizas se asoció inversamente con el nivel sérico de PCR-us y el riesgo a desarrollar síndrome metabólico (89). Entre los componentes beneficiosos para el endotelio que presentan las frutas y hortalizas se encuentran moléculas antioxidantes (vitamina C, vitamina E y polifenoles) y ácidos grasos insaturados (90). A continuación se describen algunos antecedentes al respecto.

Acción de ácidos grasos insaturados

A diferencia del efecto dañino de la dieta rica en grasas saturadas sobre las funciones endoteliales (91), las dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados han mostrado efectos beneficiosos. Debido a la presencia de ácido docosapentaenoico (DPA) y ácido eicosapentaenoico (EPA), que se incorporan a la membrana celular (92), se reduce la expresión génica de la ciclooxigenasa-2 (93) y la expresión de moléculas de adhesión celular (ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina) en el endotelio (94). Además muestran efectos pleiotrópicos, es decir, anti-inflamatorios (reducción de TNF- α y IL-6), anti-aterogénicos (estabilización de la placa aterosclerótica) y antitrombóticos (95). Un estudio en 12 hombres voluntarios (53-65 años), cuya dieta fue suplementada con 200 mg/día de ácido docosahexaenoico (DHA), ácido graso omega-3, mostró disminución de la reactividad plaquetaria y efecto antioxidante (96, 97). Así un mayor consumo de aceites vegetales no hidrogenados (aceites de girasol, de maíz, de canola y de oliva) y aceite de pescado, ricos en ácido α -linolénico, se han asociado con menores concentraciones de PCR (98), TNF- α , ICAM-1, amiloide sérico A (99-102) y daño oxidativo (103). Es probable que el perfil de ácidos grasos favorables contribuya a los efectos beneficiosos del consumo de frutos secos (104-106). Los efectos beneficiosos del aceite de oliva están siendo analizados en profundidad en los últimos años (107). En la tabla 1 se resume el diseño y resultados de varios estudios en que se analizó la actividad de ácidos grasos insaturados en la función endotelial.

Acción de antioxidantes

Vitamina C y E. La vitamina C mejora la disfunción endotelial (108), estabilizando la tetrahidrobiopterina, cofactor de la eNOS, aumentando la biodisponibilidad de NO (109, 110). Además, junto a la vitamina E protege al NO bloqueando a las ROS, actuando sobre los receptores de angiotensina II e indirectamente estimulando la síntesis de prostaglandina I₂ (PGI₂) (111-113). Por otra parte, la vitamina C también previene la apoptosis de las CE inhibiendo intracelularmente la caspasa 9 y la función de ET-1, e impidiendo la liberación de IL-6 (114, 115). En un estudio prospectivo, 3258 varones de 60-79 años (sin diagnóstico de infarto de miocardio, ictus o diabetes), se observó que los niveles plasmáticos de vitamina C se relacionaron inversamente con los niveles de PCR-us y del tPA (116). Otro estudio, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se demostró que el consumo de vitamina C y E favorece la vasodilatación dependiente del endotelio en pacientes hipertensos esenciales no tratados (117). En la tabla 2 se resume el diseño y resultados de varios estudios en que se analizó la actividad de vitamina C y E en la función endotelial.

Polifenoles. Estudios epidemiológicos y clínicos han mostrado que los alimentos ricos en flavonoides como lo son frutas y hortalizas mejoran la función endotelial (118). Lo anterior debido a la protección contra el estrés oxidativo (119), el aumento de los niveles de NO (120-122), y la inhibición de la angiogénesis, de la activación plaquetaria y de la migración/proliferación celular en los vasos sanguíneos (123, 124). En un estudio realizado en 30 voluntarios sanos se demostró que los fenoles presentes en el aceite de oliva disminuyen la oxidación de LDL y aumentan el contenido de HDL (125).

En un ensayo doble ciego, cruzado, controlado mediante placebo, la suplementación dietética con galato de epigallocatequina (EGCG) (polifenol del té) en pacientes con enfermedad coronaria y clínicamente estables mejora la función endotelial, medida como vasodilatación inducida por flujo hiperémico (ultrasonido) (126), probablemente debido a la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y reducción de la concentración de ET-1 (127, 128). Por otra parte, se observó que la ingesta de polifenoles previene la hipertensión arterial y la disfunción endotelial debido a la preservación de la biodisponibilidad de NO arterial (129), la inhibición de la actividad NADPH oxidasa y/o reduciendo la liberación de ET-1 (130), similar al efecto alcanzó en humanos (131). El consumo de té también reduce los niveles plasmáticos de P-selectina (132, 133) (marcador de la agregación plaquetaria in vivo) y PCR (134). En un estudio con ratones deficientes en apolipoproteína E se demostró que el consumo de

TABLA 1

Efecto de ácidos grasos insaturados en la función endotelial.

