



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**IDENTIFICACIÓN DE BIOMOLÉCULAS PRESENTES EN EL
PISTACHO; FUNCIÓN Y BENEFICIOS DE SU CONSUMO.**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO DE ALIMENTOS

PRESENTA:

SERGIO ZOE MORENO RUBIO

DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Pedraza Chaverri



Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: PEDRAZA CHAVERRI JOSE

VOCAL: GONZALEZ HERNANDEZ ILIANA ELVIRA

SECRETARIO: RAMIREZ CAHERO HIRAM FERNANDO

1er. SUPLENTE: MUÑOZ CLARES ROSARIO ADELAIDA

2do. SUPLENTE: PEREZ JIMENEZ ADRIANA BERENICE

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 315, Edificio F, 2° Piso, Departamento de Biología, Facultad de Química, Exterior S/N, Coyoacán, Cd. Universitaria, C.P. 04510, Ciudad de México.

ASESOR DEL TEMA: Dr. José Pedraza Chaverri

SUSTENTE: Moreno Rubio Sergio Zoe

Abreviaturas

- **8-Oxo-dG:** 8-Hidroxi-2'-desoxiguanosina.
- **ACAT:** Acil-colesterol-acil-transferasa.
- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico.
- **a_w :** Actividad de agua.
- **CCL-2:** Ligando 2 de quimiocina.
- **DMA:** Dimetilamina.
- **DMG:** Mujeres con diabetes gestacional.
- **EAG:** Equivalentes de ácido gálico.
- **EHEC:** *Escherichia coli* enterohemorrágica.
- **FAO:** Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura.
- **GIGT:** Intolerancia a la glucosa gestacional.
- **GIP:** Polipéptido inhibidor gástrico.
- **GLP-1:** Péptido similar al glucagón tipo 1.
- **HDL:** Lipoproteínas de alta densidad.
- **HO[•], RO[•], ROO[•], •NO:** Radicales hidroxilo, alcóxido, peróxido y óxido nítrico.
- **HOMA-IR:** Índice de resistencia a la insulina.
- **IL-1 β :** Interleucina 1- β .
- **IU:** Unidad internacional; 1 IU = 300 μ g retinol.
- **LDL:** Lipoproteínas de baja densidad.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **RAE:** Equivalentes de actividad de retinol.
- **ROOH:** Hidroperóxido lipídico; **¹O₂:** oxígeno singulete.
- **ROS:** Especies reactivas de oxígeno.
- **TAG:** Triglicéridos.
- **TERT:** Telomerasa transcriptasa inversa.
- **TMAO:** N-óxido de trimetilamina.
- **TNF- α :** Factor de necrosis tumoral α .
- **USDA:** Departamento de Agricultura de los Estados Unidos de América.
- **VLDL:** Lipoproteínas de muy baja densidad.

Contenido

Resumen.....	7
Objetivo General.....	10
1. Producción del pistacho.....	11
1.1 Producción y consumo de pistacho en el mundo.....	11
2. Composición química de los pistachos	16
2.1 Grasas.....	17
2.2 Proteínas.....	18
2.3 Carbohidratos	19
3. Compuestos bioactivos presentes en el pistacho	21
3.1 Vitaminas y nutrimentos inorgánicos	21
3.2 Antioxidantes	22
3.21 Vitamina E: tocoferoles y tocotrienoles	23
3.3 Fitoesteroles	26
3.4 Fitoestrógenos.....	27
3.5 Melatonina	27
3.6 Resveratrol	28
4. Moléculas y compuestos bioactivos presentes en la cáscara del pistacho	31
4.1 Otros usos potenciales de los subproductos del pistacho	33
5. Incorporación del pistacho a la dieta, su efecto contra la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la prediabetes y la diabetes	34
6. Efectos antiinflamatorios	41
7. Efectos antioxidantes	44
8. Consumo de pistacho vs. la oxidación del ADN; desgaste de la telomerasa	47
9. Pistacho, microbiología y toxicología	48
9.1. Modulación de la microbiota intestinal y el pistacho como prebiótico	57
10. Perspectivas futuras del pistacho como coadyuvante en el tratamiento de enfermedades.....	64
11. Conclusiones	66
12. Referencias	67

Figuras

Figura 1. Fruto del árbol de pistacho (pistachero) (Grajales-Hall, 2021).	12
Figura 2. Isoformas o vitámeros del tocoferol y del tocotrienol.....	24
Figura 3. Estructura de la melatonina.....	28
Figura 4. Isómeros <i>cis</i> - y <i>trans</i> - del resveratrol.....	28
Figura 5. Estructura de 3-glucósido de cianidina, catequina y epicatequina.	43
Figura 6. Estructura química de diversas micotoxinas.	51

Tablas

<i>Tabla 1. Principales países productores de pistacho en 2019 (FAO, 2021).</i>	12
<i>Tabla 2. Principales países productores de pistacho en 2020 (FAO, 2021).</i>	13
<i>Tabla 3. Principales países productores de pistacho en 2021 (FAO, 2021).</i>	14
<i>Tabla 4. Macronutrientes y compuestos bioactivos en el pistacho.</i>	20
<i>Tabla 5. Micronutrientes y compuestos bioactivos en el pistacho.</i>	22
<i>Tabla 6. Nutrientes y compuestos bioactivos en el pistacho.</i>	25
<i>Tabla 7. Compuestos bioactivos en el pistacho.</i>	30

Resumen

Durante las últimas décadas se ha realizado un sin número de estudios a diversos alimentos de fácil acceso a la población mundial, entre los que se ha encontrado una serie de distintos efectos favorables sobre el estado de salud de los individuos cuando se consumen de manera periódica, y a los que en la actualidad se les ha acuñado el término de “alimento funcional” para señalarlos como aquellos que, además de presentar propiedades nutricionales, también contienen compuestos bioactivos que producen efectos benéficos y/o reducen el riesgo de enfermedades, incluyendo diversas enfermedades crónicas.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1900 millones de adultos en el mundo sufren de sobrepeso u obesidad debido a un mal estado de nutrición que puede estar asociado a la falta de incorporación de alimentos funcionales en la dieta diaria. La malnutrición es definida como: “la carencia, los excesos y los desequilibrios de la ingesta calórica y de nutrimentos de una persona”. Estos problemas de salud desencadenados por una dieta inadecuada son responsables directos, entre otros factores, de que las personas padezcan algún tipo de diabetes y sufran de problemas cardiovasculares como el infarto de miocardio y los accidentes cerebrovasculares, que a menudo también se asocian con la hipertensión arterial y con la inflamación corporal (OMS, 2021).

La alimentación es la vía de obtención de los diversos nutrimentos que participan en los procesos biológicos indispensables para la supervivencia. Actualmente, la mala alimentación y, en consecuencia, la mala nutrición, son los principales factores de riesgo de diversas enfermedades. En particular, el sobrepeso y la obesidad generan un desequilibrio entre las calorías consumidas y las gastadas, mientras que, a nivel mundial, las personas consumen cada vez más alimentos y bebidas con elevado contenido energético (con alto contenido en azúcares y grasas) y tienen una actividad física más reducida; un estilo de vida con estas características propicia el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, asociadas a la hipertensión arterial y a la inflamación corporal, así como a algunos cánceres y, por supuesto, a la diabetes en su tipo 2 (OMS, 2021).

El diseño constante de alimentos funcionales, es decir, de aquellos alimentos con efectos beneficiosos para la salud humana, genera numerosas consultas en las farmacias por parte de la población que quiere saber si, efectivamente, los beneficios son reales (Martín-Aragón & Marcos, 2008). El efecto protector de los alimentos funcionales se debe a la presencia de ciertos compuestos que no son nutrientes esenciales, pero que son capaces de modular o modificar el funcionamiento de las células, órganos o tejidos del consumidor, es decir, que presentan alguna actividad biológica. Estos compuestos bioactivos son especialmente abundantes en alimentos de origen vegetal, por lo que también se les conoce con el nombre de fitoquímicos o fitocompuestos (Vazquez-Flores, Núñez-Gastélum, Reyes-Vázquez & De la Rosa, 2018).

En las últimas décadas, el estudio de los compuestos bioactivos de los alimentos funcionales ha tenido un gran auge. Dentro de los componentes bioactivos más investigados presentes en los alimentos funcionales, destacan los carotenoides, la fibra dietaria, los ácidos grasos ω , los esteroides vegetales, los fitoestrógenos, los compuestos fenólicos, los prebióticos y los probióticos, los cuales ofrecen propiedades benéficas para la salud humana; sin embargo, de todos ellos, los que más resaltan son los compuestos fenólicos o polifenoles, que han acaparado gran atención del sector científico. Aunque sus aplicaciones en la industria alimentaria o de la salud aún son muy escasas, día con día surgen estudios que impulsan la tendencia de su uso para el beneficio de la población (Vazquez-Flores *et al.*, 2018).

En general, en la literatura destacan los estudios realizados a frutos secos como las almendras, las nueces de macadamia, las nueces de Brasil, las avellanas, los cacahuates, las semillas de girasol y, en menor grado, el pistacho (*Pistacia vera*), lo que puede deberse a que la producción mundial de este fruto es menor en comparación con los ya mencionados o, bien, puede deberse a la falta de adaptabilidad del árbol de pistacho en las diversas regiones y condiciones climáticas de los distintos países.

De acuerdo con la información disponible, y con una antigüedad comprobada de unos 10,000 años, el pistacho es uno de los frutos secos comestibles más antiguos de la Tierra, cuyo centro de origen corresponde al sudeste asiático, Asia menor, Pakistán e India (Cobarrubias-Z., 2001). Su consumo no ha cambiado mucho desde entonces; típicamente se integra en la gastronomía de muchos países en forma de *snacks* (60-70%), ya sea crudos, que se comercializan con o sin cáscara, o mínimamente procesados, pelados, tostados y/o salados (Vazquez-Flores *et al.*, 2018).

El pistacho se ha posicionado como un alimento funcional y saludable con múltiples beneficios y propiedades, ya que es una fuente de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, fitoesteroles (stigmasterol y campesterol), luteína, tocoferoles, polifenoles (resveratrol y catequinas), fibra dietética, vitaminas y minerales, además de estar libre de colesterol y sodio. Asimismo, en estudios epidemiológicos se ha demostrado que su consumo presenta beneficios para la salud, relacionando su consumo con una menor incidencia del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. De esta manera, las evidencias ponen en manifiesto que la ingesta es una forma factible de prevenir estas enfermedades (Luna-Guevara & Guerrero-Beltrán, 2010; O'Neil, Keast, Fulgoni & Nicklas, 2010; Chang, Alasalvar, Bolling & Shahidi, 2016).

Objetivo General

Realizar una revisión actualizada sobre el efecto que tiene el consumo periódico de pistacho y la utilización de subproductos como la cáscara sobre el estado de salud de las personas.

Objetivos particulares

- Revisar en diferentes bases de datos científicos la información disponible sobre el consumo del pistacho y su asociación con la salud.
- Investigar la información publicada sobre la composición nutrimental y los compuestos con actividad biológica presentes en el pistacho y describir su efecto biológico en el organismo.
- Investigar la información publicada sobre la composición nutrimental y los compuestos con actividad biológica presentes en subproductos obtenidos de la cáscara de pistacho, describir su efecto biológico en el organismo y los potenciales usos en la industria.
- Discutir los efectos favorables del consumo de pistacho en la protección contra el desarrollo de diversas enfermedades.
- Discutir, de acuerdo con la información recabada, las posibles tendencias del consumo del pistacho y de sus subproductos como coadyuvantes en la prevención y tratamiento de enfermedades.

1. Producción del pistacho

1.1 Producción y consumo de pistacho en el mundo

El árbol de pistacho o pistachero (*Pistacia vera*) pertenece a la familia de las Anacardiáceas, tiene un aspecto de arbusto o arbolillo de 5 a 8 m de altura, sus hojas son alternas y de color pálido por debajo. Es originario de Asia Central, y característico de países como Irán, Turquía, Siria, Líbano o Afganistán, en donde todavía se pueden observar pistacheros surgidos de forma natural. Necesita un suelo fértil, clima cálido, seco y con inviernos moderadamente fríos, condiciones que resultan idóneas para su cultivo. Hay que mencionar que una hectárea (ha) de plantación con árboles adultos en pleno rendimiento (más de 7 años) requiere alrededor de 12,000 m³ de agua, y es uno de los pocos cultivos de valor comercial con suficiente nivel de resistencia para su desarrollo en áreas de baja calidad de agua de riego; además, para alcanzar cuotas productivas satisfactorias, necesita bajas temperaturas durante el período de floración y fructificación (Cobarrubias-Z., 2001; Martínez-Ruiz, García & Corral-Díaz, 2019; Velasco & Aznar-Sánchez, 2016; Vazquez-Flores *et al.*, 2018).

El fruto del pistacho (**Figura 1**) es una drupa pequeña y de forma ovalada con cáscara rojiza que mide de 0.2 a 2.5 cm de longitud; y una vez que madura expone una cáscara rígida, amarilla y lisa; su peso aproximado es de 1.40 g, contiene una sola semilla monosperma compuesta por dos cotiledones de color verde-amarillento, la cual está cubierta por una piel de tonalidades claras y cafés. Se diferencia de los demás frutos secos por la semiapertura que presenta su caparazón, morfología hace del pistacho un fruto seco que no necesita ser descascarado para tostarse (Reyes-M. & Lavín-A., 2004; Martínez *et al.*, 2019; Velasco & Aznar-Sánchez, 2016; Vazquez-Flores *et al.*, 2018). Después de cosecharse, el pistacho debe secarse y almacenarse en condiciones estandarizadas para reducir el riesgo de contaminación por micotoxinas, como es el caso de las aflatoxinas, principalmente aquellas producidas por *Aspergillus flavus* y *A. parasiticus* (Ghadarijani & Javanshas, 2006).



Figura 1. Fruto del árbol de pistacho (pistachero) (Grajales-Hall, 2021).

Tabla 1. Principales países productores de pistacho en 2019 (FAO, 2021).

#	País	Toneladas producidas de pistacho	% Producción mundial
1	Irán	337,815	38.11
2	Estados Unidos de América	336,112	37.97
3	Turquía	85,000	9.60
4	China	79,818	9.01
5	Siria	31,813	3.59
6	Resto de los países productores	15,386	1.69

De acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO, por sus siglas en inglés), la superficie de cultivo comercial de pistacho en 2019 fue de 1,049,007 ha a nivel mundial, dando como resultado una cosecha de 885,119 ton. Tradicionalmente, el principal productor había sido Irán, seguido por países como Estados Unidos de América, China, Turquía y Siria, como se indica en la **Tabla 1**. Tan sólo Irán y Estados Unidos representan el 73.86% de la producción mundial. Sin embargo, para 2020 la realidad cambió drásticamente, ya que, de acuerdo con la FAO (2021), el área total de la cosecha de pistacho disminuyó en un 26.26%, equivalente a un total de 218,181 ha menos de siembra, aunque, cabe mencionar que esto no afectó la producción mundial, que aumentó un 27.13%, lo que da como resultado una producción total mundial de 1,125,305 ton de pistacho. Aunado a lo anterior, se vio un gran cambio en el orden de los principales países productores de este fruto, como se presenta en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Principales países productores de pistacho en 2020 (FAO, 2021).

#	País	Toneladas de pistacho producidas	% Producción mundial
1	Estados Unidos de América	474,004	42.12
2	Turquía	296,376	26.33
3	Irán	190,000	16.88
4	China	80,227	7.12
5	Siria	69,403	6.16
6	Resto de los países productores	15,386	1.35

Para 2021, Estados Unidos de América seguiría siendo el principal productor de pistacho del mundo, con el 57.21% de la participación, equivalente a 523,900 ton producidas, quedando muy por encima del que en algún momento fue el principal productor del mundo, que logró una producción de 135,000 ton, y apenas una participación del 14.74% de la producción mundial. Estos datos se presentan en la **Tabla 3** (FAO, 2021).

Aunque Estados Unidos, Irán y Turquía siguen siendo los tres principales productores de pistacho del mundo, los dos últimos países han disminuido su producción y, por consiguiente, su porcentaje de participación mundial, mientras que Estados Unidos sigue aumentando su producción, pues, por ejemplo, en tan sólo dos años pasó de 337,815 ton (2019) a 523,900 ton (2021), lo que significó un aumento del 55.08% (FAO, 2021).

Tabla 3. Principales países productores de pistacho en 2021 (FAO, 2021).

#	País	Toneladas de pistacho producidas	% Producción mundial
1	Estados Unidos de América	523,900	57.21
2	Irán	135,000	14.74
3	Turquía	119,355	13.03
4	China	78,817	8.60
5	Siria	43,104	4.70
6	Resto de los países productores	15,541	1.69

De acuerdo con Luna-Guevara y Guerrero-Beltrán (2010), en 2008 México produjo únicamente 20.5 ton de pistacho, con un valor de \$1,093,000. Posteriormente, en 2016 la producción se concentró en Chihuahua, y en ese lapso se cosechó en México un total de 54 ton en 131 ha de sembradío, cuyo costo de venta fue de \$127,748/ton, situación que lo convirtió en un cultivo con elevado potencial económico (Vazquez-Flores *et al.*, 2018). Un año después, en 2017, se sembraron 127 ha a lo largo del país, con una producción 37 ton, mientras que para 2018 el país sembró 109 ha, y la producción total fue de 61 ton. Posteriormente, en 2019 el sembradío fue de 107 ha, y la producción final de 39 ton.

Según la FAO (2021), en México se cosecharon 104 ton de pistacho en un total de 263 ha en 2020, un indicio de que la difusión de sus múltiples beneficios de consumo comenzó a adquirir más fuerza, además de la elevada demanda comercial a nivel nacional. Así, mientras que en el mundo se observó una disminución considerable en la superficie de cosecha del fruto (de 26.26%), México tuvo un crecimiento respecto a este parámetro, pues pasó de 107 ha en 2019 a 263 ha en 2020: un aumento del 145.79% de superficie sembrada, y un incremento del 166.66% en la producción, con un total de 104 ton cosechadas. Finalmente, en 2021, México sólo produjo poco más de 99 ton en un total de 234 ha.

El árbol de pistacho es, como se comentó, resistente a las sequías, a las altas temperaturas y no tolera humedades elevadas. Estas características convierten a Sonora y Chihuahua en lugares propicios para el cultivo del pistachero, sin embargo, la producción actual del fruto no es suficiente para abastecer la demanda nacional, que se calcula en ~700 ton mensuales, pero, debido a los factores ya aludidos, prácticamente todo el pistacho que se consume en México es importado, principalmente de Estados Unidos e Irán (Martínez *et al.*, 2019).

En México, al igual que en la mayoría de los países donde se consume pistacho, se considera un fruto apreciado por su valor nutrimental y suele utilizarse en la elaboración de helados, repostería y confitería debido a su agradable sabor. Entre otros usos, su aceite se emplea en la elaboración de cosméticos y, asimismo, el tronco del pistacho se transforma en maderas resistentes que se utilizan como combustible en algunos pueblos (Díaz-Robles, 2004).