Sujetos / animales	Tratamiento	Determinaciones	Resultados	Referencia
103 pacientes con hipercolesterolemia (55 ± 10 años)	Consumo de margarina enriquecida con ALA o LA durante 2 años.	Marcadores de inflamación vascular	ALA reduce niveles de PCR.	98
23 pacientes con hipercolesterolemia	Consumo de dos dietas bajas en grasas saturadas y colesterol, que varían en ALA o LA.	Marcadores de inflamación y lípidos.	Dieta ALA disminución de VCAM-1 y E-selectina. Las 2 dietas con disminución del colesterol total, colesterol LDL y los triglicéridos.	94
76 pacientes dislipidémicos (51 ± 8 años)	Consumo de 15 ml de aceite de linaza (rico en ALA) o 15 ml de aceite de cártamo (rico en LA) al día durante 3 meses.	Marcadores de inflamación	Dieta con ALA disminuye PCR, SAA e IL-6.	100
30 pacientes sanos	Consumo de aceite de cártamo 14g/día, aceite de cártamo más aceite de pescado 7g/día o aceite de pescado 14g/día durante 5 semanas.	Marcadores de inflamación y lípidos.	Aceite de pescado disminuyó PCR e IL-6.	99
772 pacientes con riesgo cardiovascular elevado	Consumo dieta mediterránea.	Evaluar asociación entre los componentes de la dieta mediterránea y los marcadores de inflamación.	Pacientes con mayor consumo de frutos secos y aceite de oliva virgen presentan menores niveles de VCAM-1, ICAM-1, IL-6 y PCR.	104
12 sujetos sanos (53-65 años)	Consumo sucesivo de 200, 400, 800 y 1600 mg / d de DHA, durante 2 semanas cada dosis.	Efecto de DHA sobre la reactividad plaquetaria y el estrés oxidativo.	Con sólo 200 mg / día durante 2 semanas de DHA indujo un efecto antioxidante.	97
486 mujeres sanas	Consumo de aceites vegetales parcialmente hidrogenados y no hidrogenados con un cuestionario de frecuencia de alimentos.	Marcadores de inflamación.	Disminución PCR, TNF- α , SAA e ICAM-1.	102
60 mujeres sanas posmenopáusicas	Consumo de nueces de soya (25 g de proteína de soya y 101 mg de isoflavonas aglicona) durante 8 semanas.	Marcadores de inflamación y moléculas de adhesión celular.	Disminución de VCAM-1 y PCR.	106
200 voluntarios masculinos sanos	Administración diaria de 25 ml de aceite de oliva (2,7 mg / kg, 164 mg / kg o 366 mg / kg) durante tres semanas.	Niveles de glucosa, lípidos plasmáticos y daño oxidativo.	Disminución daño oxidativo.	103

ALA, ácido alfa-linolénico; LA, ácido linoleico; PCR, proteína C reactiva; VCAM-1, molécula 1 de adhesión celular vascular; ICAM-1, molécula 1 de adhesión intercelular; LDL, lipoproteína de baja densidad; SAA, suero amiloide A; IL-6, interleuquina-6; DHA, ácido docosahexaenoico; TNF- α , factor de necrosis tumoral-alfa.

polifenoles retrasa la disfunción endotelial mediante el aumento de la biodisponibilidad de NO y la inducción de hemooxigenasa-1 (135).

Evidencia experimental ha mostrado que la EGCG induce la formación de NO debido a la activación de la quinasa Src dependiente de la vía PI3K/Akt (136), que conduce finalmente a una activación de la enzima eNOS después de su fosforilación en Ser 1177 (137). Además de esta vía, también se han demostrado que polifenoles activan eNOS mediante la activación del receptor α -estrógeno de las CE mediada por la activación de las vías p38 MAPK y PI3-K/Akt (138, 139).

Isoflavonas. Se ha descrito que el consumo de isoflavonas de la soya mejora la vasodilatación inducida por flujo en mujeres menopáusicas (140, 141). Los mecanismos por los cuales los flavonoides de la soya mejoran la función endotelial también incluyen la producción de NO. Por ejemplo, genisteína aumenta la expresión así como la actividad de eNOS en ratas espontáneamente hipertensas (142-144).

En la tabla 3 se resume el diseño y resultados de varios estudios en que se analizó la actividad de polifenoles en la función endotelial.

CONCLUSIÓN

De acuerdo a la comprensión de la biología celular y molecular del endotelio se ha establecido que los FRCV generan un aumento de ROS a nivel celular, lo

que inactiva al NO y disminuye su concentración, lo que favorece la disfunción endotelial. Diversos estudios han demostrado que la alimentación saludable previene las ECV. Por lo descrito se puede establecer que el consumo de frutas y hortalizas, por su contenido en ácidos grasos insaturados, vitaminas C y E, y polifenoles, favorece la generación y mayor biodisponibilidad de NO lo que permitirá generar un ambiente vascular antiatero-trombótico. Dado lo anterior se debe promover el consumo de frutas y hortalizas en la población. Adicionalmente se debe estimular el desarrollo de AF, ricos en elementos cuyos orígenes sean las frutas y hortalizas.