2. Composición química de los pistachos

La importancia de los frutos secos radica en su valor nutrimental, lo que resalta su valor comercial (Martínez *et al.*, 2019). El pistacho es un alimento con un elevado contenido calórico en el que predominan las grasas insaturadas (Reyes-M. & Lavín-A., 2004), ya que contiene ~577 kcal/100 g (Merixell, Ruperto & Sánchez-Muniz, 2004; USDA, 2019). El Departamento de Agricultura de los Estados Unidos de América (USDA, por sus siglas en inglés), a través de su portal web, indica que los pistachos que han sufrido un proceso de secado contienen 3.5% de agua, 27.5% de carbohidratos, 20.6% de proteínas y 48.4% de grasas. Diversos autores describen valores similares, donde las grasas representan el 45-60%, las proteínas el 18-23% y los carbohidratos ~28%. Las grasas monoinsaturadas y las poliinsaturadas constituyen ~90% de los lípidos, y el resto son grasas saturadas (Merixell *et al.*, 2004; Dreher, 2012; Chang *et al.*, 2016; Martínez *et al.*, 2019; USDA, 2019). Por otro lado, cuando se habla del aporte energético de los frutos secos, es necesario diferenciar a los productos sin procesar de aquellos tostados en aceite, aunque cabe señalar que el consumo de pistacho crudo no es una práctica habitual. En el caso del pistacho procesado a temperaturas altas, este preserva el contenido de ácidos grasos, no obstante, hay deterioro de vitaminas, particularmente de las más termosensibles, como el ácido fólico y la vitamina C, produciéndose pérdidas de hasta un 20%, aunado a ello, también se incrementa su contenido graso en ~30-40 kcal/100 g de pistacho y se modifica su perfil lipídico al incorporar parte del aceite utilizado (Merixell *et al.*, 2004; González-Corbella, 2008).

A pesar de su elevado contenido lipídico, el pistacho muestra una composición muy equilibrada en nutrimentos. Lo anterior radica no sólo en su alto porcentaje de ácidos grasos insaturados, sino en su contenido de proteínas, fibra, vitamina E, ácido fólico, nutrimentos inorgánicos y compuestos funcionales (Luna-Guevara & Guerrero-Beltrán, 2010). Desde 2003, diversos países han motivado a los productores de frutos secos a destacar sus propiedades benéficas, declarando, por ejemplo, que el consumo de 42 g/día de pistachos como parte de una dieta baja en grasas saturadas y colesterol, puede reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares (Irigaray, Callejas, Estradé, Rebellato & Vieitez-Osorio, 2021).

2.1 Grasas

Los frutos secos como el pistacho son alimentos grasos tradicionalmente asociados a la dieta mediterránea. Su consumo habitual en dosis moderadas, junto con otros alimentos, los vincula a una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares, ya que reduce el nivel de colesterol total, como el presente en lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés), entre 3-19%. Asimismo, el pistacho tiene un efecto favorable o neutro sobre el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés) (González-Corbella, 2008; Chang *et al.*, 2016; Bitok & Sabaté, 2018).

Diversos autores han investigado la composición, así como el perfil lipídico de los pistachos, por ejemplo, empleando el método de Soxhlet, Kornsteiner, Wagner y Elmadfa (2006) indicaron 52.8%, e Irigaray *et al.* (2021), 54.4%. Dentro de su perfil lipídico, el pistacho se compone mayoritariamente de ácidos grasos monoinsaturados como el oleico, y en menor cantidad se encuentran los ácidos grasos poliinsaturados, predominantemente linoleico; finalmente, en una cantidad muy baja, los ácidos saturados (Miraliakbari & Shahidi, 2008). Meritxell *et al.* (2004) describieron que el pistacho contenía 0.05 g de láurico, 0.10 g de mirístico, 6 g de palmítico, 0.68 g de esteárico, 34.60 g de oleico, 6.50 g de linoleico, 0.27 g de α -linolénico y trazas de otros ácidos grasos. En ese contexto, los ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados presentan un efecto vasodilatador, reducen los niveles sanguíneos de insulina, disminuyen la presión arterial y la inflamación, así como la concentración en sangre de colesterol y triglicéridos (TAG), y aumentan, por lo tanto, el ritmo metabólico de la β -oxidación (Martínez *et al.*, 2019), lo que también ayuda en la reducción de peso (Rock *et al.*, 2020). Los valores elevados de colesterol en sangre son el principal factor de riesgo para desarrollar una enfermedad cardiovascular. No obstante, independientemente del tipo de dieta, el consumo de pistacho siempre tendrá un efecto positivo sobre el perfil lipídico sanguíneo, y si la incorporación de los frutos se hace sobre una dieta saludable, pobre en grasas saturadas y rica en grasas monoinsaturados y poliinsaturadas, mejorará también el perfil de HDL y TAG (González-Corbella, 2008).

2.2 Proteínas

La cantidad de aminoácidos en los frutos secos es muy variable, pero en su composición destacan aminoácidos esenciales como el triptófano y la isoleucina; el primero es precursor de vitaminas, proteínas y neurotransmisores, y el segundo es utilizado por el organismo humano como sustrato para la producción de energía, ayuda al crecimiento, regula la glucosa sanguínea y participa en la síntesis de hemoglobina. Además de cantidades significativas de aminoácidos esenciales, el pistacho contiene arginina, un aminoácido semiesencial que actúa como vasodilatador, ya que es precursor de óxido nítrico (NO•), que produce el endotelio, y cuya función es similar a la mostrada por la nitroglicerina, compuesto que induce la relajación del músculo liso por la activación de la guanilato-ciclasa, enzima capaz de reducir la adhesión y la agregación plaquetaria en el endotelio vascular. La relación lisina/arginina del pistacho es 0.57, incluso menor que la de la soya, lo que se traduce en un efecto positivo de la proteína contra la hipercolesterolemia, lo que da como resultado un incremento en el número de receptores de LDL, mejorando la clarificación del colesterol-LDL y reduciendo sus niveles séricos (Salas-Salvadó, García-Lorda & Ros-Rahola, 2005; Martín-Aragón & Marcos, 2008; Luna-Guevara & Guerrero-Beltrán, 2010; Mahan, Escott-Stump & Raymond, 2013; Martínez *et al.*, 2019). Adicionalmente, en estudios llevados a cabo en conejos hipercolesterolémicos se demostró el efecto beneficioso de la suplementación intravenosa con L-arginina, ya que redujo significativamente el espesor de la íntima carótida, retardando la aterogénesis sin modificar los niveles de colesterol sérico (Meritxell *et al.*, 2004).

2.3 Carbohidratos

En los últimos años se han descrito nuevos efectos del consumo de fibra insoluble presente en los frutos secos, relacionando su consumo con un efecto preventivo contra la aparición de enfermedades cardiovasculares. En porcentaje, los carbohidratos del pistacho se componen de 10.30 de fibra, 9.31 de carbohidratos disponibles, de los cuales 1.67 g son almidón y 7.64 g son monosacáridos y disacáridos (Meritxell *et al.*, 2004). El hecho de que la fibra se encuentre dentro de los carbohidratos más abundantes en el pistacho ayuda a que las grasas a nivel intestinal no se absorban totalmente; asimismo, el consumo de fibra da mayor sensación de saciedad. Además, la fibra soluble produce una reducción del colesterol plasmático, mejora el control de la glucemia y es útil en la prevención y el tratamiento de la obesidad. Estos beneficios se deben a que la glucosa y los ácidos grasos son absorbidos más lentamente por la mucosa intestinal. Esta reducción en el ritmo y en el grado de absorción, permite a la microbiota bifidogénica aprovechar estos nutrientes con los efectos benéficos para la salud que ello supone (Salas-Salvadó, Bulló, Pérez-Heras & Ros, 2006).

La composición de macro y micronutrientes, así como de los compuestos bioactivos o con actividad funcional en el pistacho se resume en las **Tablas 4-7**.

Tabla 4. Macronutrientos y compuestos bioactivos en el pistacho.

Nutriente o compuesto	Unidad	%	Referencia
Energía	kcal	557-564	Merixell <i>et al.</i> (2004); Dreher (2012); Terzo <i>et al.</i> (2017); y USDA (2019)
Macronutrientos			
Agua	g	3.9-4.37	Merixell <i>et al.</i> (2004); Terzo <i>et al.</i> (2017); y USDA (2019)
Cenizas	g	2.9	USDA (2019)
Proteína	g	20.1-26.1	Merixell <i>et al.</i> (2004); Dreher (2012); Terzo <i>et al.</i> (2017); y USDA (2019)
Carbohidratos	g	27.1-29	Terzo <i>et al.</i> (2017); y USDA (2019)
Azúcares	g	7.6	Merixell <i>et al.</i> (2004); Terzo <i>et al.</i> (2017); y USDA (2019)
Almidón	g	1.7	Merixell <i>et al.</i> (2004); y USDA (2019)
Fibra	g	9.9-10.6	Merixell <i>et al.</i> (2004); Terzo <i>et al.</i> (2017); y USDA (2019)
Grasas totales	g	44.4 -54.4	González-Corbella (2008); Dreher (2012); Terzo <i>et al.</i> (2017); USDA (2019); e Irigaray <i>et al.</i> (2021)
Ácidos grasos			Merixell <i>et al.</i> (2004); Terzo <i>et al.</i> (2017); USDA (2019); e Irigaray <i>et al.</i> (2021)
Saturados	g	5.6-9	
Monoinsaturados	g	23.2-24.5	Terzo <i>et al.</i> (2017); USDA (2019); e Irigaray <i>et al.</i> (2021)
Poliinsaturados	g	13.3-14.3	Dreher (2012); Terzo <i>et al.</i> (2017); USDA (2019); e Irigaray <i>et al.</i> (2021)

3. Compuestos bioactivos presentes en el pistacho

Si bien en la naturaleza existen moléculas con acción terapéutica que carecen de un papel nutricional al mismo título que los carbohidratos, las proteínas o las grasas, debido a que no necesariamente se trata de sustancias indispensables para el organismo, su consumo supone una protección adicional contra la acción nociva de los compuestos provenientes de la dieta y del entorno ambiental que afecta la salud de la población. Al efecto de retardar y/o suprimir esos procesos dañinos, se le denomina en conjunto quimiopreención, la cual se favorece a través del consumo de los alimentos que contienen carotenoides, polifenoles, vitaminas, antioxidantes y otros fitoquímicos de efectos bioquímicos comprobados (Luna-Guevara & Guerrero-Beltrán, 2010).

3.1 Vitaminas y nutrientes inorgánicos

El contenido de micronutrientes en los pistachos es también relevante. Los principales nutrientes inorgánicos que contiene son los metales Mg, K, Ca, Se, Cu y Zn, mismos que desempeñan funciones esenciales al participar, a través de distintos mecanismos, en el desarrollo y mantenimiento del esqueleto y de los sistemas nervioso y cardiovascular. Es destacable la riqueza en Se, mineral que presenta una acción sinérgica antioxidante con la vitamina E, lo que es positivo desde el punto de vista del combate y la prevención de las enfermedades cardiovasculares. La pobreza en sodio es interesante sobre todo en dietas en las que debe restringirse. No obstante, esto no acontece si durante el procesado de los alimentos se incorporan significativas cantidades de sal. En cuanto al aporte vitamínico, los frutos secos son una de las fuentes más importantes de vitamina E en la dieta, en virtud de sus efectos antioxidantes y positivos en la prevención de las alteraciones vasculares. La ingesta de vitamina B₉ (ácido fólico) contenida en los pistachos, es muy importante para mantener niveles plasmáticos adecuados de homocisteína, cuya concentración elevada está relacionada con un aumento en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (González, 2012). El contenido de vitaminas se indica en la Tabla 6.

Tabla 5. Micronutrientes y compuestos bioactivos en el pistacho.

Nutriente	Unidad	%	Referencia
Minerales			
Calcio (Ca)	mg	105	Terzo <i>et al.</i> (2017); y USDA (2019)
Hierro (Fe)	mg	3.92	
Magnesio (Mg)	mg	121	Dreher (2012); Terzo <i>et al.</i> (2017); y USDA (2019)
Fósforo (P)	mg	490	Terzo <i>et al.</i> (2017); y USDA (2019)
Potasio (K)	mg	1005-1025	Dreher (2012); Terzo <i>et al.</i> (2017); y USDA (2019)
Selenio (Se)	µg	7-9.3	González (2012); y USDA (2019)
Manganeso (Mn)	mg	1.2	USDA (2019)
Sodio (Na)	mg	1	Terzo <i>et al.</i> (2017); y USDA (2019)
Zinc (Zn)	mg	2.2	Terzo <i>et al.</i> (2017)
Cobre (Cu)	mg	1.3	USDA (2019)
Flúor (F)	µg	3.4	

3.2 Antioxidantes

La degradación de lípidos o rancidez es una causa importante del deterioro de los alimentos. En particular, la descomposición oxidativa de los ácidos grasos, también denominada autooxidación, destaca por producir aromas y sabores indeseables. Esta reacción se puede retrasar mediante la eliminación de O₂ de los sistemas alimentarios o con el uso de antioxidantes como aditivos. Estos últimos son mayoritariamente compuestos fenólicos, los cuales son muy eficaces como mezclas sinérgicas con un agente quelante. Los antioxidantes eliminan los radicales ROO• y RO• que se producen durante la etapa de propagación de la autooxidación lipídica, es decir, interrumpen la generación de reacciones oxidativas en cadena a través de la formación de radicales estabilizados por resonancia, mismos que no pueden iniciar nuevas reacciones de autooxidación (Belitz, Grosch & Schieberle, 2009).

Los polifenoles se clasifican como antioxidantes primarios porque intervienen directamente en la interrupción de las cadenas de oxidación mediante la donación de electrones o de átomos de hidrógeno (H^\bullet) a los radicales lipídicos, retrasando así la formación o propagación de nuevos radicales (Badui-Dergal, 2006). Los antioxidantes polifenólicos o polifenoles se encuentran tanto en la semilla como en las diferentes cubiertas que tiene el pistacho, y evitan o retrasan la oxidación de los ácidos grasos (Irigaray *et al.*, 2021). Por lo anterior, su adición a los alimentos es uno de los métodos más efectivos para retrasar la rancidez, ya que mejoran la estabilidad oxidativa de los lípidos y aumentan en consecuencia la vida útil de los productos alimenticios, previenen la pérdida de la calidad sensorial y nutrimental y, en suma, les confieren una mayor capacidad antioxidante, misma que se refleja en un efecto benéfico en la salud del consumidor. Además de su capacidad antioxidante, los polifenoles poseen diversas actividades biológicas, incluyendo la inhibición de enzimas y la regulación de la expresión genética, y su bioactividad depende principalmente de sus características estructurales (Vazquez-Flores *et al.*, 2018). Asimismo, sus efectos antioxidantes previenen las enfermedades coronarias (Contini, Baccelloni, Massantini & Anelli, 2008).

3.21 Vitamina E: tocoferoles y tocotrienoles

La actividad de la vitamina E se ubica en un grupo de ocho compuestos liposolubles isomórficos o vitámeros: los tocoferoles y los tocotrienoles, para los que existen las formas α , β , γ y δ para ambos casos. Como en el caso de los polifenoles, los compuestos de la vitamina E presentan propiedades antioxidantes, y se clasifican como antioxidantes primarios porque intervienen directamente en la interrupción de las cadenas de oxidación. El α -tocoferol es la principal forma de la vitamina E y posee la mayor actividad en el desempeño de las funciones antioxidantes. En ese sentido, la suplementación de vitamina E, tiene efectos benéficos para la salud cuando existe alguna deficiencia, ya que previene el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas (Yang *et al.*, 2020). En la **Figura 2** se muestran las isoformas o vitámeros de la vitamina E.

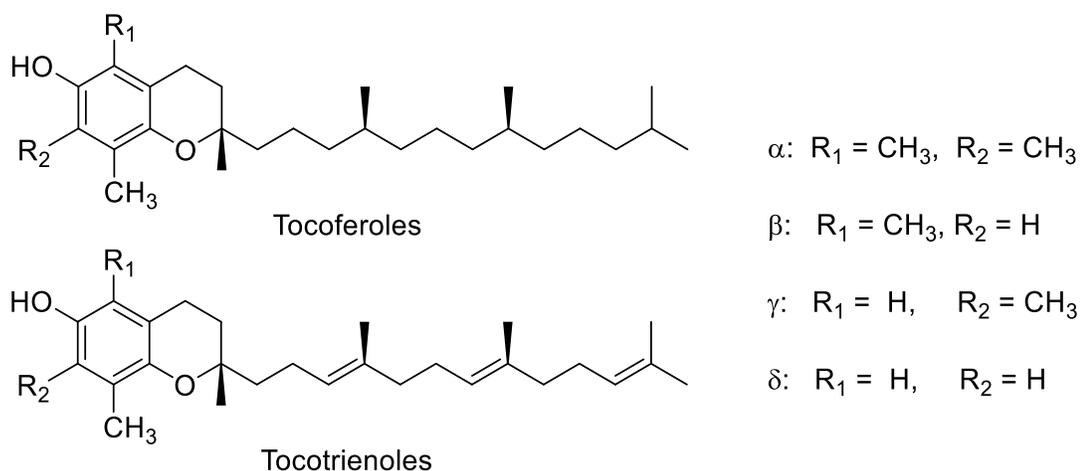


Figura 2. Isoformas o vitámeros del tocoferol y del tocotrienol.

Los tocoferoles presentan actividad antioxidante *in vitro*, evitando la oxidación de las grasas y aceites y de los alimentos que los contienen, e *in vivo*, protegiendo a las células y a los tejidos humanos de la reactividad de los radicales. El α -tocoferol presenta máxima actividad *in vivo*, mientras que los tocoferoles β , γ y δ son muy activos en los alimentos ricos en lípidos (Del Moral-Navarrete, 2016). El contenido de polifenoles totales en los pistachos es de 450 ppm, y el de los tocoferoles en el aceite de pistacho es de 260 ppm, de los cuales 90% son β -tocoferol y γ -tocoferol, 6% es α -tocoferol y 4% es δ -tocoferol (Irigaray *et al.*, 2021).

Los tocotrienoles son la forma insaturada de los tocoferoles; están constituidos por un anillo de cromanol unido a una cadena lateral de fitilo triinsaturada, y conforman cuatro isoformas (α , β , γ y δ) de acuerdo con el número de sustituyentes de metilo. Están presentes en diversas semillas, cereales y frutos, no obstante, su presencia y abundancia son considerablemente menores que la de tocoferoles. Dentro de su actividad biológica, los tocotrienoles se consideran fitoquímicos anticancerígenos por su capacidad para eliminar o inhibir la proliferación de células malignas sin modificar sustancialmente el crecimiento de las células sanas. Además, reducen la viabilidad celular, activan mecanismos de autofagia, son citotóxicos y proapoptóticos, y reducen la viabilidad de las células cancerígenas. Dichos efectos se han estudiado en distintas células tumorales (Stevens-Barrón *et al.*, 2017).

La mayoría de los estudios sobre la acción anticancerígena se enfoca en la actividad antiproliferativa, citotóxica y proapoptótica. El pistacho contiene 1.97 mg de tocotrienoles/ 100 g de producto, donde el γ -tocotrienol está presente en 91.37% (1.8 mg/100 g), el δ -tocotrienol en 5.07% (0.1 mg/100 g) y el α -tocotrienol en 3.56% (0.07 mg/100 g) (Stevens-Barrón *et al.*, 2017).

Tabla 6. Nutrimientos y compuestos bioactivos en el pistacho.