RESUMEN

El endotelio normal ayuda a mantener la estructura y la hemostasia vascular. Sin embargo, la exposición crónica a factores de riesgo cardiovascular (CV) produce disfunción endotelial, fenómeno que se caracteriza por inflamación, disminución en la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) y un estado protrombótico. Estudios epidemiológicos han demostrado que el consumo regular de frutas y hortalizas disminuye el riesgo CV, lo que ha causado interés en conocer los compuestos bioactivos y los mecanismos involucrados. Entre los componentes que protegen el endotelio se encuentran las moléculas antioxidantes (vitamina C, vitamina E y polifenoles) y ácidos grasos poliinsaturados. Las vitaminas C y E favorecen la vasodilatación protegiendo el NO al

TABLA 2

Efecto de vitamina C y E en la función endotelial.

Sujetos / animales	Tratamiento	Determinaciones	Resultados	Referencia
15 sujetos con hiperlipidemias	Consumo de vitaminas C (500 mg/d) y E (400 UI/d) durante 6 semanas.	Efecto antioxidante.	Aumento de la biodisponibilidad de NO.	112
12 sujetos sanos	Administración de vitamina C (24 mg/min) pre y post-infusión de ET-1 (20 pmol / min).	Función vascular.	Inhibición de ET-1 por el pre-tratamiento con vitamina C.	115
3258 pacientes (60-79 años) sanos	Evaluar el consumo de frutas y hortalizas y la ingesta de vitamina C mediante un cuestionario de frecuencia de alimentos.	Efecto antioxidante.	Disminución de PCR y t-PA.	116
30 sujetos hipertensos no tratados	Consumo de vitamina C (1g) y vitamina E (400 UI) durante 8 semanas.	Función vascular y efecto antioxidante.	Mejora vasodilatación endotelial y la rigidez arterial	117

NO, óxido nítrico; ET-1, endotelina-1; PCR, proteína C reactiva; t-PA, activador tisular de plasminógeno.

TABLA 3

Efecto de polifenoles en la función endotelial.

Sujetos / animales	Tratamiento	Determinaciones	Resultados	Referencia
22 sujetos sanos	Consumo de 5 tazas (250 mL) diarias de té negro durante 4 semanas.	Evaluar hemostasia y moléculas de adhesión celular.	Disminución de P-selectina.	132
37 hombres sanos (18-55 años)	Consumo de té negro (4.2 mg/mL) al día durante 6 semanas.	Activación plaquetaria, recuento de plaquetas, PCR, P-selectina y antioxidantes.	Reducción activación plaquetaria y PCR.	134
32 sujetos sanos	Consumo de 234 mg flavonoides (derivado del cacao) y procianidinas.	Función plaquetaria.	Inhibición de la agregación plaquetaria y disminución de la expresión de P-selectina.	123
32 pacientes sometidos a hemodiálisis	Consumo de suplementos dietéticos con jugo de uva roja, vitamina E, o ambos durante dos semanas.	Marcadores de inflamación y efecto antioxidante.	Disminución de la actividad NADPH-oxidasa de neutrófilos, LDL-ox e ICAM-1.	131
23 sujetos sanos	Consumo de suplemento OPC-3® (oligoméricos proantocianidinas, antocianinas y otros fenólicos) al día durante 4 semanas.	Función endotelial mediante RH-PAT.	Mitigación del deterioro de la función endotelial causada por comida rica en grasas.	118
285 sujetos sanos	Ingesta de frutas y hortalizas mediante un cuestionario de frecuencia alimentaria.	Marcadores de inflamación y estrés oxidativo	Disminución PCR, IL-6 y TNF- α .	121
42 pacientes estables con enfermedad de las arterias coronarias	Dos semanas de tratamiento con EGCG (150 mg dos veces al día).	Función endotelial por DABMF.	Mejora de la función endotelial.	126
12 sujetos sanos	Administración oral de 200 mg de quercetina, (-)-epicatequina, o galato de epigallocatequina.	Función endotelial.	Biodisponibilidad de NO y disminución ET-1.	128
Ratas Wistar macho hipertensas (12 a 15 semanas de edad)	Consumo de agua potable (polifenol) una semana antes y durante la infusión de Angiotensina II (14 días).	Función endotelial.	Biodisponibilidad de NO y disminución del estrés oxidativo.	129
Ratones apolipoproteína E ^{-/-}	Dieta de polifenoles.	Función endotelial.	Biodisponibilidad de NO e inducción hemoxygenasa-1.	135
30 sujetos sanos	Consumo de aceite de oliva durante tres periodos de tres semanas.	Efecto antioxidante	Disminución oxidación LDL y aumento de HDL.	125