Nutrimento o compuesto	Unidad	%	Referencia
Vitaminas			
Vitamina C (ácido ascórbico total)	mg	5.6	Terzo <i>et al.</i> (2017); y USDA (2019)
B ₁ (tiamina)	mg	0.69-0.87	Meritxell <i>et al.</i> (2004); Terzo <i>et al.</i> (2017); y USDA (2019)
B ₂ (riboflavina)	mg	0.16-0.2	
B ₃ (niacina)	mg	1.3-1.5	
B ₅ (ácido pantoténico)	mg	0.52	USDA (2019)
B ₆ (piridoxina)	mg	1.7	Terzo <i>et al.</i> (2017); y USDA (2019)
B ₉ (ácido fólico)	μ g	51-58	Meritxell <i>et al.</i> (2004); y Terzo <i>et al.</i> (2017)
B ₁₂ (cianocobalamina)	μ g	0.2	Terzo <i>et al.</i> (2017)
Vitamina A (RAE)	μ g	26	Terzo <i>et al.</i> (2017); y USDA (2019)
Vitamina A (IU)	IU	516	Terzo <i>et al.</i> (2017)
α -Caroteno	μ g	10	USDA (2019)
β -Caroteno	μ g	305	
Vitamina E (α -tocoferol)	mg	2.46-5.2	Meritxell <i>et al.</i> (2004); Dreher (2012); Terzo <i>et al.</i> (2017); y USDA (2019)
Vitamina K	μ g	13	Dreher (2012)

3.3 Fitoesteroles

Entre las sustancias presentes en los pistachos que contribuyen a mejorar el perfil lipídico sanguíneo se encuentran, en proporciones variables, los fitoesteroles o esteroides vegetales, esencialmente el β -sitosterol, y en menor cantidad el avenasterol, el campesterol y el estigmasterol. Algunos, como el β -sitosterol, están presentes en una concentración relativamente alta. Sabaté, Oda y Ros (2010), y González-Corbella (2008) encontraron 199 y 214 mg/100 g de estos compuestos en los pistachos, y sólo 64 mg/100 g en las nueces.

Los fitoesteroides desempeñan un papel importante en la fisiología corporal, ya que contribuyen a reducir la absorción del colesterol, debido a la similitud química entre estos esteroides y dicho alcohol. Los fitoesteroides compiten con el colesterol a nivel intestinal por su interacción con la acil-colesterol-acil-transferasa (ACAT), la enzima responsable de regular el ritmo y la cantidad de colesterol a absorber, desplazándolo y reduciendo su nivel. Por otro lado, tienen efecto antioxidante y protector celular, e inhiben asimismo la división celular tumoral (Ikeda & Sugano, 1998; Sabaté *et al.*, 2010). Además, los fitoesteroides favorecen la eliminación del colesterol a través de las heces, contribuyendo a incrementar los receptores de las LDL del parénquima hepático, acelerando su catabolismo y mejorando el control en el metabolismo plasmático (efecto hipocolesterolemizante). Debido a ello, son reconocidos por su papel en la prevención de enfermedades cardiovasculares y de ciertos padecimientos crónicos (Ikeda & Sugano, 1998; Meritxell *et al.*, 2004).

González-Corbella (2008) informó que el consumo diario de alimentos enriquecidos con 1.6-3.0 g de fitoesteroides reduce alrededor de un 30% la absorción del colesterol, y en un 5-15% las concentraciones séricas del mismo y de las LDL. Aunque lo anterior parezca insignificante, no lo es, ya que un descenso de un 10% en la concentración de LDL puede reducir el riesgo de enfermedad coronaria en un 12-20% en 5 años, y en más de un 20% a largo plazo. De igual forma, esta eficacia de los fitoesteroides es mayor cuando se encuentran en las grasas o aceites, como es el caso de los frutos secos, y se ha demostrado que los fitoesteroides pueden disminuir el grado de acumulación de lípidos en la pared arterial, aunque no consiguen revertir el proceso con la placa ya formada.

3.4 Fitoestrógenos

Los fitoestrógenos se dividen en tres grupos desde el punto de vista químico, las isoflavonas, los cumestanos y los lignanos, que presentan una actividad agonista estrogénica, ya que interactúan directamente con los receptores estrogénicos por presentar una estructura química muy similar a estos, lo que les permite reducir los niveles elevados de estrógenos, que son causa del aumento de peso; asimismo, reducen el colesterol total, los valores de las LDL y los TAG. En los pistachos se encuentra en una concentración de 383 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ (Sabaté *et al.*, 2010; Gupta, Prakash y Gupta, 2016).

3.5 Melatonina

La melatonina o N-acetil-5-metoxitriptamina (**Figura 3**) es una indolamina, es decir, una molécula que contiene un heterociclo de indol y un grupo amino. Pertenece a la familia de los metoxindoles, los cuales se sintetizan a partir del aminoácido triptófano. Recientemente, la melatonina ha sido detectada en un gran número de especies vegetales, en diversas partes de las plantas, como son las hojas, las raíces, las semillas, los bulbos y las flores. Gracias a estos hallazgos surgió un nuevo término para esta hormona, el de “fitomelatonina”, para diferenciarla de la procedente de origen animal (Cerezo *et al.*, 2016).

En el ser humano, la melatonina se secreta esencialmente por la glándula pineal, un órgano neuroendocrino impar y esférico ubicado en el centro del cerebro. Esta molécula actúa como una “hormona maestra” estimulando a otras hormonas, induce el sueño, reduce la formación de coágulos, potencia la formación de anticuerpos, facilita la absorción de vitaminas, minerales y otros nutrientes, regenera la actividad sexual y actúa directamente sobre las células como un potente antioxidante, protegiéndolas de la degradación por radicales. La propiedad más notable de la melatonina es la de transmitir al organismo la información sobre la duración relativa del día y la noche al integrar las señales neurales procedentes de la retina. Estas señales son dependientes de la duración e intensidad de la iluminación ambiental y, en respuesta a ellas, se sintetizan y liberan al torrente circulatorio señales hormonales que proporcionan una información temporal básica para la sincronización de numerosos ritmos circadianos (De la Torre-Moreno, 2016).

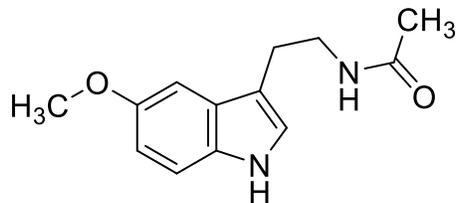


Figura 3. Estructura de la melatonina.

La melatonina exógena no se encuentra únicamente en fármacos, sino también en una gran variedad de alimentos, tal es el caso de los pistachos. Oladi, Mohamadi, Shamsपुरy Mostafavi (2014) demostraron la presencia de 227-233 $\mu\text{g/g}$ de melatonina en cuatro variedades diferentes de *Pistacia vera*. Dichos niveles pueden deberse a que, al ser una planta desértica, el pistacho requiere de altas concentraciones de melatonina para sobrevivir sin agua por largos periodos.

3.6 Resveratrol

Los estilbenos forman una importante subclase de polifenoles y, dentro de ésta, el 3,5,4'-trihidroxiestilbeno o resveratrol es uno de los compuestos más destacados por los múltiples estudios sobre los beneficios para la salud que conlleva su consumo; éste es un polifenol que actúa funcionalmente como una fitoalexina y se identifica en la naturaleza como los isómeros *cis* y *trans* (**Figura 4**). El resveratrol se compone de dos anillos fenólicos unidos por un doble enlace. A su vez, se han detectado distintas formas conjugadas de este compuesto en plantas y en frutos, y se diferencian por el tipo, número y posición de los sustituyentes (Perrone *et al.*, 2017; Barber, Kabisch, Randeve, Pfeiffer & Weickert, 2022).

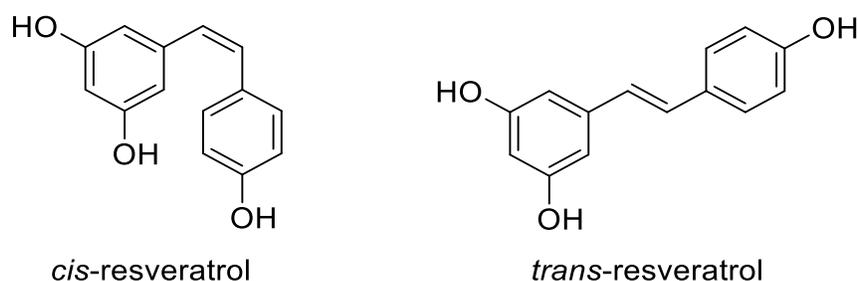


Figura 4. Isómeros *cis*- y *trans*- del resveratrol.

Entre los dos isómeros, el *trans*-resveratrol existe en forma glicosilada, y es más estable y abundante. La isomerización se favorece por efecto de los rayos UV o a la luz visible, así como por los cambios de pH. Así, una rápida conversión del isómero *trans* al *cis* tiene lugar por exposición a la luz visible, a temperaturas altas o a un pH bajo (Perrone *et al.*, 2017; Barber *et al.*, 2022).

El resveratrol se sintetiza principalmente en las plantas como mecanismo de defensa en respuesta a estímulos estresantes, generalmente lesiones físicas, exposición a O₃ o debido a infecciones por bacterias u hongos, y se encuentra en más de 70 especies de plantas distintas, ya sea en las raíces, los tallos, las flores, las hojas, las semillas y los frutos. Dentro de los frutos se pueden mencionar los arándanos, las uvas, las moras, las frambuesas, los cacahuates y los pistachos (Vallianou, Evangelopoulos & Kazazis, 2013; Perrone *et al.*, 2017; Barber *et al.*, 2022). Tokuşoglu, Unal & Yemiş (2005) confirmaron la presencia de resveratrol en estos últimos mediante cromatografía acoplada a detección de masas. Tras el análisis de distintas variedades de pistacho cultivado en Turquía, concluyeron una concentración de 0.09-1.67 µg/g de pistacho.

Después de su descubrimiento, la historia del resveratrol y de sus beneficios potenciales para la salud inició con estudios epidemiológicos que revelaron los efectos cardioprotectores del vino, debido a su presencia en este producto. De hecho, diversas investigaciones respaldan la amplia gama de bondades para la salud que conlleva su consumo, por ejemplo, se ha postulado como potente antioxidante, se ha asociado con efectos antiinflamatorios y neuroprotectores, además de que mejora el funcionamiento vascular y celular, y como retardante del envejecimiento (Griñán-Ferré *et al.*, 2021; Barber *et al.*, 2022). Otros estudios indican que ciertos análogos y derivados del resveratrol tienen propiedades farmacológicas como son las actividades apoptóticas y los efectos quimiopreventivos (Perrone *et al.*, 2017). Aunque se produce de forma natural, ha habido numerosos intentos de sintetizar químicamente el resveratrol, sin embargo, existen posibles implicaciones ambientales y de costos que limitan la implementación de tales procesos a una escala más amplia (Barber *et al.*, 2022).

Tabla 7. Compuestos bioactivos en el pistacho.

Nutrimento o compuesto	Unidad	%	Referencia
Otros compuestos			
Antocianinas	mg	30.7	Terzo <i>et al.</i> (2017)
Flavonoides	mg	27.9	
Proantocianidinas	mg	286.1	
Luteína + zeaxantina	µg	1160-2930	Dreher (2012); Terzo <i>et al.</i> (2017); y USDA (2019)
Fitoestrógenos	µg	383	Gupta <i>et al.</i> (2016)
Fitoesteroles	mg	214-289	González-Corbella (2008); Dreher (2012); Terzo <i>et al.</i> (2017); y USDA (2019)
Estigmasterol	mg	5	USDA (2019)
Campesterol	mg	10	
β-Sitosterol	mg	198-210	
γ-Tocoferol	mg	20.4-23.6	Dreher (2012); y USDA (2019)
δ-Tocoferol	mg	0.8	USDA (2019)
α-Tocotrienol	mg	0.07	Stevens-Barrón <i>et al.</i> (2017)
γ-Tocotrienol	mg	1.6-1.8	Stevens-Barrón <i>et al.</i> (2017); y USDA (2019)
δ-Tocotrienol	mg	0.1	Stevens-Barrón <i>et al.</i> (2017)
Melatonina	mg	22.7-23.3	Oladi <i>et al.</i> (2014)
Resveratrol	µg	9-167	Tokuşoglu <i>et al.</i> (2005)

4. Moléculas y compuestos bioactivos presentes en la cáscara del pistacho

En los países en desarrollo, la cantidad de desechos y subproductos generados durante el procesamiento de los alimentos de origen vegetal son del 39% de la producción total. La disposición de éstos suele ser un problema para los productores y procesadores, por lo que en la última década se ha buscado el desarrollo de procesos sustentables que permitan la revalorización y el aprovechamiento integral de los residuos o subproductos de la industria agroalimentaria. Los subproductos que se obtienen principalmente a partir el pistacho son la cáscara rígida de color amarillo y la piel que lo cubre, misma que representa un 3% del peso completo del fruto (Vazquez-Flores *et al.*, 2018).

Los subproductos del pistacho también han atraído el interés científico, ya que los tejidos externos como la delgada piel que lo recubre, así como la cáscara rígida que presenta la semilla, son ambos ricos en compuestos bioactivos con propiedades multifuncionales: antioxidantes, anticancerígenas, antimutagénicas y antiproliferativas. Una característica interesante es que fitoquímicos antioxidantes como los polifenoles, se concentran de forma importante en esas partes del fruto, las cuales se desechan durante las distintas fases del procesamiento comercial, y se cree que desde allí, de las partes exteriores, estas moléculas son capaces de migrar hacia el interior del fruto, promoviendo así un efecto antioxidante a sus grasas mono y poliinsaturadas, lo que confiere a estos subproductos un potencial aprovechamiento como materias primas y una fuente de nutraceuticos comerciales (Abe-Matsumoto, Lajolo & Genovese, 2010; Chang *et al.*, 2016).

Los extractos de la piel de la cáscara de pistacho tienen potencial aplicación en la formulación de productos terapéuticos protectores debido a su actividad antiinflamatoria en un modelo de eritema (Martorana *et al.*, 2013). De acuerdo con Barreca *et al.* (2016), los extractos de piel externa del pistacho también evitan la degradación *in vitro* de proteínas como la albúmina sérica humana ante la presencia de agentes oxidantes. Ambos resultados son producto de la actividad antioxidante que ejercen los compuestos polifenólicos y que constituyen una manera eficiente de mantener la integridad de las estructuras celulares, ayudando también a frenar los procesos oxidativos celulares.

Por otro lado, Grace *et al.* (2016) analizaron la composición de los extractos polares, y los apolares de la cáscara de pistacho, y encontraron que los flavonoides y los galotaninos, que son los taninos más simples, y que se clasifican dentro de los taninos hidrolizables (formados por unidades galoíl o digaloíl esterificadas a glucosa u otro alcohol polivalente), eran los principales componentes de la fracción polar, mientras que la parte apolar estuvo representada por los ácidos anacárdicos, además de componentes típicos de los aceites vegetales: ácidos grasos, fitoesteroles, tocoferoles y carotenoides. Dentro de los flavonoides destacan la concentración de 3-O-glucósido de quercetina, quercetina, miricetina y luteolina.

Los extractos metanólicos ricos en compuestos polifenólicos de la piel externa del pistacho muestran efectos citoprotectores al evitar la oxidación de la membrana lipídica de eritrocitos (2 μ moles equivalentes de ácido gálico) (EAG). Los extractos tienen a su vez una potencial aplicación en la formulación de productos cosméticos usados como protectores de la piel por su actividad antimelanogénica (Sarkhail, Salimi, Sarkheil & Kandelous, 2017). Adicionalmente, se ha descrito el uso de pastas agotadas de aceite de pistacho, es decir, de aquellas pastas remanentes del fruto que contienen una gran cantidad de aceite y de antioxidantes, como una fuente para la obtención de extractos ricos en polifenoles totales y una notable actividad antioxidante (Ojeda-Amador, Fregapane & Salvador, 2018).

Considerando la composición de la piel de pistacho, la estructura química de sus poli- y oligosacáridos resistentes a la degradación enzimática, y a la similitud con frutos secos como las almendras, se prevé que también se encuentre una gran actividad prebiótica en dicha cubierta. En ese sentido, en años recientes se identificaron heteropolisacáridos conformados por ácidos urónicos, xilosa, glucosa, arabinosa y fructosa; asimismo, se describieron los polisacáridos de la cáscara del pistacho con excelentes propiedades de retención de agua, lo que propicia la formación de emulsificantes estables y el crecimiento de microbiota intestinal. Este efecto permitirá disminuir el riesgo de padecer diabetes mellitus y enfermedades relacionadas con la obesidad, debido al incremento en el volumen fecal y a la velocidad del tránsito intestinal, reduciendo la absorción de grasas, azúcares y sal (Akbari-Alavijeh, Soleimani-Zad, Sheikh-Zeinoddin & Hashmi, 2018).

4.1 Otros usos potenciales de los subproductos del pistacho

Algunos autores señalan que, de manera similar a la piel de las almendras, el contenido de compuestos bioactivos en la piel que rodea al pistacho es muy elevado, por lo que el tegumento sería el subproducto de mayor relevancia biológica (Rajaei, Barzegar, Mobarez, Sahari & Esfahani, 2010); sin embargo, una de las desventajas que conlleva su aplicación es que la mayor parte de la comercialización del pistacho se realiza en forma de producto con cáscara. La nuez del pistacho (porción comestible) es una de las más estudiadas y caracterizadas, no así sus subproductos, lo cual limita aún más su campo de aplicación (Chang *et al.*, 2016). En años recientes Rajaei *et al.* (2010), y Erşan, Üstündağ, Carle y Schweiggert (2016) sugirieron que la cáscara del pistacho podría utilizarse como un promotor aditivo en la industria alimentaria, ya que, en estudios realizados con sus subproductos, y utilizando agua como el mejor disolvente en comparación con metanol, acetona o etanol, obtuvieron extractos ricos en polifenoles que inhibieron a *B. cereus*. y *S. aureus*, patógenos causantes de enfermedades alimentarias.

Otra de las investigaciones realizadas con los subproductos del pistacho fue llevada a cabo por Wartelle y Marshall (2001), quienes lograron obtener carbón activado granular a partir de las cáscaras duras del fruto, el cual exhibió una buena adsorción de compuestos orgánicos y de iones Cu^{2+} . Martínez *et al.* (2019) también trabajaron con las cáscaras duras del pistacho, analizaron la harina procedente del ruezno, la cual presentó un contenido de proteína de 8.78-10.22%, cenizas de 10.79-11.89%, grasas de 3.67-4.89% y carbohidratos de 63.37-67.7%. Los autores señalaron que esta harina tiene un importante contenido de proteína, minerales y carbohidratos, similar a la proveniente de algunos cereales y superior a la harina de frutas y hortalizas. Aunque la harina no fue procesada, los autores señalan que el uso potencial podría ser considerado en el diseño y desarrollo de nuevos productos alimenticios.

5. Incorporación del pistacho a la dieta, su efecto contra la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la prediabetes y la diabetes

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que afecta a ~5-10% de la población mundial, mientras que la dieta y el control de peso son los principios básicos en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los frutos secos contienen Mg^{2+} y grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, lo que, de acuerdo con diversos estudios, supone una mejora en el metabolismo de carbohidratos y la homeostasis de la insulina (Parham *et al.*, 2014). Debido a la mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular en el obeso, sobre todo en aquellos con distribución de la grasa corporal a nivel visceral o abdominal, y a que, en la actualidad, el sobrepeso y la obesidad constituyen un problema relevante de salud pública en las sociedades desarrolladas, es primordial revisar la influencia del pistacho en el control del peso corporal y en la diabetes. Como se sabe, en la obesidad tiene lugar la instauración de una resistencia a la insulina incrementada que conduce a una modificación importante en el perfil lipoproteínico, con incremento de las LDL y una disminución de las HDL (Meritxell *et al.*, 2004). En diversos estudios sobre los efectos de las nueces en pacientes diabéticos, se demostró que el riesgo relativo de desarrollar diabetes se redujo un 27% en mujeres que consumían nueces cinco o más veces por semana en comparación con quienes rara vez o nunca las consumían. Por otro lado, se evidenció que una ingesta de 30-90 g/día de almendras mejora el estado glucémico. Sin embargo, el número de estudios relacionados con el efecto específico de nueces o pistachos es reducido (Parham *et al.*, 2014).

La composición grasa de los pistachos, su contenido en antioxidantes, fibra y otras sustancias bioactivas les confiere un gran valor nutricional. De hecho, hay abundante evidencia científica de la actividad cardioprotectora que ejerce su consumo habitual, y cada vez son más las pruebas de sus efectos sobre el control del peso y la aparición de diabetes (González-Corbella, 2008). Uno de ellos, comparable con el de la nuez, es que logra reducir el índice glucémico postprandial, contribuyendo a atenuar el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, beneficiando también a las personas que padecen diabetes mellitus y obesidad (O'Neil *et al.*, 2010; Lamuel-Raventos & Onge, 2017).

Diversos estudios epidemiológicos indican que el consumo habitual de frutos secos provee protección frente a numerosos padecimientos, incluyendo las enfermedades cardiovasculares y la diabetes tipo 2, y que su ingesta reduce el riesgo de muerte por cáncer (O'Neil *et al.*, 2010; Lamuel-Raventos & Onge, 2017). La piel del pistacho inhibe la actividad de la α -amilasa, una de las enzimas responsables de la digestión intestinal de los carbohidratos, contribuyendo así a su baja asimilación y al control del aumento de la glucemia y del consumo de energía. *In vitro* se observó una actividad inhibitoria de 3.7 mg equivalentes de acarbosa (inhibidor comercial de la α -amilasa) /g de extracto, lo que se atribuyó a polifenoles como el ácido protocateico, la epicatequina y la quercetina, que pueden inactivar enzimas (Vazquez-Flores *et al.*, 2018). Por otro lado, Edwards, Kwaw, Matud y Kurtz (1999) contrastaron los efectos benéficos del pistacho vs la dieta americana (compuesta por 47% de carbohidratos, 37% de grasas, y 17% de proteínas), sustituyendo 20% de la ingesta calórica lipídica/día por pistachos tostados sin sal en pacientes con hipercolesterolemia moderada. Después de tres semanas, los pacientes que consumieron pistachos como principal fuente lipídica, mostraron un descenso significativo del colesterol total y una disminución de 11% de las LDL, así como un aumento del 4% del colesterol HDL. En otro estudio, realizado por 32 semanas en Irán por Parham *et al.* (2014), lugar originario del fruto, se proporcionaron 50 g de pistacho en dos porciones de 25 g/día a 48 personas con diabetes, aportándoles ~40% de grasas, 4.6% de carbohidratos y 13% de proteínas de la ingesta diaria recomendada (2000 kcal: 60% de carbohidratos, 25% de grasas, y 15% de proteínas). Al final, los valores de glucemia y la concentración de hemoglobina glicosilada disminuyeron en los participantes. Después de una suspensión de la dieta con pistacho, aumentó la glucosa en sangre, confirmándose que el efecto hipoglucemiante del pistacho estuvo presente sólo mientras fue consumido. Aunado a ello, hubo una disminución significativa en el índice de masa corporal en todos los pacientes que integraron pistacho a su dieta durante el estudio.

Con base en las propiedades antidiabéticas y de anti-obesidad del pistacho, su consumo debe considerarse como un complemento de la dieta en personas con diabetes tipo 2.

Hernández-Alonso *et al.* (2015) investigaron si el consumo cotidiano de pistacho modificaba las subclases de lipoproteínas hacia un perfil más saludable en sujetos prediabéticos, y si de esta forma disminuía el riesgo cardiovascular asociado. Un total de 54 participantes consumieron una dieta suplementada con pistachos (50% de carbohidratos, 33% de grasas y 17% proteínas, incluidos 57 g/día de pistacho) y una dieta control (55% de carbohidratos, 30% de grasas y 15% de proteínas) durante 4 meses, separadas por una suspensión o lavado de 2 semanas. Los análisis de las subclases de LDL (pequeña, mediana y grande) revelaron que la concentración de LDL pequeña fue significativamente menor en la dieta de pistacho que en la dieta control. A diferencia de las partículas de LDL grandes, las LDL pequeñas y densas constituyen mayor riesgo aterogénico debido a su considerable interacción con la pared arterial, ocasionando, por ejemplo, un mayor tiempo de residencia en la circulación, fácil penetración en el espacio subendotelial y elevada susceptibilidad a la oxidación. De igual forma, los resultados mostraron que las partículas de LDL junto con las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés), disminuyeron significativamente con la dieta de pistacho en comparación con la dieta control. Cabe mencionar que el colesterol de las LDL y VLDL está muy asociado con un alto riesgo de cardiopatía coronaria, no obstante, el perfil lipídico y lipoproteínico suele presentar otras anomalías en la fase prediabética que pueden contribuir a un posterior riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. A su vez, tanto las partículas VLDL grandes como las LDL pequeñas se relacionan con una mayor incidencia de enfermedad coronaria, sobre todo las LDL, que aumentan en personas con resistencia a la insulina. Adicionalmente, la concentración de partículas pequeñas de HDL aumentó 2.23% tras la dieta de pistacho en comparación con una reducción de 0.08% tras la dieta control. En consecuencia, el tamaño global de las partículas de HDL disminuyó significativamente después de los periodos de consumo de pistacho. Estas partículas HDL pequeñas se han asociado a una función ateroprotectora. Aparte de la modificación de las subclases de lipoproteínas, los resultados revelaron que los niveles plasmáticos de luteína-zeaxantina y γ -tocoferol fueron superiores en la dieta de pistacho en contraste con la dieta control.

La dislipidemia aterogénica es un rasgo común de la diabetes tipo 2, y se caracteriza por niveles elevados de TAG séricos, concentraciones bajas de colesterol HDL y un aumento relativo del número de partículas LDL pequeñas y densas. Al respecto, Hernández-Alonso *et al.* (2015) concluyeron que el consumo de pistacho aporta un cambio en el perfil de lipoproteínas, ya que su ingesta de forma crónica muestra un desplazamiento en el tamaño de las lipoproteínas y en el perfil de partículas hacia un patrón menos aterogénico. Así, los pistachos pueden desempeñar un papel beneficioso en las enfermedades cardiovasculares.

Continuando con su línea de investigación, Hernández-Alonso *et al.* (2017) realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar los efectos de una dieta rica en pistachos sobre diferentes metabolitos presentes en la orina, principalmente aquellos relacionados con las bacterias de la microbiota intestinal. Los resultados revelaron que la concentración de hipurato, sulfato de *p*-cresol, dimetilamina (DMA), *cis*-aconitato, intermediario del ciclo del ácido tricarbóxico, y de N-óxido de trimetilamina (TMAO, por sus siglas en inglés) disminuyó siguiendo la dieta de pistacho, mientras que los niveles de creatina aumentaron significativamente con esta misma dieta. En particular, el hipurato es un metabolito de la microbiota que proviene de compuestos aromáticos, y es uno de los polifenoles más estudiados. Las proteínas de la dieta y los polifenoles conducen en última instancia a su degradación en ácidos benzoicos por parte de microbiota intestinal específica, los cuales se oxidan a continuación a hipurato mediante la función mitocondrial hepática. Las altas concentraciones de hipurato se asocian con varias enfermedades metabólicas como la obesidad, la hipertensión, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. Por su parte, el sulfato de *p*-cresol es un polifenol abundante derivado de las proteínas, y bacterias intestinales patógenas como *Clostridium difficile* pueden sintetizarlo a partir de tirosina. En humanos, el *p*-cresol se sulfona casi completamente por la sulfotransferasa citoplasmática. Este metabolito podría participar en la disfunción endotelial y en procesos tóxicos, en la producción de radicales leucocitarios y en el bloqueo de la conversión de dopamina en noradrenalina, alterando así el metabolismo sistémico.

Como también describen Hernández-Alonso *et al.* (2017), el aumento en la concentración de los intermediarios del ácido tricarbóxico en la orina podría reflejar la β -oxidación de los ácidos grasos durante el inicio y el desarrollo de la diabetes tipo 2, y su disminución mostraría una mejora en el estrés sistémico, debido probablemente a la reducción de la hiperglucemia, o a una mejora del transporte tubular renal, así como a una eficiente función mitocondrial. Por otro lado, las concentraciones plasmáticas elevadas de trimetilamina y TMAO se han relacionado con el riesgo de enfermedades cardiovasculares, y los niveles altos de DMA se vinculan con la resistencia a insulina inducida por una dieta rica en grasas, con el hígado graso y la diabetes tipo 2. La conversión de colina en metilaminas reduce la biodisponibilidad de la primera e inhibe la síntesis de fosfatidilcolina, con la consiguiente acumulación de TAG en el hígado. Los autores concluyen que el consumo permanente de pistachos genera una huella metabólica urinaria distintiva en comparación con una dieta carente de frutos secos, y las concentraciones significativamente más bajas de hipurato, sulfato de *p*-cresol, DMA, *cis*-aconitato y TMAO indicaron una mejora en los trastornos metabólicos asociados con la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 mediante la modulación diferencial de compuestos derivados de la microbiota intestinal. En otra línea de investigación, Kendall *et al.* (2014) evaluaron el efecto de los pistachos en los niveles postprandiales de glucosa e insulina. El estudio se realizó en personas con síndrome metabólico que consumieron cinco comidas que diferían en el tipo y la cantidad de grasa. Las tres primeras comprendían 1) pan blanco, 2) pan blanco con mantequilla y queso, y 3) pan blanco y pistachos, y presentaban la misma cantidad de carbohidratos disponibles (almidón + azúcares simples), mientras que las dos últimas contuvieron 12 g de estos, la primera proveniente de pan blanco y la segunda de pistachos (el contenido energético variaba en la elaboración de cada comida). El estudio indicó que la adición de pistachos a una comida rica en carbohidratos disminuyó el nivel postprandial de glucosa en comparación con otras fuentes de grasa y proteína. Los resultados mostraron que la adición de pistachos al pan blanco (con 50 g de carbohidratos disponibles en total) produjo una respuesta glucémica significativamente más baja con respecto al pan blanco solo.

Kendall *et al.* (2014) observaron asimismo que cuando se consumían los pistachos solos, apenas se inducía un aumento en los niveles postprandiales de glucosa. Por el contrario, la pequeña comida de pan blanco que emplearon en su estudio provocó solamente una fuerte respuesta de la glucosa, a pesar de que estas dos comidas coincidían en el contenido total de carbohidratos disponibles (12 g). El mayor contenido de proteínas y grasas de los pistachos puede explicar la menor respuesta glucémica en contraste con el consumo de pan blanco solo, pues, de igual forma, los niveles de insulina observados en una segunda etapa de las pruebas fueron más bajos después de la ingesta de pan blanco con pistacho en comparación con un pan blanco que contenía mantequilla y queso. Los autores concluyeron que el consumo de pistachos reducía la glucemia posprandial y aumentaba los niveles de péptidos similares al glucagón (hormona que eleva la glucemia), principalmente el polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), lo que podría ser beneficioso para las personas con diabetes y síndrome metabólico.

Los péptidos (GIP y GLP-1) son hormonas producidas en el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos. Uno de sus efectos más importantes es la secreción de insulina por el páncreas y la disminución de los niveles de glucosa en la sangre después del consumo de alimentos. A su vez, han sido objeto de numerosas investigaciones para diseñar nuevos fármacos útiles en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Ambos se secretan en respuesta al consumo de aquellos productos alimenticios ricos en grasas y carbohidratos, y son responsables del "efecto incretinas", una respuesta secretora de insulina de dos a tres veces mayor luego de la administración oral de glucosa, en comparación con la administración intravenosa del carbohidrato. En sujetos con diabetes mellitus tipo 2, este efecto está disminuido o ausente. El péptido GLP-1 registra también otras acciones, por ejemplo, inhibe la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento del estómago y contribuye a disminuir el consumo de alimentos (Reyes-Sanamé, Pérez-Álvarez, Figueredo, Céspedes-Cuenca & Ardevol-Proenza, 2015).

Un estudio reciente sobre el enfoque de las respuestas glucémicas postprandiales y sobre las hormonas intestinales después del consumo de pistacho en mujeres con diabetes gestacional (DMG), o con intolerancia a la glucosa gestacional (GIGT), fue realizado por Feng, Liu, Li, Carughi y Ge (2019). El objetivo fue evaluar los efectos agudos de dos comidas isocalóricas de prueba, 42 g de pistachos y 100 g de pan integral. Los resultados demostraron que, tanto en DMG como en GIGT, la ingesta de pistacho condujo a niveles significativamente más altos de GLP-1 a los 90 y 120 min. En contraste, se observaron niveles más bajos en GIP a los 30 y 60 min en DMG, y a los 120 min en GIGT, todo ello después de la ingesta de pistacho vs la ingesta de pan integral. Adicionalmente, el pistacho tuvo un efecto mínimo en la elevación tanto de la concentración de glucosa como de la insulina.

Nuevamente, de acuerdo con Kendall *et al.* (2014), los niveles séricos de glucosa e insulina en GIGT y en DMG no variaron en las 2 h posteriores a la ingesta de pistacho, mientras que la dieta isoenergética a base de pan integral condujo a un aumento en los niveles sanguíneos de glucosa e insulina. Por ello, el pistacho es un refrigerio más adecuado que el pan integral, con un mejor control glucémico asociado a niveles más bajos de insulina y una respuesta mejorada de GLP-1. Sin embargo, se requiere más investigación de la sostenibilidad a largo plazo de los efectos de la estimulación de los péptidos GLP-1 y GIP que producen los pistachos en DMG y en GIGT. Los autores concluyen que los frutos tienen un impacto glucémico aún más bajo, con una respuesta de insulina atenuada, y un mejor resultado de GLP-1 tanto para DMG como para GIGT. Considerando el equilibrio en sus nutrientes, el pistacho puede significar una buena opción como bocadillos saludables durante el embarazo, pues, además de su contenido bajo en carbohidratos, posee una alta concentración de carotenoides, lo que puede contribuir a las respuestas postprandiales favorables de glucosa e insulina observadas. Los autores atribuyen esos efectos a los taninos. Al respecto, Grace *et al.* (2016) indican que la cáscara de pistacho contiene galotaninos, y Kerimi, Nyambe-Silavwe, Gauer, Tomás-Barberán y Williamson (2017) afirman que los taninos pueden afectar la absorción gastrointestinal de azúcar, teniendo impacto en los niveles postprandiales de la glucosa sanguínea.

6. Efectos antiinflamatorios

La inflamación es una reacción o proceso defensivo natural del sistema inmunológico del organismo como respuesta al daño causado a sus células y tejidos vascularizados por agentes lesivos como microorganismos, traumatismos, necrosis, agentes químicos o físicos, o reacciones inmunitarias, entre otros. Esencialmente, es una respuesta protectora que surge con el fin de aislar, contener la lesión, destruir al agente agresor y posteriormente preparar al tejido dañado para su reparación, proceso que consta de cambios vasculares y celulares mediados por factores químicos que se manifiestan clínicamente (Villalba-Herrera, 2014).

Los pistachos tienden a presentar un efecto beneficioso sobre el estado inflamatorio. Al respecto, Hernández-Alonso, Salas-Salvadó, Baldrich-Mora, Juanola-Falgarona y Bulló (2014) evaluaron el efecto antiinflamatorio asociado a su consumo. Después de 4 meses del consumo de una dieta que incluía la ingesta de 57 g pistachos/día, se observó que el fibrinógeno y el factor plaquetario 4, un potente mediador químico de la inflamación involucrado en múltiples procesos patológicos relacionados con la agregación plaquetaria, las reacciones inmunoinflamatorias y los trastornos vasculares, disminuyeron significativamente en comparación con una dieta control.

El fibrinógeno es una glicoproteína sintetizada principalmente en el hígado, y cuya función en la coagulación es transformarse por acción de la trombina en fibrina insoluble. Es una proteína de fase aguda conocida como factor I que, como expresión de una respuesta inflamatoria, puede incrementar de 2 a 20 veces su valor normal. Durante esta respuesta se observan cifras anormales de fibrinógeno de 3 a 5 días, hasta que la inflamación remite y gradualmente retorna a su nivel basal. El fibrinógeno tiene una actividad clave en el proceso de inflamación, aterosclerosis y trombogénesis (Canseco-Ávila, Jerjes-Sánchez, Ortiz-López, Rojas-Martínez & Guzmán-Ramírez, 2006). Dentro de los mediadores que afectan a los procesos inflamatorios e inmunes liberados por las plaquetas, están las quimiocinas y las citocinas presentes en los gránulos- α , como es el factor plaquetario 4 (Diez-Gómez, Macías-Betancourt & Pedroso-Ibáñez, 2001).

Durante su estudio, Hernández-Alonso *et al.* (2014) midieron la expresión de linfocitos por la interleucina 6 y la resistina, y estos se redujeron significativamente, lo que indica un claro impacto en marcadores inflamatorios clásicos del metabolismo de la glucosa y la insulina, mediado por el consumo de pistacho. Los linfocitos juegan un papel importante en las respuestas inflamatorias y necesitan estar estrictamente regulados para el mantenimiento de la salud. Se conoce muy bien que la inflamación crónica es un factor de riesgo para la aterosclerosis y que la elevación de los marcadores de inflamación está asociados a eventos coronarios. La interleucina 6 es una citocina que promueve la diferenciación y la maduración de los linfocitos T y B en el sistema inmune, estimula la producción de inmunoglobulinas por las células B, e inhibe la secreción de citocinas proinflamatorias. Por otro lado, la resistina en humanos puede estar implicada en situaciones inflamatorias debido a que las células mononucleares la secretan en cantidades relevantes, y en pacientes ateroscleróticos está positivamente relacionada con otros marcadores de la inflamación. Asimismo, se ha descrito que induce la expresión de una cascada de señalizaciones que implican la secreción de citocinas proinflamatorias (Gómez, Conde, Gómez-Reino, Lago & Gualillo, 2009).

El estudio de las propiedades antiinflamatorias del pistacho no sólo ha sido en forma de consumo. Grace *et al.* (2016) estudiaron el efecto antiinflamatorio *in vitro* que se obtiene de la extracción de polifenoles encontrados únicamente en la piel de pistacho; la metodología consiste en extraer la parte apolar con diclorometano, mientras que la fracción polar se extrae con metanol acidificado al 80%. En ambos casos se evaporó el disolvente y el resto acuoso se liofilizó; se fraccionaron y, posteriormente, se disolvieron en etanol para realizar las pruebas correspondientes en líneas celulares de ratón. Este extracto es rico en polifenoles, y una concentración de 50 µg/mL inhibe de manera significativa la liberación de óxido nítrico (\bullet NO) y de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) en macrófagos, así como la expresión de genes relacionados con la producción de citocinas, las cuales inician la señalización de procesos inflamatorios. Estos resultados evidencian que las células del sistema inmunitario tratadas con extracto de piel de pistacho disminuyen su respuesta proinflamatoria.