PCR, proteína C reactiva; LDL-ox, lipoproteína de baja densidad oxidada; ICAM-1, molécula 1 de adhesión intercelular; RH-PAT, hiperemia reactiva por tonometría arterial periférica; IL-6, interleuquina-6; TNF- α , factor de necrosis tumoral-alfa; EGCG, epigallocatequin galato; DABMF, dilatación de la arteria braquial mediada por flujo; ET-1, endotelina-1; NO, óxido nítrico; LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad.

bloquear las especies reactivas del oxígeno (ROS). Los polifenoles mejoran la función endotelial principalmente por el aumento de los niveles de NO, y la inhibición de la angiogénesis y de la activación plaquetaria. Dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados han mostrado efectos beneficiosos, mediante la reducción de la expresión génica de la ciclooxigenasa-2 y de la expresión de moléculas de adhesión celular. Esta revisión principalmente señala los conocimientos actuales de la disfunción endotelial y el efecto protector de las células endoteliales por componentes bioactivos de frutas y hortalizas.

Palabras clave: Enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, disfunción endotelial, biomarcadores, frutas, hortalizas, polifenoles.

Dirigir la correspondencia a:

Profesor

Iván Palomo G., PhD

Departamento de Bioquímica Clínica
e Inmunohematología.

Facultad Ciencias de la Salud,

Universidad de Talca,

Casilla: 747,

Talca, Chile.

Teléfono: 56-71-200493

Fax: 56-71-200488

E-mail: ipalomo@utalca.cl

BIBLIOGRAFÍA

1. Badimón L. Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol* 2006; 6:21-30.
2. Rojas A. Figueroa H. Re L. et al. Oxidative stress at the vascular wall. Mechanistic and pharmacological aspects. *Arch Med Res* 2006; 37:436-48.
3. Wang W. Lee E. Fabsitz R. et al. A longitudinal study of hypertension risk factors and their relation to cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2006; 47:403-409.
4. Esteghamati A. Abbasi M. Nakhjavani M. et al. Prevalence of diabetes and other cardiovascular risk factors in an Iranian population with acute coronary syndrome. *Cardiovascular Diabetol* 2006; 5:1-6.
5. Bazzano L. He J. Muntner P. et al. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Internal Med* 2003; 138: 891-7.
6. Kim S. Yoon S. Kwon S. et al. Kale Juice Improves Coronary Artery Disease Risk Factors in Hypercholesterolemic Men. *Biomed Environ Sci* 2008; 21: 91-7.
7. Palomo I. Icaza G. Mujica V. et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en población adulta de Talca, Chile, 2005. *Rev Med Chile* 2007; 135: 904-12.
8. Badimon L. Vilahur G. Platelets, arterial thrombosis and cerebral ischemia. *Cerebrovascular Dis* 2007; 24: 30-9.
9. Libby P. Ridker P. Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-43.
10. Spagnoli L. Bonanno E. Sangiorgi G. et al. Role of inflammation in atherosclerosis. *J Nuclear Med* 2007; 48: 1800-15.
11. Badimón L. Vilahur G. Padró T. Lipoproteins, Platelets, and Atherothrombosis. *Rev Española Cardiol (English Edition)* 2009; 62: 1161-78.
12. Torres C. Guzmán L. Moore-Carrasco R. et al. Efecto antitrombótico, una característica poco conocida de las frutas y hortalizas. *Rev Chil Nutr* 2008; 35: 10-7.
13. Sunthareswaran R. Fagan T. Lo esencial en sistema cardiovascular. Elsevier. Madrid, 2003.
14. Gal B. Meritxell A. Martín A. et al. Bases de la fisiología. Segunda Edición. Tebar. Madrid, 2007.
15. Castro S. Pérez J. Manual de Patología General. Elsevier. Barcelona, 2006.
16. Pries A. Kuebler W. Normal Endothelium. *Handb Exp Pharmacol* 2006;(176 Pt 1) 1-40.
17. Ogawa S. Shreeniwas R. Brett J. et al. The effect of hypoxia on capillary endothelial cell function: modulation of barrier and coagulant function. *British J Haematol* 2008; 75: 517-24.
18. Sumpio B. Riley J. Dardik A. Cells in focus: endothelial cell. *Internat J Biochem & Cell Biol* 2002; 34: 1508-12.
19. Kumar V. Cotran R. Robbins S. Patología humana. Elsevier. Madrid, 2003.
20. Cines D. Pollak E. Buck C. et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527-61.
21. Rojas A. Morales M. Nitric oxide, an iceberg in cardiovascular physiology. Far beyond vessel tone control. *Arch Med Res* 2004; 35: 1-11.
22. Verhamme P. Hoylaerts M. The pivotal role of the endothelium in haemostasis and thrombosis. *Acta Clinica Belgica* 2006; 61: 213-9.
23. Sagripanti A. Carpi A. Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. *Biomed Pharmacoth* 2000; 54: 107-11.
24. Santos M. Aranda E. Vallés J. et al. Hemostasia Primaria. En *Hematología. Fisiopatología y Diagnóstico* (Palomo I. Pereira J. Palma J. Ed) Cap 19. Universidad de Talca. Talca, 2005.
25. Becker B. Heindl B. Kupatt C. et al. Endothelial function and hemostasis. *Clin Res Cardiol* 2000;