Martorana *et al.* (2013) estudiaron los extractos de la piel de pistacho, misma que se colocó en una solución acuosa de metanol (2/1) por 5 min, posteriormente se centrifugó y se extrajo el sobrenadante, el cual posee también propiedades fotoprotectoras sobre eritemas. La aplicación de una formulación tópica que contenía un 2% del extracto metanólico de piel de pistacho a individuos voluntarios ocasionó una reducción del eritema de más del 60% comparado con el control que no contenía extracto. El responsable de estos efectos fue el 3-glucósido de cianidina, por ser el compuesto mayoritario en el extracto y, en menor grado, la catequina y epicatequina, que son asimismo componentes abundantes de la piel del pistacho. En la **Figura 5** se indican las estructuras de los compuestos mencionados. Durante el estudio, los individuos tratados con el extracto desarrollaron menor inflamación, concluyéndose que los compuestos presentes en la piel del pistacho logran igualmente interferir con una gran variedad de estructuras subcelulares, entre ellas las enzimas responsables de la cascada de inflamación, como la ciclooxigenasa y las lipooxigenasas. En conjunto, los resultados ayudan a reforzar el potencial efecto antiinflamatorio de los pistachos y su papel en la inflamación crónica causada por ciertas enfermedades.

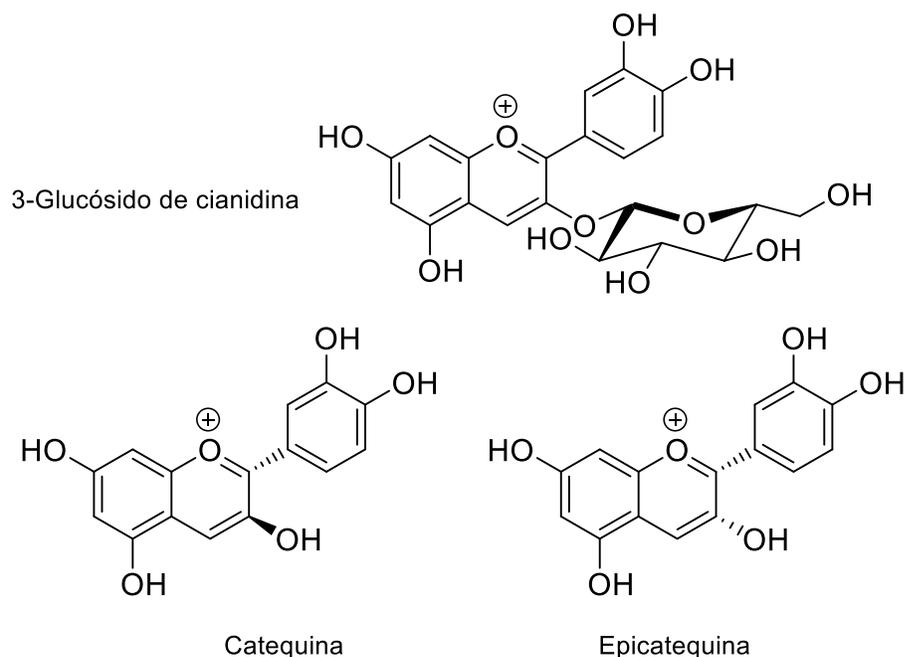


Figura 5. Estructura de 3-glucósido de cianidina, catequina y epicatequina.

7. Efectos antioxidantes

El daño o estrés oxidativo está relacionado con la fisiopatología de diversas enfermedades inflamatorias crónicas. Al respecto, los alimentos de origen vegetal contienen antioxidantes que pueden reducir esos daños (González-Corbella, 2008), tal es el caso de la vitamina E.

La vitamina E, como se mencionó en la sección 3.21, agrupa un total de ocho vitámeros, cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles con actividad antioxidante; sin embargo, también registra propiedades biológicas que no están relacionadas con esta funcionalidad, entre ellas su acción sobre la proliferación celular y su función fagocítica en el sistema inmune, lo que se relaciona con su papel como mensajero en el estado oxidativo celular. La reactividad de la vitamina E con los radicales orgánicos lipídicos tipo peroxilo (ROO^\bullet) se asocia con las propiedades redox del anillo heterocíclico cromanol, ya que actúa *in vivo* como un antioxidante que protege a los lípidos tisulares del ataque de radicales (Febles-Fernández, Soto-Febles, Saldaña-Bernabeu & García-Triana, 2002). Los tocoferoles poseen una reactividad elevada de gran importancia en la protección de las membranas celulares, y cuando reaccionan con los radicales ROO^\bullet generan hidroperóxidos (ROOH) relativamente estables, así como radicales tocoferilo que interrumpen las reacciones radicalarias en cadena e inhiben eficazmente la peroxidación o autooxidación lipídica. Así, en los eritrocitos y en el plasma, el α -tocoferol es uno de los principales antioxidantes liposolubles que actúa contra el daño oxidativo, en especial frente a los ROS: los radicales ROO^\bullet , hidroxilo (HO^\bullet), alcóxido (RO^\bullet), y el oxígeno singulete ($^1\text{O}_2$), y lo mismo sucede frente a ciertos complejos metálicos oxigenados de los microsomas, hepatocitos u órganos (Febles *et al.*, 2002). Anteriormente, Yamamoto, Haga, Niki y Kamiya (1984) emplearon liposomas de fosfatidilcolina como modelo membranar, encontrando que, cuando la autooxidación inicia por ataque del radical ROO^\bullet soluble en agua, el α -tocoferol evita la rápida oxidación del liposoma hasta su consumo. La actividad eliminadora y secuestradora del $^1\text{O}_2$ también se ha estudiado para los homólogos del tocoferol, decreciendo como sigue: α -tocoferol > β -tocoferol > γ -tocoferol > δ -tocoferol, actividad que depende de la integridad del grupo cromanol.

Los tocoferoles han mostrado también actividad antioxidante significativa en estudios epidemiológicos en personas con enfermedad coronaria isquémica que han sufrido infarto al miocardio, y que presentaban niveles bajos de γ -tocoferol en sangre, pero no de α -tocoferol, lo que podría deberse, entre otros factores, a que las células prefieren la captación de γ -tocoferol, que es un mejor antioxidante, mismo que favorece la captación de α -tocoferol en el plasma, activando de este modo su capacidad antioxidante (Gao, Stone, Huang, Papas & Qui, 2002).

De acuerdo con Stevens-Barrón *et al.* (2017), los tocotrienoles destacan entre los vitámeros de la vitamina E por su potente actividad frente a los radicales y, a su vez, son moléculas funcionales del pistacho que ofrecen protección frente a distintos tipos de cáncer. Sus efectos antiproliferativos, citotóxicos y pro-apoptóticos se han descrito para células tumorales de mama, pulmón, próstata, páncreas, vejiga, colon-recto, hígado y otros, siendo estos efectos isoformo-específicos en algunos casos. Por otro lado, la cascada de señalización involucra la inhibición o activación de factores de crecimiento y activadores o inhibidores de proteínas específicas. Dichos autores concluyen que la efectividad de las diversas isoformas de los tocotrienoles es específica para cada línea celular. Sin embargo, el γ -tocotrienol y δ -tocotrienol son en general los más efectivos antioxidantes, además de que se encuentran de manera natural en mayor concentración en alimentos como el pistacho. La efectividad de los tocotrienoles como anticancerígenos es diferente para cada una de sus isoformas α , β , γ y δ , además de que su acción en algunos casos es órgano-específica, e incluso varía entre tipos de cáncer y las diferentes líneas celulares del mismo. La eficacia más observada comúnmente para los tocotrienoles, en orden decreciente, corresponde a $\gamma \sim \delta > \beta \gg \alpha$, aunque este patrón puede variar entre cada línea celular y tipo de cáncer. Como anticancerígenos, los efectos que poseen los tocotrienoles son evidentes, pues son capaces de regular la expresión de un gran número de proteínas que intervienen en el control de numerosos procesos celulares, incluyendo proteínas del ciclo celular, receptores mitogénicos, factores de transcripción, metástasis, apoptosis y metabolismo energético; aparte, se señala que se observó el incremento en la actividad de enzimas antioxidantes como la glutatión-peroxidasa.

La melatonina es otro de los metabolitos antioxidantes presentes en el pistacho, ya que sus catabolitos actúan como excelentes eliminadores de radicales, y presentan un potencial antioxidante mayor que compuestos como el ácido ascórbico, el trolox, y el glutatión. Por estas propiedades, la melatonina interviene en diferentes funciones a nivel celular y subcelular: a) estabiliza las membranas biológicas, especialmente a nivel mitocondrial, b) protege al ácido desoxirribonucleico (ADN) de la oxidación y previene la apoptosis celular, además, c) disminuye la concentración de enzimas oxidantes como las óxido-nítrico-sintasas y las lipoxigenasas y d) regula la actividad de enzimas antioxidantes como las catalasas, las peroxidasas y la superóxido-dismutasa. También actúa como agente antitumoral y anticancerígeno a través de la estimulación del sistema inmune y mediante la inhibición de factores de crecimiento tumoral; y es capaz de inhibir la actividad de la telomerasa en las propias células. Asimismo, muchos tipos de cáncer se asocian con bajos niveles sanguíneos de melatonina o han sido tratados con esta molécula indólica para detener o desacelerar el crecimiento de las células cancerosas (De la Torre-Moreno, 2016).

Sarkhail *et al.* (2017) encontraron que el extracto metanólico de la piel de pistacho, rico en polifenoles y diversos compuestos antioxidantes, tenía efectos sobre las células de melanoma. Los autores evaluaron la actividad antimelanogénica *in vitro*, monitoreando la acción de la tirosinasa de células tumorales, ya que la alteración y la sobreactividad de esta enzima produce la hiperpigmentación con melanina de las células y el desarrollo de cáncer. Los autores describieron un efecto inhibitorio dosis-dependiente de la síntesis de melanina, con una concentración inhibitoria de 0.41 mg/mL y una reducción de melanina hasta en un 57%. Asimismo, se evaluó la actividad citotóxica del extracto metanólico y la concentración más alta de éste (0.5 mg/mL), produjo un 63% de inhibición en el crecimiento de células de melanoma, por lo que el efecto antimelanogénico se explica por la alta toxicidad del extracto de pistacho contra las células tumorales, sugiriendo la presencia de compuestos con potencial terapéutico para el tratamiento de desórdenes de hiperpigmentación.

8. Consumo de pistacho vs. la oxidación del ADN; desgaste de la telomerasa

Respecto a sus propiedades antioxidantes, Canudas *et al.* (2019) demostraron que el consumo de pistachos modula la oxidación del ADN y de genes relacionados con el mantenimiento de los telómeros o extremos cromosomales, debido a que un desgaste de éstos forma parte importante del desarrollo de enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2 aumentando la probabilidad de senescencia de las células β del páncreas, reduciendo su tamaño y, por lo tanto, la secreción de insulina. El desgaste de los telómeros es un fenómeno natural ampliamente reconocido como una de las características del envejecimiento. Numerosos estudios en distintos tipos población (niños, jóvenes, adultos de entre 25 y 65 años, prediabéticos, y con diabetes tipo 2) han registrado una disminución en la longitud de los telómeros en los leucocitos, en paralelo con el aumento de la edad. Sin embargo, en la última década, un creciente número de pruebas ha indicado que los telómeros cortos son un modificador relevante del riesgo de diabetes tipo 2, los cuales pueden ser biomarcadores esenciales para identificar individuos con alto riesgo de padecer diabetes tipo 2 en entornos clínicos. En ese sentido, varias pruebas apoyan la idea de que la inflamación sistémica crónica mediada por las especies reactivas del oxígeno (ROS), agrava la disfunción de los telómeros, disminuyendo el potencial regenerativo en múltiples tejidos y acelerando el envejecimiento celular. La longitud de los telómeros está vinculada, y probablemente regulada, por la exposición a citocinas proinflamatorias y al estrés oxidativo. La enzima responsable del mantenimiento de la longitud de los telómeros es la transcriptasa inversa denominada telomerasa, misma que protege contra la pérdida de telómeros causada por el estrés oxidativo crónico y el envejecimiento celular al hacer copias adicionales de las repeticiones de nucleótidos TTAGGG en los extremos del cromosoma. Los autores emplearon dos dietas, una con pistacho, y otra “control”, y midieron la concentración de 8-hidroxidesoxiguanosina (8-Oxo-dG), un residuo generado por ataque de las ROS al ADN, el cual se encuentra en el plasma y se usa como un indicador del daño oxidativo al ADN. Al final, se observó una tendencia significativa respecto a la disminución de la concentración de 8-Oxo-dG durante el período en el que se implementó la dieta de pistacho.

A su vez, Canudas *et al.* (2019) observaron cambios estadísticamente significativos en la longitud de los telómeros, los cuales se correlacionaron con las observaciones registradas en el modelo homeostático para evaluar el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR, por sus siglas en inglés). Los autores indican que dos genes fueron diferencialmente modulados por los tratamientos según los niveles de expresión génica. Los resultados revelaron que los genes relacionados con el mantenimiento de la longitud de los telómeros fueron significativamente regulados al alza en la dieta con pistacho en comparación con la dieta control. Además, encontraron una correlación positiva entre la modificación en la longitud de los telómeros y los cambios en la expresión del gen de la telomerasa transcriptasa inversa (TERT, por sus siglas en inglés), la glucosa plasmática, la insulina y el HOMA-IR. A su vez, se observó el efecto de los cambios en la expresión de TERT sobre los parámetros del metabolismo de la glucosa. Debido a que el mantenimiento en la longitud de los telómeros depende en gran medida de la expresión de TERT, en el presente trabajo se analizó la relación entre la aptitud celular dependiente del metabolismo de glucosa y la expresión de TERT, descubriéndose que los sujetos que regulaban al alza dicha expresión reducían significativamente sus concentraciones de glucosa plasmática en ayunas y el HOMA-IR en comparación con los sujetos que regulaban a la baja tal expresión.

9. Pistacho, microbiología y toxicología

Los frutos secos son aquellos que poseen una escasa proporción de agua en su composición y que concentran una elevada cantidad de energía. Este tipo de frutos se estabiliza microbiológicamente mediante el proceso de desecación o deshidratación (secado), el cual suele disminuir las poblaciones microbianas eliminando una buena parte de las células. Como consecuencia, se logran niveles de actividad de agua (a_w) inferiores a 0.7, valores en los que no se multiplican los microorganismos, y donde la duración del fruto seco está normalmente limitada por la oxidación de los lípidos (EMPRES, 2012; Hernández-Garciarena *et al.*, 2020).

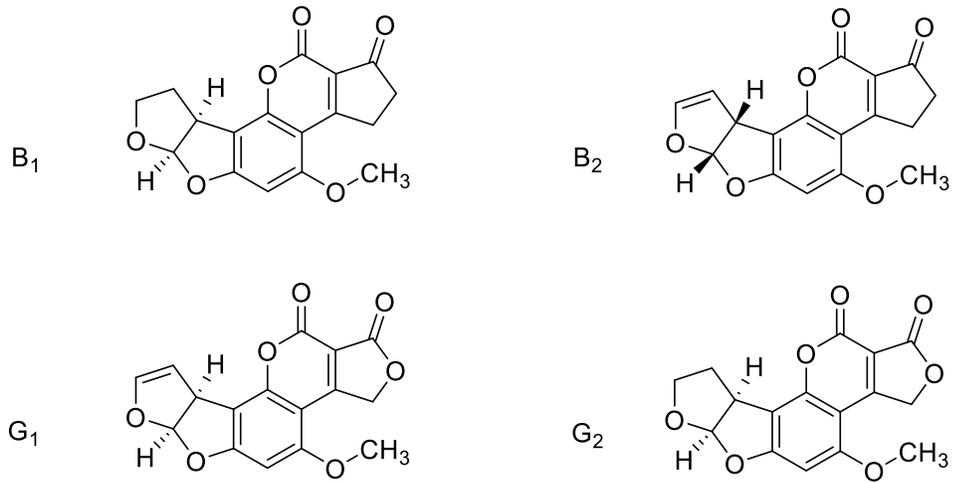
Los alimentos con bajo contenido de humedad y baja a_w , como son los frutos secos, presentan un riesgo mínimo de proliferación microbiana y de transmisión de enfermedades; no obstante, la medida de la reducción microbiológica en los alimentos secos o deshidratados depende de una amplia variedad de factores que comprenden el tipo de microorganismo, la cepa y las condiciones de cultivo, así como también la humedad y la temperatura de secado. En estos alimentos, la a_w es demasiado baja como para sustentar el crecimiento bacteriano, aunque suele presentarse el de moho en función de los factores señalados. Lo anterior da lugar a la errónea idea de que los bajos niveles de bacterias patógenas no representan un problema desde el punto de vista de la inocuidad alimentaria. Sin embargo, cada vez más se reconoce que muchos patógenos transmitidos por alimentos, entre ellos *Salmonella spp* y *E. coli* enterohemorrágica (EHEC, por sus siglas en inglés), pueden causar enfermedades aun cuando estén presentes en niveles muy bajos, es decir, que para la producción de enfermedades no se requiere de un alto crecimiento microbiano. Así, aunque los frutos secos carecen prácticamente de agua, su alto índice de grasa puede proteger a los patógenos frente a los ácidos gástricos, lo que permitiría su paso al intestino. Si bien, varios productos con bajo contenido de humedad se han asociado a enfermedades transmitidas por alimentos: las especias, el chocolate y las fórmulas lácteas en polvo, el reconocimiento de los frutos secos como posible fuente de patógenos transmitidos por alimentos y de las enfermedades humanas es relativamente reciente (EMPRES, 2012).

Respecto a la toxicología de los frutos secos, al ser especialmente sensibles a la contaminación por moho, cobra relevancia especial la presencia de micotoxinas, en particular de aflatoxinas, que son compuestos altamente tóxicos originados en el metabolismo secundario de especies como *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*. Éstas pueden producirse tanto en el cultivo del alimento en el campo, como durante su recolección, transporte y almacenamiento. Entre las condiciones favorables para su desarrollo destacan, además de la humedad, factores físicos como la a_w , la temperatura e integridad física del grano o alimento, y variables químicas como la composición de sustrato, el pH, la presencia de nutrientes inorgánicos y la disponibilidad de O₂ (Hernández-Garciarena *et al.*, 2020).

Existen diversos estudios sobre el grado de contaminación por aflatoxinas en distintos frutos secos: cacahuetes, pistachos o almendras. La mayoría de las micotoxinas son químicamente estables y persisten tras el procesamiento de los alimentos; se han identificado varios cientos de ellas, pero las que más frecuentemente suponen un problema para la salud humana y el ganado son las aflatoxinas, la ocratoxina A, la patulina, las fumonisinas, la zearalenona, el nivalenol y el desoxinivalenol. En la **Figura 6** se muestra la estructura química de las toxinas fúngicas mencionadas. Las micotoxinas aparecen en la cadena alimentaria a consecuencia de la infección de los cultivos por mohos, ya sea antes o después de la cosecha. La exposición a las micotoxinas puede producirse directamente al consumir alimentos contaminados. Mientras que los efectos tóxicos de algunas de ellas suelen manifestarse rápidamente, otros se han relacionado con padecimientos a largo plazo, tales como el cáncer y la inmunodeficiencia. De los varios cientos de micotoxinas identificadas, unas doce han llamado más la atención debido a sus efectos graves en el ser humano y a su frecuencia en los alimentos (OMS, 2018; Hernández-Garciarena *et al.*, 2020).

Las aflatoxinas se encuentran entre las moléculas más tóxicas. *A. flavus* produce aflatoxinas B₁ y B₂, mientras que *A. parasiticus* genera aflatoxinas B₁, B₂, G₁ y G₂. Ambas especies crecen sobre restos de material vegetal produciendo un gran número de conidios aerovagantes que pueden colonizar y contaminar diferentes cultivos y frutos secos. Desde el punto de vista de la seguridad alimentaria se destaca la presencia de la aflatoxina B₁, tanto por ser la más prevalente en los alimentos como la más tóxica para los seres humanos. Debido a ello, existen múltiples estudios referentes al grado de contaminación por aflatoxinas en distintos frutos secos, y sobre sus efectos tóxicos en la salud humana y animal que pueden ocasionar toxicidad aguda (aflatoxicosis), misma que puede ser mortal, generalmente por lesiones hepáticas. También se ha demostrado que las aflatoxinas dañan el ADN, es decir, son genotóxicas, y causan cáncer en diferentes especies animales. Asimismo, hay pruebas de que pueden causar cáncer hepático en el ser humano (García-López *et al.*, 2018; OMS, 2018; Hernández-Garciarena *et al.*, 2020).

Aflatoxinas



Otras micotoxinas

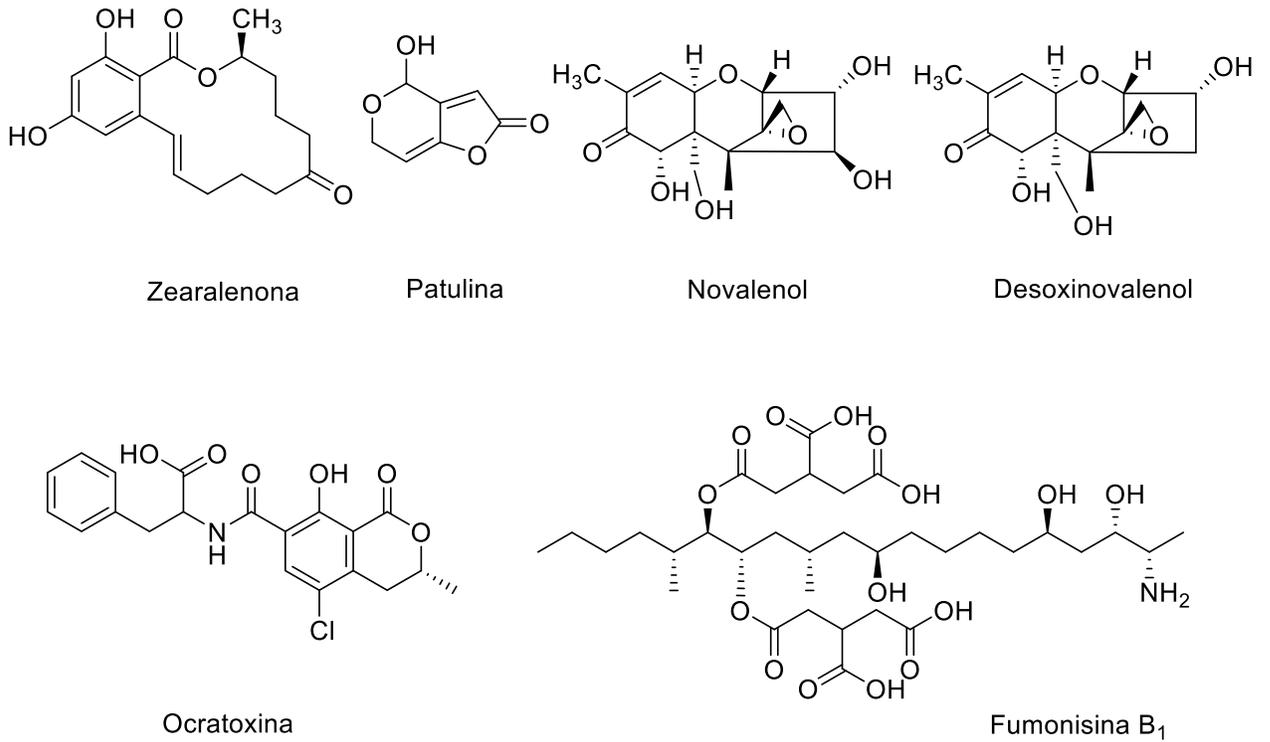


Figura 6. Estructura química de diversas micotoxinas.

La ocratoxina A se produce por mohos pertenecientes al género *Penicillium* durante el almacenamiento de los cultivos y se sabe que causa una serie de efectos tóxicos en diferentes especies animales. El más sensible y notable es el daño renal, pero la molécula también puede tener efectos en el desarrollo fetal y el sistema inmunitario. Contrariamente a las claras pruebas de toxicidad renal y de cáncer de riñón debido a la exposición a la ocratoxina A en animales, esta asociación no está clara en humanos, pese a que se han demostrado efectos renales. La patulina es, por otro lado, producida también por mohos del género *Byssochlamys*. Dicha toxina genera síntomas agudos en animales, que incluyen daño al hígado, bazo y riñón, y toxicidad para el sistema inmunitario. En el ser humano se han descrito náuseas, trastornos gastrointestinales y vómito (OMS, 2018). En el campo, *A. flavus* y *A. parasiticus* comúnmente colonizan material vegetal en descomposición, como son restos de hojas y frutos o plantas adventicias que están involucradas en el ciclo de los nutrientes en el suelo. En California, más de un 30% de las inflorescencias masculinas de pistachero que caen al suelo son colonizadas por alguna de estas especies, donde *A. flavus* suele ser más común que *A. parasiticus*. Además, se ha detectado una tercera especie productora de aflatoxinas, *A. nominus*, pero con escasa ocurrencia (Michailides, Morgan & Doster, 2016).

La humedad de los frutos secos ejerce un efecto muy marcado en el desarrollo fúngico y en la producción de aflatoxinas. Una a_w reducida (<0.95) y una temperatura baja o moderada ($<24^\circ\text{C}$) inhiben, salvo excepciones, la producción de aflatoxinas, aunque el moho presente cierto desarrollo. El incremento de las temperaturas derivado del cambio climático aumenta el riesgo de contaminación de aflatoxinas en los productos agrícolas, ya que las poblaciones de *A. flavus* y *A. parasiticus* son favorecidas por el clima seco y cálido. En el caso del pistachero, el patógeno no tiene la capacidad de alcanzar y colonizar la semilla de los frutos intactos, ya que el mesocarpo (incluido el exocarpo) y el endocarpo (cáscara) suponen una barrera eficaz. Sin embargo, la ruptura de estas barreras por motivos bióticos o abióticos expone la semilla a la colonización por el patógeno. Ambos factores de riesgo suponen ~98% del total de frutos contaminados con aflatoxinas (García-López *et al.*, 2018).

En California, como ocurre con el pistachero, *Aspergillus spp.* alcanza la semilla de almendro aprovechando las galerías causadas por la polilla de la naranja, o bien, a través de las aperturas naturales de la cáscara, lo cual depende del tipo de cultivo (cáscara dura, semi-blanda, blanda-papel). La ausencia de esta importante plaga en la Cuenca Mediterránea disminuye el riesgo de contaminación, aunque existen otros insectos nativos (*Ectomyelois ceratoniae* o *Palumbina guerini*) que pueden participar en la contaminación por aflatoxinas. A su vez, aislados de *A. niger* (u otras especies pertenecientes a la sección Nigri) pueden colonizar pistachos causando una podredumbre negra de aspecto pulverulento y, aunque no producen aflatoxinas, pueden contaminar los frutos con ocratoxinas (García-López *et al.*, 2018).

La principal vía de exposición a las micotoxinas es de forma oral a través del consumo de alimentos contaminados, aunque igualmente se presentan casos de mico-toxicosis por inhalación. La OMS, en colaboración con la FAO, se encarga de evaluar los riesgos para los seres humanos frente a la contaminación de los alimentos por micotoxinas, así como de recomendar una protección adecuada. Los gobiernos y la Comisión del *Codex Alimentarius* (el organismo intergubernamental que establece las normas para los alimentos) utilizan la evaluación de riesgos de las micotoxinas presentes en los alimentos que hace el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios para establecer los niveles de concentración máximos permitidos en los alimentos o, bien, para proporcionar otros consejos sobre la gestión de riesgos para controlar o prevenir la contaminación. De esta manera, el resultado de dichas evaluaciones de riesgos para la salud puede ser un nivel de ingesta máxima tolerable (exposición) u otra orientación para indicar el nivel de preocupación (como el margen de exposición), junto con otras medidas de gestión de riesgos para prevenir y controlar la contaminación, y sobre los métodos analíticos y las actividades de medición y control. Las ingestas diarias tolerables se utilizan por los gobiernos y los gestores internacionales de riesgos, como la Comisión del *Codex Alimentarius*, para establecer los niveles máximos de micotoxinas en los alimentos, que son muy bajos debido a su elevada toxicidad (OMS, 2018; Hernández-Garciarena *et al.*, 2020).

Por su alta toxicidad y diferentes efectos sobre los humanos y los animales, las autoridades sanitarias han puesto un cerco a las aflatoxinas después de que estudios clínicos vincularan su presencia en alimentos como cacahuetes, pistachos, nueces o frutos secos de origen tropical con un riesgo de cáncer hepático. En 2008, el *Codex Alimentarius* estableció que, para frutos secos listos para el consumo, el nivel máximo total de aflatoxinas debe variar entre 0.5 y 15 µg/kg producto dependiendo del fruto seco. Aunque dicha propuesta fue aceptada internacionalmente, en la Unión Europea los límites máximos respectivos para la aflatoxina B₁ y el conjunto de ellas fueron de 8 y 10 µg/kg. Mientras tanto, en Estados Unidos y en México el límite máximo de aflatoxinas totales es de 20 µg/kg. Las micotoxinas no sólo representan un riesgo para la salud humana y animal, sino que afectan la seguridad alimentaria y la nutrición al reducir el acceso de las personas a los alimentos saludables. Las normas del *Codex Alimentarius* constituyen la referencia internacional para los suministros alimentarios nacionales y para el comercio de alimentos, de modo que todos los consumidores puedan confiar en que los alimentos que compran cumplen las normas de inocuidad y calidad acordadas a nivel mundial, independientemente de su lugar de producción, por ello la OMS alienta a las autoridades nacionales a supervisar y garantizar que los niveles de micotoxinas en los alimentos que se comercializan en sus países sean lo más bajo posible y cumplan con los límites máximos, las condiciones y las legislaciones nacionales e internacionales (García-López *et al.*, 2018; OMS, 2018; Hernández-Garciarena *et al.*, 2020). Como se ha indicado, la contaminación y el crecimiento de microorganismos puede tener lugar antes o después de la cosecha, y durante el almacenamiento del alimento en entornos cálidos y húmedos. Por lo cual, es importante tener en cuenta que el control de la contaminación microbiológica debe basarse en minimizar el número de frutos susceptibles a la colonización por los patógenos, disminuyendo asimismo el daño por insectos y reduciendo el porcentaje de frutos con apertura prematura de la cáscara (OMS, 2018; Hernández-Garciarena *et al.*, 2020).

Los mohos que producen micotoxinas pueden crecer en diversos cultivos y alimentos, y penetrar en ellos profundamente y, por lo tanto, la exposición a micotoxinas debe mantenerse tan baja como sea posible para proteger la salud de los seres vivos, pero también, cabe mencionar que se han asociado brotes de microorganismos con el consumo de frutos secos, y hasta la fecha, la mayor parte de los brotes asociados con los alimentos de bajo contenido de humedad se han vinculado a la *Salmonella spp.* En general, el estudio de los brotes resulta difícil, ya que los patógenos normalmente están presentes en un número muy bajo y se encuentran en un estado de estrés, lo que plantea un problema incluso para el mejor de los métodos cualitativos establecidos. La rastreabilidad y la identificación de la fuente inicial de contaminación es a su vez un problema. En muchos casos, pueden transcurrir incluso meses entre la contaminación inicial y la detección de patógenos. Además de los brotes, se han separado frutos secos después de haber sido aisladas cepas de *Salmonella* o EHEC durante ensayos de rutina, aun cuando no se hubiesen documentado enfermedades asociadas con su consumo. Tanto *Salmonella* como EHEC pueden estar presentes en los frutos secos y, de vez en cuando, en la prevalencia y nivel que dan lugar a brotes alimentarios. Aun después del proceso de secado, las poblaciones restantes de *Salmonella* y EHEC sobreviven muy bien en los frutos. En ese sentido, numerosas pruebas indican que entre las fuentes de contaminación figuran los huertos. Otro medio por el que se da la contaminación surge de las instalaciones, lo que puede ocasionar una contaminación esporádica del producto crudo o elaborado. Por ello, una forma de minimizar el riesgo de los brotes de microorganismos y la presencia de micotoxinas en los alimentos se basa principalmente en evitar el daño del grano antes del secado, durante éste y en el almacenamiento, ya que la semilla dañada es más propensa a la invasión por microorganismos. Además de que el secado debe realizarse eficientemente. Un mantenimiento adecuado a sequedad es una medida eficaz frente al crecimiento de microorganismos (EMPRES, 2012; García-López *et al.*, 2018; OMS, 2018).

Aunque las medidas preventivas son eficaces para el control de la inocuidad, en la industria se han empleado distintos métodos para reducir la presencia de aflatoxinas en alimentos contaminados, por ejemplo, el tostado de pistachos en presencia de jugo de limón o ácido cítrico destruye el 90% de la aflatoxina B₁. Por otro lado, debido a la escasa eficacia del control químico frente a los aislados tóxicos de *Aspergillus* en California, los esfuerzos se han centrado en el biocontrol mediante la utilización de cepas atóxicas de *A. flavus*. Este método también es ampliamente usado en Estados Unidos, países de África y Europa para la protección del maíz, algodón y cacahuete y, más recientemente, para la protección del pistachero, del almendro y de la higuera; consiste en la liberación de cepas atóxicas endémicas, cambiando la proporción esporas tóxicas/no tóxicas e incrementando la probabilidad de que los frutos susceptibles sean colonizados mayoritariamente por esporas del agente de biocontrol (Doster, Cotty & Michailides, 2014; García-López *et al.*, 2018).

9.1. Modulación de la microbiota intestinal y el pistacho como prebiótico

La microbiota humana es el término que define al conjunto o comunidad de microorganismos vivos que reside en el ser humano, los cuales se ubican en nichos específicos como las superficies de la piel, intestinos, pulmones, cavidad oral o mucosas, y su composición varía de un sitio a otro. La microbiota intestinal se reconoce como la población de microorganismos que habitan en el tracto digestivo, el cual constituye la interfaz más grande entre la parte estéril del cuerpo humano y los factores ambientales y patógenos. Dicho ecosistema microbiano incluye especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal y una serie variable de microorganismos vivos que transita temporalmente por el tubo digestivo. La microbiota intestinal es heterogénea y está compuesta mayoritariamente por bacterias, con una minoría de virus, mohos y células eucariontes. Es bien conocida por tener diferentes funciones beneficiosas en el mantenimiento de la homeostasis humana (Castañeda-Guillot, 2017; Tinahones, 2017; Harris-D., 2019; Gebrayel *et al.*, 2022).

De acuerdo con Castañeda-Guillot (2014), las principales funciones de la microbiota intestinal se pueden dividir en tres categorías: metabólicas y de nutrición, tróficas, y de protección. Esto se debe a que, tanto a nivel local como global, la microbiota juega un papel importante en el organismo, ya que desempeña una función inmunomoduladora, afecta a la estructura anatómica y fisiológica del intestino aumentando la superficie de absorción, promueve la renovación de las células de las vellosidades, incrementa el contenido intraluminal y acelera el tránsito intestinal, asimismo, brinda protección contra microorganismos patógenos, estimula la respuesta inmunitaria favoreciendo la maduración de las células; además constituye un enorme potencial enzimático en el intestino, desempeñando una amplia variedad de funciones metabólicas, por ejemplo, participa en la destrucción de toxinas, en la digestión y en la obtención de nutrientes y energía mediante la hidrólisis de los componentes de la dieta (glúcidos, proteínas, lípidos), en la síntesis de las vitaminas K, B₁₂, biotina, y de los ácidos fólico y pantoténico, favoreciendo la absorción de minerales como Ca, P, Mg y Fe (Castañeda-Guillot, 2017; Tinahones, 2017; Hou *et al.*, 2022).

La microbiota intestinal inicia su colonización al momento del nacimiento, y está influenciada por factores como el tipo de alimentación, las condiciones ambientales, el estilo de vida, el uso de fármacos como los antibióticos y por la forma de nacimiento. En general, la microbiota intestinal está constituida por 6 filos de bacterias: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia*. Entre ellos, *Firmicutes* y *Bacteroidetes* son los tipos principales. Por su parte, los hongos más estudiados de esta microbiota corresponden a los géneros *Candida*, *Saccharomyces*, *Malassezia* y *Cladosporium*, además están presentes virus, fagos y arqueas (Harris-D., 2019; Hou *et al.*, 2022). Y, como ocurre en el caso de los demás tipos de microorganismos, hay factores que promueven el desarrollo de la microbiota intestinal; por ejemplo, un pH próximo a la neutralidad, la disminución en la concentración de sales biliares y de los restos de la secreción pancreática, así como el tiempo de tránsito lento a través del tracto gastrointestinal. Esto último, en particular, brinda a los microorganismos la oportunidad de proliferar fermentando los sustratos disponibles derivados de la dieta o de las secreciones endógenas. Por todo lo mencionado anteriormente, la microbiota intestinal es metabólicamente adaptable, flexible y rápidamente renovable (Tinahones, 2017). De igual forma, la modificación de dichos factores se relaciona con cambios en la diversidad y en la composición de la microbiota intestinal, lo que es decisivo en el establecimiento de una eubiosis, es decir, en el equilibrio de la microbiota, o de una disbiosis, o sea, en su desequilibrio a largo plazo y en su repercusión en la aparición de enfermedades intestinales y extraintestinales. Según la variación de tales factores, el proceso de colonización se modifica con la consiguiente estabilidad en la salud o con la aparición de distintas enfermedades, De hecho, hay un incremento progresivo de estudios epidemiológicos en modelos animales, e incluso en casos clínicos en humanos, donde se evalúa la asociación entre la disbiosis de la microbiota intestinal con un riesgo aumentado de enfermedades autoinmunes, inflamatorias y metabólicas, tales como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, siendo estas las más frecuentes (Castañeda-Guillot, 2017; Harris-D., 2019).

La microbiología médica ha evolucionado gracias a los enormes progresos en la comprensión de la genómica, la metagenómica y la metabolómica en los últimos años. A la luz de estos avances, se ha propuesto un posible tratamiento para los trastornos de la salud. De igual forma, se sabe que su diversidad es fácilmente alterable y que el equilibrio microbiano intestinal (eubiosis) varía en cada individuo y que puede también estar influenciado por factores como el uso de medicamentos, el historial de infecciones, la edad, el estilo de vida, las cirugías y la nutrición. Dicho equilibrio es muy importante en lo referente a las enfermedades y a la salud humanas, debido a la crucial relación entre la microbiota intestinal y los procesos biológicos humanos básicos, es por ello que se debe impedir la disbiosis, es decir, evitar la ruptura del equilibrio entre el hospedero y el microbioma intestinal. Si bien, aun se tiene una comprensión básica de los mecanismos involucrados en la comunicación entre la microbiota y el entorno del huésped u hospedador circundante, el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para manipular la microbiota intestinal surge como una necesidad de evolucionar en la medicina, debido al importante papel de estos microorganismos en el inicio y la progresión de muchas enfermedades (Celorio-Murillo & Benavides-Tulcán, 2021; Gebrayel *et al.*, 2022; Hou *et al.*, 2022).

Por lo anteriormente expuesto, el estudio y conocimiento de la diversidad de metabolitos de la microbiota intestinal se vuelve imprescindible. Por ello han surgido tratamientos a base de probióticos, es decir, de microorganismos vivos que al ser administrados en cantidades adecuadas son capaces de ejercer una acción benéfica sobre la salud del huésped, sin embargo, la función de dichos probióticos no puede llevarse a cabo correctamente si no cuentan con el “alimento” apropiado. Adicionalmente, la participación de los sustratos denominados prebióticos en el equilibrio y la diversidad de la composición de la microbiota intestinal es un exponente decisivo en la producción de cambios específicos favorables en la nutrición de la propia microbiota y en el trofismo de la mucosa del colon (Castañeda-Guillot, 2017), es decir, en todo lo que se refiere al tamaño y consistencia viscoelástica de esta membrana, con sus consiguientes efectos sobre la salud.