- 89: 160-7.
26. Wu K. Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Ann Rev Med* 1996; 47: 315-31.
 27. Rau J. Beaulieu L. Huntington J. et al. Serpins in thrombosis, hemostasis and fibrinolysis. *J Thrombosis Haemostasis* 2007; 5: 102-15.
 28. Hartge M. Unger T. Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diabetes Vascular Dis Res* 2007; 4: 84-8.
 29. Michiels C. Endothelial cell functions. *Journal of cellular physiology* 2003; 196: 430-443.
 30. Marrugat J. López-López J. Heras M. et al. Red cardiovascular Heracles. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 66-75.
 31. Parkington H. Chow J. Evans R. et al. Role for endothelium-derived hyperpolarizing factor in vascular tone in rat mesenteric and hindlimb circulations in vivo. *J Physiol* 2002; 542: 929-37.
 32. Behrendt D. Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002; 90: 40-8.
 33. Verma S. Anderson T. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546-9.
 34. Böhm F. Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovascular Res* 2007; 76: 8-18.
 35. Mehta D. Malik A. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev* 2006; 86: 279-367.
 36. London N. Whitehead K. Li D. Endogenous endothelial cell signaling systems maintain vascular stability. *Angiogenesis* 2009; 12: 149-58.
 37. Gonzalez D. Herrera B. Beltran A. et al. Nitric oxide disrupts VE-cadherin/catenins complex in murine microvascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Communicat* 2003; 304: 113-8.
 38. Otero K. Martínez F. Beltrán A. et al. Albumin-derived advanced glycation end-products trigger the disruption of the vascular endothelial-complex in cultured human and murine endothelial cells. *J Biochem* 2001; 359: 567-74.
 39. Rippe B. Rosengren B. Carlsson O. et al. Transendothelial transport: the vesicle controversy. *J Vasc Res* 2002; 39: 375-90.
 40. Vandenbroucke E. Mehta D. Minshall R. et al. Regulation of endothelial junctional permeability. *Ann New York Acad Sci* 2008; 1123: 134-45.
 41. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *New England J Med* 1999; 340: 115-26.
 42. Kumar V. Abbas A. Fausto N. et al. Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional. Elsevier. España, 2005.
 43. Sudano I. Spieker L. Hermann F. et al: Protection of endothelial function: targets for nutritional and pharmacological interventions. *J Cardiovas Pharmacol* 2006; 47: 136-50.
 44. Libby P. Aikawa M. Jain M. Vascular endothelium and atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol* 2006;(176 Pt 2): 285-306.
 45. Widlansky M. Gokce N. Keaney J. et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149-60.
 46. Badimon L. Vilahur G. Enfermedad aterotrombótica coronaria: avances en el tratamiento antiplaquetario. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 501-13.
 47. Vilariño J. Esper R. Badimón J. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Tres paradigmas para un nuevo dogma. *Rev Esp Cardiol* 2004; 4: 13-24.
 48. Simionescu M. Antohe F. Functional ultrastructure of the vascular endothelium: changes in various pathologies. *Handb Exp Pharmacol* 2006;(176 Pt 1):41-69.
 49. Wnuczko K. Szczepański M. Endothelium--characteristics and functions. *Pol Merkur Lekarski* 2007; 23: 60-5.
 50. Palomo I. Moore-Carrasco R. Lozano M. et al. Fisiopatología del estado protrombótico en el síndrome metabólico. *Acta Med Colomb* 2009; 34: 80-4.
 51. Foncea R. Carvajal C. Almarza C. et al. Endothelial cell oxidative stress and signal transduction. *Biol Res* 2000; 33: 86-96.
 52. Hadi H. Suwaidi J. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 853-76.
 53. Palomo I. Marín P. Alarcón M. et al. Patients with Essential Hypertension Present Higher Levels of sE Selectin and sVCAM 1 Than Normotensive Volunteers. *Clin Experim Hypertension* 2003; 25: 517-23.
 54. Cybulsky M. Liyama K Li H. et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001; 107: 1255-62.
 55. Endemann D. Schiffrin E. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1983-92.
 56. Gimbrone M. Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995; 75: 67-70.
 57. Palomo I. Alarcón M. Moore-Carrasco R. et al. Hemostasis alterations in metabolic syndrome (Review). *Internat J Molecular Med* 2006; 18: 969-74.
 58. Nofer J. Levkau B. Wolinska I. et al. Suppression

- of endothelial cell apoptosis by high density lipoproteins (HDL) and HDL-associated lysosphingolipids. *J Biol Chem* 2001; 276: 34480-5.
59. Gimbrone M. Topper J. Nagel T. et al. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 902: 230-40.
 60. Huang P. Unraveling the links between diabetes, obesity, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96: 1129-31.
 61. Kim J. Montagnani M. Koh K. et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113:1888-904.
 62. Huang P. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Models Mechanisms* 2009; 2: 231-7.
 63. Ordovás J. Smith C. Epigenetics and cardiovascular disease. *Nature Rev Cardiol* 2010; 7: 510-9.
 64. Grau M. Marrugat J. Funciones de riesgo en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 404-16.
 65. Marrugat J. Introducción: Aportaciones de la genética en la identificación y el manejo de los pacientes con alto riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2009; 9: 1-3.
 66. Rodríguez M. Muñoz L. Casieri R. Nutrigenómica, obesidad y salud pública. *Rev Esp Salud Pública* 2007; 81: 475-87.
 67. Ferrari C. Functional foods and physical activities in health promotion of aging people. *Maturitas* 2007; 58: 327-39.
 68. Badimon L. Vilahur G. Padro T. Nutraceuticals and Atherosclerosis: Human Trials. *Cardiovasc Therapeutics* 2010; 28: 202-15.
 69. Hoyles L. Vulevic J. Diet, immunity and functional foods. *Adv Exp Med Biol* 2008; 635: 79-92.
 70. Palou A. Bonet M. Picó C. et al. Nutrigenómica y obesidad. *Rev Med Univ Navarra* 2004; 48: 36-48.
 71. Roberfroid M. Inulin-type fructans: functional food ingredients. *J Nutr* 2007; 137: 2493-502.
 72. Shahidi F. Nutraceuticals and functional foods: whole versus processed foods. *Trends Food Sci Technol* 2009; 20: 376-87.
 73. Rodríguez M. Megías S. Baena B. Alimentos funcionales y nutrición óptima. ¿Cerca o lejos?. *Rev Esp Salud Pública* 2003; 77: 317-31.
 74. Duboscq C. Rol de la heterogeneidad endotelial en la regulación de la Hemostasia. *Acta bioquím clín latinoam* 2006; 40: 317-325.
 75. Kaput J. Perlina A. Hatipoglu B. et al. Nutrigenomics: concepts and applications to pharmacogenomics and clinical medicine. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 369-390.
 76. Massaro M. Scoditti E. Carluccio M. et al. Nutraceuticals and Prevention of Atherosclerosis: Focus on ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids and Mediterranean Diet Polyphenols. *Cardiovascular Therapeutics* 2010; 28: 13-9.
 77. Brill J. The Mediterranean Diet and Your Health. *American Journal of Lifestyle Medicine* 2009; 3: 44-56.
 78. Ortega R. Importance of functional foods in the Mediterranean diet. *Public Health Nutr* 2006; 9: 1136-40.
 79. Palomo I. Fuentes E. Carrasco G. et al. Actividad antioxidante, hipolipemiante y antiplaquetaria del tomate (*Solanum lycopersicum* L.), y el efecto de su procesamiento y almacenaje. *Rev Chil Nutr* 2010; 37: 524-33.
 80. Schroder H. Marrugat J. Vila J. et al. Adherence to the traditional Mediterranean diet is inversely associated with body mass index and obesity in a Spanish population. *J Nutr* 2004; 134: 3355-61.
 81. Palomo I. Leiva E. Vázquez M. Dieta mediterránea: Prevención de las enfermedades cardiovasculares. Universidad de Talca. Talca, 2007.
 82. Oude L. Geleijnse J. Kromhout D. et al. Raw and Processed Fruit and Vegetable Consumption and 10-Year Coronary Heart Disease Incidence in a Population-Based Cohort Study in the Netherlands. *PLoS One* 2010; 5: 1-6.
 83. Cuevas A. Germain A. Diet and endothelial function. *Biol Res* 2004; 37: 225-30.
 84. Esposito K. Marfella R. Ciotola M. et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292:1440-6.
 85. Alonso A. De La Fuente C. Martín-Arnau A. et al. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *British J Nutr* 2007; 92: 311-9.
 86. McCall D. McGartland C. McKinley M. et al. Dietary intake of fruits and vegetables improves microvascular function in hypertensive subjects in a dose-dependent manner. *Circulation* 2009; 119: 2153-2160.
 87. Gao X. Bermudez O. Tucker K. Plasma C-reactive protein and homocysteine concentrations are related to frequent fruit and vegetable intake in Hispanic and non-Hispanic white elders. *J Nutr* 2004; 134: 913-8.