Los prebióticos pueden definirse como sigue: “Grupo de sustratos que tiene la función de nutrir a grupos seleccionados de microorganismos, que son selectivamente fermentados por la microbiota intestinal, promueven el crecimiento de bacterias beneficiosas sobre bacterias nocivas, provocan cambios en su composición y actividad, con efectos beneficiosos para la salud del individuo”. Los prebióticos deben, además, cumplir con ciertas características: deben ser productos naturales no hidrolizados ni absorbibles en el tracto digestivo superior, presentar resistencia a la acción enzimática del organismo, así como la capacidad de modificar la composición de la microbiota del colon tras ser selectivamente fermentados por una o varias especies de bacterias, y promover la estimulación selectiva de bacterias intestinales que inducen beneficios en la salud. Distintos tipos de prebióticos se encuentran habitualmente en la dieta humana, fundamentalmente se trata de polisacáridos no amiláceos y oligosacáridos no digeribles (Castañeda-Guillot, 2017; Celorio-Murillo & Benavides-Tulcán, 2021; Gebrayel *et al.*, 2022). Los prebióticos son seguros y efectivos y tienen un gran efecto terapéutico junto con resultados secundarios mínimos en varios trastornos humanos. Han demostrado repercusiones favorables en el estreñimiento, trastornos digestivos funcionales, efecto antiinflamatorio en diversas enfermedades, prevención de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*, reducción del estrés y ansiedad. También se demostró que los prebióticos, solos o combinados con probióticos, influyen positivamente en la interacción entre el sistema inmunitario y la microbiota. No obstante, a pesar de esfuerzos significativos, hay pocos estudios en humanos, y en la mayoría de los trabajos se ha investigado la eficacia de los prebióticos en modelos animales o *in vitro* (Castañeda-Guillot, 2017; Gebrayel *et al.*, 2022).

Gracias a lo antes mencionado es que, en las últimas décadas, diferentes tipos de estudios se han centrado en analizar los prebióticos, y ha continuado la tendencia del uso de probióticos y prebióticos para mantener la salud intestinal, para, con ello, beneficiar las funciones corporales. El pistacho, al ser un alimento con una gran diversidad de compuestos, como los polisacáridos, los ácidos grasos y los polifenoles, se ha utilizado como prebiótico en diversos estudios.

En cuanto a la relación de la microbiota intestinal con los prebióticos del pistacho, Ukhanova *et al.* (2014) realizaron dos estudios cruzados, controlados y aleatorizados, con tres períodos de alimentación de 18 días separados por un período de lavado de al menos dos semanas, cuyo objetivo fue determinar los efectos del consumo de almendras y pistachos en la composición de la microbiota intestinal humana. Los sujetos fueron asignados al azar a tres grupos de tratamiento: 1) sin frutos secos, 2) con 1.5 porciones (42.5 g/día de almendras o pistachos), y 3) con tres porciones (85 g /día de almendras o pistachos). Si bien, al analizar las muestras fecales, no se encontró que el número medio de bacterias ácido-lácticas y *bifidobacterias*, que son las consideradas bacterias benéficas, mostrará un aumento significativo con la ingesta de pistachos cuando se consumieron 42.5 u 85 g/día, los resultados mostraron que los pistachos, en comparación con el consumo de almendras, ocasionaron un aumento en la cantidad de butirobacterias, consideradas como potencialmente beneficiosas.

Por otro lado, Terzo *et al.* (2020) evaluaron si la ingesta crónica de pistachos podía prever la inflamación y la disbiosis microbiana asociadas a la obesidad en ratones alimentados con una dieta rica en grasas, ya que este tipo de dietas inducen ambas alteraciones, que son componentes del síndrome metabólico. En dicha investigación se formaron tres grupos de ratones macho que fueron alimentados durante 16 semanas con una dieta estándar, otra rica en grasas, y una tercera rica en grasas suplementada con pistachos, y se encontró que los niveles séricos del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucina 1- β (IL-1 β), los focos inflamatorios, la expresión génica de IL-1 β y el ligando 2 de quimiocina (CCL-2) en el hígado de ratones cuya dieta rica en grasas fue suplementada con pistachos, disminuyeron significativamente en comparación con aquella sólo rica en lípidos. De igual forma, el número y el área de los adipocitos, la densidad de la estructura similar a una corona, y los niveles de expresión de IL-1 β , TNF- α , y CCL-2 se redujeron significativamente en los tejidos adiposos subcutáneos y viscerales de la dieta con pistacho, en comparación con la alimentación rica en grasas.

Respecto a los cambios en la microbiota intestinal tras la ingesta de pistachos, Terzo *et al.* (2020) observaron que, después de 16 semanas de una dieta rica en grasas, el filo *Bacteroidetes* sufrió una disminución y los filos *Firmicutes* y *Proteobacterias* aumentaron, mientras que en la dieta suplementada con pistacho la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*, se redujo. La dieta de pistacho también aumentó la abundancia de géneros de bacterias saludables: *Parabacteroides*, *Dorea*, *Allobaculum*, *Turicibacter*, *Lactobacillus* y *Anaeroplasma*, y redujo en gran medida las bacterias asociadas con la inflamación: *Oscillospira*, *Desulfovibrio*, *Coprobacillus* y *Bilophila*.

Yanni *et al.* (2020), por su parte, realizaron un estudio de cuatro semanas con cuatro grupos de ratas Wistar macho: animales sanos que recibieron 1) una dieta control, y 2) una dieta de pistacho, y animales diabéticos con 3) una dieta control, y 4) una dieta de pistacho. Posteriormente, se analizó la microbiota intestinal adherente en yeyuno, íleon, ciego, colon, así como la microbiota fecal al principio y al final del estudio. La dieta suplementada con pistacho tuvo un impacto significativo en el análisis de la microbiota fecal: la población de *E. coli* en animales diabéticos alimentados con la dieta de pistacho disminuyó en la cuarta semana en comparación con los valores iniciales y con el grupo diabético con dieta control. Para los animales diabéticos y para los no diabéticos que consumieron la dieta suplementada con pistacho, se observó una reducción significativa en el recuento de *Enterococos*, y un aumento de *Bifidobacterias* y *Lactobacilos* en comparación con los grupos de la dieta control. También se registró un recuento aumentado de *Firmicutes* y uno disminuido de *Bacteroidetes* en los animales sanos alimentados con la dieta de pistacho. Por otro lado, los estudios realizados a yeyuno, íleon y ciego mostraron que la suplementación con pistacho aumentó significativamente las poblaciones de *Lactobacilos* y *Bifidobacterias*, y normalizó la microbiota en todas las regiones intestinales examinadas de los animales diabéticos. Asimismo, las unidades taxonómicas operativas de *Actinobacteria* fueron más altas en los animales diabéticos y aumentaron en los grupos alimentados con pistacho. Finalmente, la población de *Lactobacillus*, *Turicibacter* y *Romboutsia* se incrementó en los animales sanos alimentados con pistachos.

Adicionalmente, en la universidad Tecnológica de Isfahán, Irán, Akbari-Alavijeh *et al.* (2018) estudiaron el efecto prebiótico de un polisacárido de la cáscara de pistacho, que se analizó y caracterizó química y funcionalmente. El polisacárido, que fue extraído con agua, está compuesto principalmente por α -glucopiranososa, α -xilopiranososa, ácido β -galacturónico, β -fructofuranosa y α -arabinofuranosa, y presentó funcionalidad como emulsionante, estabilizante y gelificante. Su estabilidad térmica le permitió mantener su integridad química en procesos como la pasteurización y la esterilización. Para determinar sus propiedades como prebiótico se realizaron dos pruebas específicas. La primera fue su resistencia a la digestión ácida y enzimática, donde se observó que el 94.3% permaneció sin digerir en un fluido gastrointestinal simulado, lo que le permitió llegar al colon y, de esta forma, ser aprovechado por la microbiota del huésped. La segunda prueba se enfocó en estudiar la estimulación del crecimiento de dos probióticos del género *Lactobacillus* y, en comparación con el medio MRS (De Man, Rogosa y Sharpe), en un medio de cultivo suplementado con el polisacárido de pistacho al 2%, inulina al 2% y glucosa al 2%, la población de probióticos disminuyó notablemente en presencia de glucosa, mientras que aumentó en un medio base que sólo contenía el polisacárido e inulina. La tendencia descendente del pH en el medio suplementado con glucosa en contraste con el que contenía el polisacárido se debió al consumo rápido de glucosa, haciéndolo inadecuado para el crecimiento microbiano. El retraso en la metabolización del polisacárido se debió a la complejidad de su estructura, lo que pudo inducir diversas rutas metabólicas. Así, el polisacárido estimuló significativamente el crecimiento y mantuvo la capacidad de supervivencia de los microorganismos más que la inulina y que el medio de glucosa. Los autores concluyeron que el polisacárido extraído de la cáscara de pistacho es un prebiótico potencial, que puede modificar la microbiota intestinal y mejorar la salud del huésped, debido a su estabilidad térmica y biológica.

10. Perspectivas futuras del pistacho como coadyuvante en el tratamiento de enfermedades

El pistacho presenta una composición química equilibrada debido a que, a pesar de su alto porcentaje de lípidos, posee un alto contenido de ácidos grasos mono y poliinsaturados (**Tabla 4**), los cuales producen efectos beneficiosos en la salud de los consumidores. Aunado a ello, muestra una gran variedad de moléculas y minerales con un potencial efecto positivo contra varias enfermedades.

Uno de los principales puntos observados durante el desarrollo de la presente investigación fue el potencial efecto terapéutico del consumo del pistacho en las dietas de personas con diabetes tipo 2 o de aquellas en estado de prediabetes, pues varios estudios indican una mejoría en diversos cuadros clínicos después de la ingesta periódica del fruto seco. Algunos de los beneficios son la reducción del peso corporal, el efecto vasodilatador y la disminución de la glucosa sanguínea. Otra tendencia alimentaria que actualmente se fortalece en la población, es la dieta antiinflamatoria, que consiste en un programa nutricional basado en el consumo de alimentos que reducen la inflamación crónica del organismo. Esta dieta incluye un alto contenido en verduras, un bajo nivel de grasas *trans* y cantidades significativas de ácidos grasos ω 3. Sus beneficios son el alivio de síntomas de enfermedades inflamatorias, la aceleración de la pérdida de peso, la reducción del riesgo cardiovascular, el aumento del colesterol HDL y la disminución del colesterol asociado a las LDL, así como la disminución significativa de la insulina y la glucosa sanguíneas (Parra-Soto *et al.*, 2020).

Con respecto a otras propiedades del fruto seco estudiado, los extractos de antioxidantes del pistacho también registran un uso potencial como coadyuvante en el tratamiento de enfermedades, ya que, aunque no se han identificado exactamente los compuestos responsables de las propiedades benéficas, el efecto terapéutico contra ciertas enfermedades en particular, o frente a malestares como la inflamación, el melasma, la proliferación celular excesiva que conduce al cáncer u otras, se adjudica a extractos de diversas partes de la semilla del pistacho y, concretamente, a la mezcla de varias biomoléculas, pues la sinergia entre ellas puede inhibir dichas afecciones.

Los subproductos del pistacho también presentan una perspectiva prometedora en el diseño de nuevos productos con beneficio potencial para la salud de los consumidores. Un ejemplo de ellos es el ruezno, que es la cubierta carnosa que cubre al fruto seco, misma que presenta características químicas y propiedades antioxidantes que podrían generar un nuevo nicho de oportunidades para su utilización en la alimentación, aprovechando de manera integral la producción del pistacho. Adicionalmente, la harina del ruezno de pistacho observa un contenido importante de proteína, minerales y carbohidratos, similar a algunos cereales y superior al de diversas frutas y hortalizas. Y su uso potencial podría ser considerado en el diseño y desarrollo de nuevos productos. Por ejemplo, se ha demostrado que inhibe la acción de α -amilasas y lipasas, por lo que puede sugerirse su aplicación como fuente de suplementos que ayudarían al tratamiento de enfermedades como el sobrepeso y en la regulación de la glucemia. De esta manera, el uso del pistacho y de sus subproductos comienza a tomar fuerza en el ámbito de la modificación de la microbiota intestinal, ya que favorece el crecimiento de los filos de bacterias benéficas para el organismo y, por otra parte, inhibe el crecimiento de los filos asociados con enfermedades cardiovasculares, por lo que su consumo podría formar parte de nuevas dietas que busquen la modificación, el fortalecimiento y la terapia a través dicha modulación. Asimismo, este fenómeno debe estudiarse de manera más exhaustiva para conocer y describir todas las potencialidades reguladoras del pistacho y de sus subproductos. Por último, no sólo el consumo del fruto seco es fundamental en dicho ámbito, sino que los extractos de la cáscara de pistacho han mostrado potenciales características prebióticas y reguladoras de la microbiota intestinal, lo que puede traer consigo múltiples beneficios.

11. Conclusiones

- El pistacho cuenta con las características apropiadas para incluirse en dietas terapéuticas que, si bien no implican la cura directa de enfermedades, sí son auxiliares potentes en la medicina preventiva.
- Los hallazgos de esta investigación monográfica describen las propiedades de mejora en la salud que el consumo frecuente de pistacho aporta al organismo de las personas y, en particular, los beneficios para el metabolismo de la glucosa y la salud cardiovascular, que podría atribuirse a su destacada cantidad de ácidos grasos poliinsaturados y demás compuestos bioactivos.
- Los numerosos estudios y revisiones publicadas sobre el pistacho y sus subproductos denotan que las cáscaras contienen una elevada cantidad de compuestos bioactivos, principalmente polifenoles, cuya actividad antioxidante es altamente efectiva; y particularmente su piel, que es una rica fuente de estas moléculas. Asimismo, la cáscara de pistacho tiene potencial aplicación en la producción de suplementos, en la formulación de alimentos funcionales como prebióticos e incluso en la elaboración de cosméticos o de productos farmacéuticos.
- Los hábitos alimentarios de la población son responsables en gran medida de provocar un aumento en la incidencia de enfermedades como la obesidad, la diabetes tipo 2 y la enfermedad coronaria, cuya principal causa es la ingesta calórica excesiva y el consumo de grasas saturadas. Dichos hábitos no suelen incluir el consumo crónico de frutos secos como el pistacho.
- El beneficio como coadyuvante en el tratamiento de afecciones y malestares que puede aportar el pistacho se obtiene con el consumo habitual del mismo.

12. Referencias

- Abe-Matsumoto, L., Lajolo, F. M., y Genovese, M. I. (2010). Comparison of phenol content and antioxidant capacity of nuts. *Food Science and Technology (Campinas)*, 30, 254-259. <https://doi.org/10.1590/S0101-20612010000500038>
- Akbari-Alavijeh, S., Soleimani-Zad, S., Sheikh-Zeinoddin, M., y Hashmi, S. (2018). Pistachio hull water-soluble polysaccharides as a novel prebiotic agent. *International Journal of Biological Macromolecules*, 107(Part A), 808-816. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.09.049>
- Badui-Dergal, S. (2006). *Química de los alimentos* (4ta ed.). Ciudad de México: Pearson Educación.
- Barber, T., Kabisch, S., Randeve, H. S., Pfeiffer, A. F. H., y Weickert, M. O. (2022). Implications of Resveratrol in Obesity and Insulin Resistance: A State-of-the-Art Review. *Nutrients*, 14(14), 2870. <https://doi.org/10.3390/nu14142870>
- Barreca, D., Laganà, G., Leuzzi, U., Smeriglio, A., Trombetta, D., y Bellocco, E. (2016). Evaluation of the nutraceutical, antioxidant and cytoprotective properties of ripe pistachio (*Pistacia vera* L., variety Bronte) hulls. *Food Chemistry*, 196, 493-502. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.077>
- Belitz, H.-D., Grosch, W., & Schieberle, P. (2009). *Food Chemistry* (Fourth Edition). Germany: Springer.
- Bitok, E., y Sabaté, J. (2018). Nuts and Cardiovascular Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 61(1), 33–37. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.05.003>
- Canseco-Ávila, L. M., Jerjes-Sánchez, C., Ortiz-López, R., Rojas-Martínez, A., y Guzmán-Ramírez, D. (2006). Fibrinógeno: ¿Factor o indicador de riesgo cardiovascular? *Archivos de Cardiología de México*, 76 (S4), 158-172.
- Canudas, S., Hernández-Alonso, P., Galié, S., Muralidharan, J., Morell-Azanza, L., Zalba, G., García-Gavilán, J., Martí, A., Salas-Salvadó, y Bulló, M. (2019). Pistachio consumption modulates DNA oxidation and genes related to telomere maintenance: a crossover randomized clinical trial. *The*

American Journal of Clinical Nutrition, 109(6), 1738-1745.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz048>

- Castañeda-Guillot, C. D. (2014). *Microbiota intestinal: Ecosistema Intestinal* (2da ed.). Quito: Mendieta.
- Castañeda-Guillot, C. D. (2017). Microbiota intestinal, probióticos y prebióticos. *Enfermería investiga (Ambato)*, 2(4), 156-160. <http://dx.doi.org/10.29033/ei.v2n4.2017.07>
- Celorio-Murillo, W. J., y Benavides-Tulcán, E.-Y. (2021). Probióticos y Prebióticos: Beneficios en Dermatología. *Revista Chilena de Dermatología*, 37(1).
- Cerezo, A. B., Leal, Á., Álvarez-Fernández, M. A., Hornedo-Ortega, R., Troncoso, A. M., y García-Parrilla, M. C. (2016). Quality control and determination of melatonin in food supplements. *Journal of Food Composition and Analysis*, 45, 80-86. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2015.09.013>
- Chang, S. K., Alasalvar, C., Bolling, B. W., y Shahidi, F. (2016). Nuts and their co-products: The impact of processing (roasting) on phenolics, bioavailability, and health benefits – A comprehensive review. *Journal of Functional Foods*, 26, 88–122. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.06.029>
- Cobarrubias-Z., C. (2001) Antecedentes del mercado internacional de pistacho [En línea]. Santiago: Serie Actas - Instituto de Investigaciones Agropecuarias No. 7. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.14001/8717>
- Contini, M., Baccelloni, S., Massantini, R., y Anelli, G. (2008). Extraction of natural antioxidants from hazelnut (*Corylus avellana* L.) shell and skin wastes by long maceration at room temperature. *Food Chemistry*, 110(3), 659–669. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.02.060>
- De la Torre-Moreno, A. (2016). Melatonina y ligandos: Las plantas medicinales como fuente de melatonina. Trabajo de Fin de Grado, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, España.