88. Watzl B. Kulling S. Moseneder J. et al. A 4-wk intervention with high intake of carotenoid-rich vegetables and fruit reduces plasma C-reactive protein in healthy, nonsmoking men. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1052-8.
89. Esmailzadeh A. Kimiagar M. Mehrabi Y. et al. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1489-97.
90. Palomo I. Gutiérrez M. Astudillo L. et al. Efecto antioxidante de frutas y hortalizas de la zona central de Chile. *Rev Chil Nutr* 2009; 36: 152-8.
91. Davis N. Katz S. Wylie-Rosett J. The effect of diet on endothelial function. *Cardiol Review* 2007; 15: 62-6.
92. Harris W. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor. *Pharmacol Res* 2007; 55: 217-23.
93. Pauwels E. Kostkiewicz M. Fatty Acid Facts, Part III: Cardiovascular Disease, or, a Fish Diet is not Fishy. *Drug News Perspect* 2008; 21: 552-61.
94. Zhao G. Etherton T. Martin K. et al. Dietary {alpha}-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr* 2004; 134: 2991-7.
95. Dimitrow P. Pleiotropic, cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Mini Rev Medicinal Chemistry* 2009; 9: 1030-9.
96. Richard D. Kefi K. Barbe U. et al. Polyunsaturated fatty acids as antioxidants. *Pharmacol Res* 2008; 57: 451-5.
97. Guillot N. Caillet E. Laville M. et al. Increasing intakes of the long-chain {omega}-3 docosahexaenoic acid: effects on platelet functions and redox status in healthy men. *FASEB J* 2009; 23: 2909-16.
98. Bemelmans W. Lefrandt J. Feskens E. et al. Increased -linolenic acid intake lowers C-reactive protein, but has no effect on markers of atherosclerosis. *European J Clin Nutr* 2004; 58: 1083-9.
99. Ciubotaru I. Lee Y. Wander R. Dietary fish oil decreases C-reactive protein, interleukin-6, and triacylglycerol to HDL-cholesterol ratio in postmenopausal women on HRT. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 513-21.
100. Rallidis L. Paschos G. Liakos G. et al. Dietary [alpha]-linolenic acid decreases C-reactive protein, serum amyloid A and interleukin-6 in dyslipidaemic patients. *Atherosclerosis* 2003; 167: 237-42.
101. Calder P. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1505-19.
102. Esmailzadeh A. Azadbakht L. Home use of vegetable oils, markers of systemic inflammation, and endothelial dysfunction among women. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 913-21.
103. Covas M. Nyyssönen K. Poulsen H. et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 145: 333-41.
104. Salas-Salvadó J. Garcia-Arellano A. Estruch R. et al. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *European J Clin Nutr* 2007; 62: 651-9.
105. Ros E. Nuts and novel biomarkers of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1649-56.
106. Nasca M. Zhou J. Welty F. Effect of soy nuts on adhesion molecules and markers of inflammation in hypertensive and normotensive postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2008; 102: 84-6.
107. López-Miranda J. Pérez-Jiménez F. Ros E. et al. Olive oil and health: Summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaén and Córdoba (Spain) 2008. *Nutr Metab Cardiovasc* 2010; 4:284-94.
108. May J. How does ascorbic acid prevent endothelial dysfunction?. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1421-29.
109. Li Y. Schellhorn H. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J Nutr* 2007; 137: 2171-84.
110. Huang A. Vita J. Venema R. et al. Ascorbic acid enhances endothelial nitric-oxide synthase activity by increasing intracellular tetrahydrobiopterin. *J Biol Chem* 2000; 275: 17399-406.
111. Riccioni G. Bucciarelli T. Mancini B. et al. Antioxidant vitamin supplementation in cardiovascular diseases. *Ann Clin Laboratory Sci* 2007; 37: 89-95.
112. Engler M. Engler M. Malloy M. et al. Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia: Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) Trial. *Circulation* 2003; 108: 1059-63.
113. Muller-Delp J. Ascorbic acid and tetrahydrobiopterin: looking beyond nitric oxide bioavailability. *Cardiovas Res* 2009; 84: 218-26.
114. Dhar-Mascareño M. Cárcamo J. Golde D. Hypoxia-reoxygenation-induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells are inhibited by vitamin C. *Free Radical Biol Med* 2005; 38: 1311-22.
115. Böhm F. Settergren M. Pernow J. Vitamin C blocks vascular dysfunction and release of interleukin-6 induced by endothelin-1 in humans in vivo. *Atherosclerosis* 2007; 190: 408-15.