- Del Moral-Navarrete, L. (2016). Estudio genético y molecular del contenido en tocoferoles en semillas de girasol. Tesis Doctoral, Universidad de Córdoba, Córdoba, España.
- Díaz-Robles, J. (2004). *Descubre los Frutos Exóticos*. Madrid: Norma-Capitel.
- Diez-Gómez, N., Macías-Betancourt, R., y Pedroso-Ibáñez, I. (2001). El factor de activación plaquetaria y su relación con el daño oxidativo. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 20(1), 64-69.
- Doster, M. A., Cotty, P. J., y Michailides, T. J. (2014). Evaluation of the Atoxigenic *Aspergillus flavus* Strain AF36 in Pistachio Orchards. *Plant Disease*, 98(7), 948-956. <http://dx.doi.org/10.1094/PDIS-10-13-1053-RE>
- Dreher, M. L. (2012). Pistachio nuts: composition and potential health benefits. *Nutrition Reviews*, 70(4), 234-240. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00467.x>
- Edwards, K., Kwaw, I., Matud, J., y Kurtz, I. (1999). Effect of Pistachio Nuts on Serum Lipid Levels in Patients with Moderate Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Nutrition*, 18(3), 229–232. <https://doi.org/10.1080/07315724.1999.10718856>
- EMPRES (Inocuidad de los Alimentos) (2012, junio). *Prevención y control de la Salmonella y la E. coli enterohemorrágica en los frutos secos* [En línea]. Serie sobre Enseñanzas Aprendidas, Vol. 2. Disponible en: <https://ucfoodsafety.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk7366/files/inline-files/163175.pdf>.
- Erşan, S., Üstündağ, O. G., Carle, R., y Schweiggert, R. M. (2016). Identification of phenolic compounds in red and green pistachio (*Pistacia vera* L.) hulls (exo-and mesocarp) by HPLC-DAD-ESI-(HR)-MSⁿ. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(26), 5334-5344. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b01745>
- FAO, Food and Agriculture Organization of the United Nations (2021). *Base de datos de la FAO* [En línea] (Actualizado al 5 de febrero de 2023).

Disponible en: <http://www.fao.org/faostat/es/#data/QC> [Último acceso el 5 de febrero del 2023].

- Febles-Fernández, C., Soto-Febles, C., Saldaña-Bernabeu, A., y García-Triana, B. E. (2002). Funciones de la vitamina E: Actualización. *Revista Cubana de Estomatología*, 39(1), 28-32. Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072002000100005&lng=es&tlng=es.
- Feng, X., Liu, H., Li, Z., Carughi, A., y Ge, S. (2019). Acute Effect of Pistachio Intake on Postprandial Glycemic and Gut Hormone Responses in Women with Gestational Diabetes or Gestational Impaired Glucose Tolerance: A Randomized, Controlled, Crossover Study. *Frontiers in Nutrition*, 6(186). <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00186>
- Gao, R., Stone, W. L., Huang, T., Papas, A. M., y Qui, M. (2002). The uptake of tocopherols by RAW 264.7 macrophages. *Nutrition Journal*, 1(2). <https://doi.org/10.1186%2F1475-2891-1-2>
- García-López, M. T., Jaime, R., Camiletti, B., Ortega-Beltrán, A., Michailides, T. J., y Morall, J. (2018). Contaminación de aflatoxinas en frutos secos: un problema emergente. *PHYTOMA España*, 302, 38-42.
- Gebrayel, P., Nicco, C., Al Khodor, S., Bilinski, J., Caselli, E., Comelli, E. M., Egert, M., Giaroni, C., Karpinski, T. M., Loniewski, I., Mulak, A., Reygner, J., Samczuk, P., Serino, M., Sikora, M., Terranegra, A., Ufnal, M., Villegier, R., Pichon, C., Konturek, P., y Edeas, M. (2022). Microbiota medicine: towards clinical revolution. *Journal of Translational Medicine*, 20(1), 111. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03296-9>
- Ghadarijani, M. M., y Javanshah, A. (2006). Distribution of aflatoxin in processed pistachio nut terminals. *Acta Horticulturae*, 726(726), 431-436. <http://dx.doi.org/10.17660/ActaHortic.2006.726.69>
- Gómez, R., Conde, J., Gómez-Reino, J. J., Lago, F., y Gualillo, O. (2009). Las adipocinas: mediadores emergentes de la respuesta inmune y de la inflamación. *Reumatología Clínica*, 5(Supl.5), 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2008.12.003>

- González, M. V. (2012). Talitas elaboradas con harina de pistacho. Tesis de Licenciatura en Nutrición, Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina.
- González-Corbella, M. J. (2008). Frutos secos: Análisis de sus beneficios para la salud. *Offarm*, 27(5), 100-107.
- Grace, M. H., Esposito, D., Timmers, M. A., Xiong, J., Yousef, G., Komarnytsky, S., y Lila, M. A. (2016). Chemical composition, antioxidant and anti-inflammatory properties of pistachio hull extracts. *Food Chemistry*, 210, 85-95. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.04.088>
- Grajales-Hall, M. (2011, 26 de agosto). La cosecha del pistacho: una espera que vale la pena. *Blog de Alimentos*. <https://ucanr.edu/blogs/blogcore/postdetail.cfm?postnum=5617> [Último acceso el 23 de julio de 2021].
- Griñán-Ferré, C., Bellver-Sanchis, A., Izquierdo, V., Corpas, R., Roig-Soriano, J., Chillón, M., Andres-Lacueva, C., Somogyvári, M., Söti, C., Sanfeliu, C., y Pallàs, M. (2021). The pleiotropic neuroprotective effects of resveratrol in cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: From antioxidant to epigenetic therapy. *Ageing research reviews*, 67, 101271. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101271>
- Gupta, C., Prakash, D., y Gupta, S. (2016). Phytoestrogens as pharma foods. *Advances in Food Technology and Nutritional Sciences Open Journal*, 2(1), 19-31. <https://doi.org/10.17140/AFTNSOJ-2-127>
- Harris-D., P. R. (2019). ¿Qué sabemos de la importancia de la microbiota intestinal a lo largo de la vida? *Gastroenterología Latinoamericana*, 30(S1), S13-S17.
- Hernández-Alonso, P., Canueto, D., Giardina, S., Salas-Salvadó, J., Cañellas, N., Correig, X., y Bulló, M. (2017). Effect of pistachio consumption on the modulation of urinary gut microbiota-related metabolites in prediabetic subjects. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 45, 48–53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.04.002>
- Hernández-Alonso, P., Salas-Salvadó, J., Baldrich-Mora, M., Juanola-Falgarona, M., y Bulló, M. (2014). Beneficial effect of pistachio consumption

on glucose metabolism, insulin resistance, inflammation, and related metabolic risk markers: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*, 37(11), 3098-3105. <https://doi.org/10.2337/dc14-1431>

- Hernández-Alonso, P., Salas-Salvadó, J., Baldrich-Mora, M., Mallol, R., Correig, X., y Bulló, M. (2015). Effect of pistachio consumption on plasma lipoprotein subclasses in pre-diabetic subjects. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 25(4), 396–402. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.01.013>
- Hernández-Garciarena, I., García-Baluja, R., Jordán-Quintáns, A. M., Sánchez- Azahares, Y., Cardona-Gálvez, M., y Vivar-Pérez, A. (2020). Vigilancia de aflatoxinas B₁ en pipas, frutos secos y productos derivados en el Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM). *La Alimentación Latinoamericana*, 347, 56-61.
- Hou, K., Wu, Z.-X., Chen, X.-Y., Wang, J.-Q., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J. B., Wei, L., Li, J., y Chen, Z-S. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
- Ikeda, I., y Sugano, M. (1998). Inhibition of cholesterol absorption by plant sterols for mass intervention. *Current Opinion in Lipidology*, 9(6), 527-531. <https://doi.org/10.1097/00041433-199812000-00003>
- Irigaray, B., Callejas, N., Estradé, D., Rebellato, C., y Vieitez-Osorio, I. (2021). Determinación del contenido de antioxidantes naturales en frutos secos. *Revista del Laboratorio Tecnológico del Uruguay*, 21(ene-jun), 68-88. <https://doi.org/10.26461/21.08>
- Kendall, C. W. C., West, S. G., Augustin, L. S., Esfahani, A., Vidgen, E., Bashyam, B., Sauder, K. A., Campbell, J., Chiavaroli, L., Jenkins, A. L., y Jenkins, D. J. (2014). Acute effects of pistachio consumption on glucose and insulin, satiety hormones and endothelial function in the metabolic syndrome. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68, 370–375. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.275>

- Kerimi, A., Nyambe-Silavwe, H., Gauer, J. S., Tomás-Barberán, F. A., y Williamson, G. (2017). Pomegranate juice, but not an extract, confers a lower glycemic response on a high-glycemic index food: randomized, crossover, controlled trials in healthy subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(6), 1384–1393. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.161968>
- Kornsteiner, M., Wagner, K.-H., y Elmadfa, I., (2006). Tocopherols and total phenolics in 10 different nut types. *Food Chemistry*, 98(2), 381–387. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.07.033>
- Lamuel-Raventos, R. M., y Onge, M.-P. St. (2017). Prebiotic nut compounds and human microbiota. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(14), 3154-3163. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1096763>
- Luna-Guevara, J. J., y Guerrero-Beltrán, J. A. (2010). Algunas características de compuestos presentes en los frutos secos y su relación con la salud. *Temas Selectos de Ing. Alimentos de la UDLAP*, 4-1, 37-48. Recuperado de <https://tsia.udlap.mx/algunas-caracteristicas-de-compuestos-presentes-en-los-frutos-secos-y-su-relacion-con-la-salud/>
- Mahan, L. K., Escott-Stump, S., y Raymond, J. L. (2013). *Krause Dietoterapia (13a ed.)*. España: Elsevier.
- Martín-Aragón, S., y Marcos, E. (2008). Hipercolesterolemia y alimentos funcionales. *Farmacia Profesional*, 22(3), 46-51.
- Martínez-Ruiz, N. R., García, J. R., y Corral-Díaz, B. (2019). Efecto del secado controlado sobre la calidad nutrimental del pistache (*Pistacia vera* L.) y subproductos en el valle de Juárez, Chihuahua, México (Rep. Téc. Final pistache No.9). Ciudad Juárez, Chihuahua: UACJ-Investigación, Coordinación General de Investigación y Posgrado. Recuperado de <http://cathi.uacj.mx/20.500.11961/7808>
- Martorana, M., Arcoraci, T., Rizza, L., Cristani, M., Bonina, F. P., Saija, A., Trombetta, D., y Tomaino, A. (2013). *In vitro* antioxidant and *in vivo* photoprotective effect of pistachio (*Pistacia vera* L., variety Bronte) seed and

skin extracts. *Fitoterapia*, 85, 41-48.
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.12.032>

- Meritxell, N., Ruperto, M., y Sánchez-Muniz, F. J. (2004). Frutos secos y riesgo cardio y cerebrovascular: Una perspectiva española. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 54(2), 137-148. Recuperado de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222004000200002&lng=es&tlng=es
- Michailides, T. J., Morgan, D. P., y Doster, M. A. (2016). Foliar, Fruit, and Branch Diseases. En L. Ferguson y D. R. Haviland (Eds.), *Pistachio Production Manual* (pp. 265-292). Canadá: The Regents of the University of California.
- Miraliakbari, H., y Shahidi, F. (2008). Lipid class compositions, tocopherols and sterols of tree nut oils extracted with different solvents. *Journal of Food Lipids*, 15(1), 81-96. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-4522.2007.00104.x>
- Ojeda-Amador, R. M., Fregapane, G., y Salvador, M. D. (2018). Composition and properties of virgin pistachio oils and their by-products from different cultivars. *Food Chemistry*, 240, 123-130. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.07.087>
- Oladi, E., Mohamadi, M., Shamspur, T., y Mostafavi, A. (2014). Spectrofluorimetric Determination of Melatonin in Kernels of Four Different Pistacia Varieties after Ultrasound-Assisted Solid-Liquid Extraction. *Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 132, 326-329. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.05.010>
- OMS (2021). *Malnutrición* (Actualizado al 13 de julio de 2021). Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition> [Último acceso el 13 de julio del 2021].
- O'Neil, C. E., Keast, R. D., Fulgoni, V. L. 3rd, y Nicklas, T. A. (2010). Tree nut consumption improves nutrient intake and diet quality in US adults: an analysis of National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 19(1), 142-150.

- Organización Mundial de la Salud [OMS] (2018). *Micotoxinas* (Actualizado al 9 de mayo de 2018). Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mycotoxins> [Ultimo acceso el 10 de octubre del 2021].
- Parham, M., Heidari, S., Khorramirad, A., Hozoori, M., Hosseinzadeh, F., Bakhtyari, L., y Vafaeimanesh, J. (2014). Effects of pistachio nut supplementation on blood glucose in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *The Review of Diabetic Studies: RDS*, 11(2), 190-196. <https://doi.org/10.1900/rds.2014.11.190>
- Parra-Soto, S., Martínez-Sanguinetti, M., Leiva-Ordoñez, A., Petermann-Rocha, F., Lasserre-Laso, N., & Celis-Morales, C. (2020). Una dieta antiinflamatoria disminuiría el riesgo de mortalidad por todas las causas. *Revista Médica de Chile*, 148 (12), 1863-1864. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020001201863>.
- Perrone, D., Fuggetta, M. P., Ardito, F., Cottarelli, A., De-Filippis, A., Ravagnan, G., De Maria, S., y Lo-Muzio, L. (2017). Resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) and its properties in oral diseases. *Experimental and therapeutic medicine*, 14(1), 3–9. <https://doi.org/10.3892%2Fetm.2017.4472>
- Rajaei, A., Barzegar, M., Mobarez, A. M., Sahari, M. A., y Esfahani, Z. H. (2010). Antioxidant, anti-microbial and antimutagenicity activities of pistachio (*Pistachia vera*) green hull extract. *Food and Chemical Toxicology*, 48(1), 107-112. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.09.023>
- Reyes-M., M., y Lavín-A., A. (2004). Pistacho (*Pistacia vera* L.). En A. Lavin y K. Matsuya (Eds.), *Frutales: especies con potencial en el secano interior* (pp. 33-50) [En línea]. Chillán, Chile: Boletín INIA - Instituto de Investigaciones Agropecuarias No. 120. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.14001/7031>
- Reyes-Sanamé, F. A., Pérez-Álvarez, M. L., Figueredo, A. E., Céspedes-Cuenca, Y., y Ardevol-Proenza, E. (2015). Las incretinas como nueva opción terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Cubana de Medicina*, 54(2), 151-166. Recuperado de

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232015000200006&lng=es&tlng=es

- Rock, C. L., Zunshine, E., Nguyen, H.T., Perez, A. O., Zoumas, C., Pakiz, B., y White, M. M. (2020). Effects of Pistachio Consumption in a Behavioral Weight Loss Intervention on Weight Change, Cardiometabolic Factors, and Dietary Intake. *Nutrients*, 12(7):2155. <https://doi.org/10.3390/nu12072155>
- Sabaté, J., Oda, K., y Ros E. (2010). Nut Consumption and blood lipid levels: a pooled analysis of 25 intervention trials. *Archives of International Medicine*, 170(9), 821-827. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.79>
- Salas-Salvadó, J., Bulló, M., Pérez-Heras, A., y Ros, E. (2006). Dietary fibre, nuts and cardiovascular diseases. *The British Journal of Nutrition*, 96(S2), S46-S51. <https://doi.org/10.1017/bjn20061863>
- Salas-Salvadó, J., García-Lorda, P., y Ros-Rahola, E. (2005). Fibra, frutos secos y enfermedades cardiovasculares. En J. Salas-Salvadó, E. Ros-Rahola y J. Sabaté-Casellas (Eds.), *Frutos secos, salud y cultura mediterráneas* (pp. 157-175). Barcelona: Glosa.
- Sarkhail, P., Salimi, M., Sarkheil, P., y Kandelous, H. M. (2017). Anti-melanogenic activity and cytotoxicity of *Pistacia vera* hull on human melanoma SKMEL-3 cells. *Acta Medica Iranica*, 55(7), 422-428.
- Stevens-Barrón, J., De la Rosa, L. A., Wall-Medrano, A., Álvarez-Parrilla, E., Astiazarán-García, H., y Robles-Zepeda, R. E. (2017). Efectividad y principales mecanismos anticancerígenos de tocotrienoles en líneas celulares malignas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 48(2), 16-27.
- Terzo, S., Baldassano, S., Caldara, F. G., Ferrantelli, V., Lo Dico, G., Mulè, F., y Amato, A. (2017). Health benefits of pistachios consumption. *Natural Product Research*, 33(5), 715-726. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1408093>
- Terzo, S., Mulè, F., Caldara, G. F., Baldassano, S., Puleio, R., Vitale, M., Cassata, G., Ferrantelli, V., y Amato, A. (2020). Pistachio Consumption Alleviates Inflammation and Improves Gut Microbiota Composition in Mice

Fed a High-Fat Diet. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(1), 365.
<http://dx.doi.org/10.3390/ijms21010365>

- Tinahones, F. J. (2017). La importancia de la microbiota en la obesidad. *Rev Española Endocrinología Pediátrica*, 8(1), 15-20.
<http://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Apr.394>
- Tokuşoglu, O., Unal, M. K., y Yemiş, F. (2005). 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.*, 53(12), 5003–5009. <https://doi.org/10.1021/jf050496+>
- Ukhanova, M., Wang, X., Baer, D. J., Novotny, J. A., Fredborg, M., y Mai, V. (2014). Effects of almond and pistachio consumption on gut microbiota composition in a randomised cross-over human feeding study. *The British Journal of Nutrition*, 111(12), 2146-2152.
<https://doi.org/10.1017/s0007114514000385>
- United State Department of Agriculture [USDA] (2019, 4 de enero). *Nuts, Pistachio nuts, raw* [Conjunto de datos interactivos]. Food Data Central Search Research. Disponible en: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/170184/nutrients> [Último acceso el 25 de febrero de 2021].
- Vallianou, N. G., Evangelopoulos, A., y Kazazis, C. (2013). Resveratrol and diabetes. The review of diabetic studies: *RDS*, 10(4), 236–242.
<https://doi.org/10.1900/RDS.2013.10.236>
- Vazquez-Flores, A., A., Núñez-Gastélum, J. A., Reyes-Vázquez, N., y De la Rosa, L. (2018). Subproductos de frutos secos oleaginosos producidos en México (nuez pecana, pistache y almendra) como fuente de compuestos nutraceuticos y análisis de su actividad biológica. En G. González-Aguilar, A. Hernández-Mendoza, J. Milán-Carrillo, B. Vallejo-Cordoba y A. F. González-Córdova (Eds.), *Aprovechamiento de subproductos de la industria alimentaria para la obtención de compuestos bioactivos* (pp. 493-518). México: AGT.

- Velasco-Muñoz, J., y Aznar-Sánchez, J. A. (2016). El mercado mundial y norteamericano del pistacho. *Boletín Económico de ICE*, 3082, 51-61. <http://dx.doi.org/10.32796/bice.2016.3082.5607>
- Villalba-Herrera, E. W. (2014). Inflamación I. *Revista de Actualización Clínica*, 43, 2261-2265.
- Wartelle, L. H., y Marshall, W. E. (2001). Nutshells as granular activated carbons: physical, chemical and adsorptive properties. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 76(5), 451-455. <https://doi.org/10.1002/jctb.408>
- Yamamoto Y., Haga S, Niki E., y Kamiya, Y. (1984). Oxidation of lipids. Oxidation of methyl linoleate in aqueous dispersions. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 57(5), 1260-1264. <https://doi.org/10.1246/bcsj.57.1260>
- Yang, C. S., Luo, P., Zeng, Z., Wang, H., Malafa, M., y Suh, N. (2020). Vitamin E and cancer prevention: Studies with different forms of tocopherols and tocotrienols. *Molecular carcinogenesis*, 59(4), 365–389. <https://doi.org/10.1002/mc.23160>
- Yanni, A. E., Mitropoulou, G., Prapa, I., Agrogiannis, G., Kostomitsopoulos, N., Bezirtzoglou, E., Kourkoutas, Y., y Karathanos, V. T. (2020). Functional modulation of gut microbiota in diabetic rats following dietary intervention with pistachio nuts (*Pistacia vera* L.). *Metabolism Open*, 7, 100040. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2020.100040>