116. Wannamethee S. Lowe G. Rumley A. et al. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 567-74.
117. Plantinga Y. Ghiadoni L. Magagna A. et al. Supplementation with vitamins C and E improves arterial stiffness and endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertension* 2007; 20: 392-7.
118. Barringer T. Hatcher L. Sasser H. Potential Benefits on Impairment of Endothelial Function after a High-fat Meal of 4 weeks of Flavonoid Supplementation. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2008 [Epub ahead of print].
119. Sies H. Stahl W. Sevanian A. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *J Nutr* 2005; 135: 969- 72.
120. Schewe T. Steffen Y. Sies H. How do dietary flavanols improve vascular function? A position paper. *Arch Biochem Biophys* 2008; 476: 102-6.
121. Holt E. Steffen L. Moran A. et al. Fruit and vegetable consumption and its relation to markers of inflammation and oxidative stress in adolescents. *J Am Dietetic Assoc* 2009; 109: 414-21.
122. Vita J. Polyphenols and cardiovascular disease: effects on endothelial and platelet function. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 292-7.
123. Murphy K. Chronopoulos A. Singh I. et al. Dietary flavanols and procyanidin oligomers from cocoa (*Theobroma cacao*) inhibit platelet function. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1466-73.
124. Pignatelli P. Di Santo S. Buchetti B. et al. Polyphenols enhance platelet nitric oxide by inhibiting protein kinase C-dependent NADPH oxidase activation: effect on platelet recruitment. *FASEB J* 2006; 20: 1082-9.
125. Marrugat J. Covas M. Fito M. et al. Effects of differing phenolic content in dietary olive oils on lipids and LDL oxidation. *European J Nutr* 2004; 43: 140-7.
126. Widlansky M. Hamburg N. Anter E. et al. Acute EGCG supplementation reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *J Am College Nutr* 2007; 26: 95-102.
127. Actis-Goretti L. Ottaviani J. Fraga C. Inhibition of angiotensin converting enzyme activity by flavanol-rich foods. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 229-34.
128. Loke W. Hodgson J. Proudfoot J. et al. Pure dietary flavonoids quercetin and (-)-epicatechin augment nitric oxide products and reduce endothelin-1 acutely in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1018-25.
129. Sarr M. Chataigneau M. Martins S. et al. Red wine polyphenols prevent angiotensin II-induced hypertension and endothelial dysfunction in rats: role of NADPH oxidase. *Cardiovascular Res* 2006; 71: 794-802.
130. Perez-Vizcaino F. Duarte J. Andriantsitohaina R. Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols. *Free Radical Res* 2006; 40: 1054-65.
131. Castilla P. Davalos A. Teruel J. et al. Comparative effects of dietary supplementation with red grape juice and vitamin E on production of superoxide by circulating neutrophil NADPH oxidase in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1053-61.
132. Hodgson J. Puddey I. Mori T. et al. Effects of regular ingestion of black tea on haemostasis and cell adhesion molecules in humans. *European J Clin Nutr* 2001; 55: 881-6.
133. Vita J. Tea consumption and cardiovascular disease: effects on endothelial function. *J Nutr* 2003; 133: 3293-97.
134. Steptoe A. Gibson E. Vuononvirta R. et al. The effects of chronic tea intake on platelet activation and inflammation: a double-blind placebo controlled trial. *Atherosclerosis* 2007; 193: 277-82.
135. Loke W. Proudfoot J. Hodgson J. et al. Specific dietary polyphenols attenuate atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice by alleviating inflammation and endothelial dysfunction. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biol* 2010; 30: 749-57.
136. Auger C. Kim J. Chabert P. et al. The EGCG-induced redox-sensitive activation of endothelial nitric oxide synthase and relaxation are critically dependent on hydroxyl moieties. *Biochem Biophys Res Communications* 2010; 393:162-7.
137. Schini-Kerth V. Auger C. Kim J. et al. Nutritional improvement of the endothelial control of vascular tone by polyphenols: role of NO and EDHF. *Pflügers Archiv European J Physiol* 2010; 459: 853-62.
138. Anter E. Chen K. Shapira O. et al. p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Activates eNOS in Endothelial Cells by an Estrogen Receptor {alpha}-Dependent Pathway in Response to Black Tea Polyphenols. *Circulation Res* 2005; 96: 1072-8.
139. Kane M. Anselm E. Rattmann Y. et al. Role of gender and estrogen receptors in the rat aorta endothelium-dependent relaxation to red wine polyphenols. *Vascular Pharmacol* 2009; 51: 140-6.
140. Lissin L. Oka R. Lakshmi S. et al. Isoflavones improve vascular reactivity in post-menopausal

- women with hypercholesterolemia. *Vasc Med* 2004; 9: 26-30.
141. Colacurci N. Chiantera A. Fornaro F. et al. Effects of soy isoflavones on endothelial function in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2005; 12: 299-307.
142. Vera R. Sanchez M. Galisteo M. et al. Chronic administration of genistein improves endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: involvement of eNOS, caveolin and calmodulin expression and NADPH oxidase activity. *Clin Sci (Lond)* 2007; 112: 183-91.
143. Si H. Liu D. Genistein, a soy phytoestrogen, upregulates the expression of human endothelial nitric oxide synthase and lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Nutr* 2008; 138: 297-304.
144. Lin A. Leung G. Leung S. et al. Genistein enhances relaxation of the spontaneously hypertensive rat aorta by transactivation of epidermal growth factor receptor following binding to membrane estrogen receptors-alpha and activation of a G protein-coupled, endothelial nitric oxide synthase-dependent pathway. *Pharmacol Res* 2011; 63: 181-9.