

Dieta e inflamación

Maria Nieves García-Casal¹, Héctor E. Pons-García²

Resumen: La inflamación puede definirse como una respuesta local al daño celular, que se caracteriza por aumento del flujo sanguíneo, vasodilatación capilar, infiltración de leucocitos y la producción local de mediadores de inflamación por parte del huésped. La inflamación es parte de la respuesta y es necesario el retorno a la homeostasis luego de daño producido por un agente infeccioso, daño físico o estrés metabólico. Cuando persiste el estímulo que dispara el proceso, la inflamación puede hacerse crónica y contribuir a la patogénesis de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión. En estas enfermedades, ácidos grasos saturados, lipoproteínas y agregados proteicos disparan la respuesta inmunitaria y producen inflamación, que al no poder ser fácilmente eliminados, perpetúan la respuesta y contribuyen con la persistencia de la enfermedad. Los patrones de consumo saludable se han asociado con bajas concentraciones de marcadores de inflamación. Entre los componentes de una dieta saludable el consumo de cereales integrales, pescado, frutas y verduras se asocian con menor inflamación. La vitamina C, E y los carotenoides disminuyen la concentración de marcadores de inflamación, mientras otros nutrientes como los lípidos, tienen efectos opuestos: los ácidos grasos saturados y los trans-monosaturados son pro-inflamatorios, mientras que los ácidos grasos poliinsaturados, especialmente los de cadena larga, son antiinflamatorios. También se revisan los productos de glicosilación avanzada y su papel en la producción de inflamación de bajo grado. *An Venez Nutr 2014; 27(1): 47-56.*

Palabras clave: Inflamación de bajo grado, nutrición, diabetes, síndrome metabólico, nutrientes, antioxidantes, grasas, calorías, productos finales de glicosilación avanzada.

Diet and inflammation

Abstract: Inflammation could be defined as a local response to cell damage, characterized by increased blood flow, capillary vasodilation, leukocyte infiltration and local production of inflammation mediators by the host. Inflammation is part of the response and the return to homeostasis after an insult by a pathogen, physical damage or metabolic stress is also required. When the stimulus that triggers the response is not eliminated, inflammation could become chronic and contribute to the pathogenesis of diseases such as diabetes and hypertension. In these diseases saturated fatty acids, lipoproteins and protein aggregates trigger the immune response and produce inflammation. If they are not properly eliminated, the response is maintained and the disease continues. Healthy consumption patterns have been associated with low levels of inflammation markers. Some of the components identified as part of a healthy diet include whole grains, fish, fruits and vegetables. Vitamins C and E, as well as carotenoids, diminish the concentration of markers of inflammation, while other nutrients have opposite effects: saturated, as well as trans-monosaturated fatty acids are pro-inflammatory whereas polyunsaturated fatty acid, especially long chain, are anti-inflammatory. Advanced glycation end products and their role in inflammation are also reviewed. *An Venez Nutr 2014; 27(1): 47-56.*

Key words: Low-grade inflammation, nutrition, diabetes, metabolic syndrome, nutrients, antioxidants, fats, calories, advanced glycation end products.

Introducción

La respuesta inmunitaria consiste de una serie de complejos e intrincados mecanismos que protegen el organismo de posibles daños por agente externos. Una de las consecuencias de esa respuesta es la inflamación. Hace 2000 años Celsus describió las características de la inflamación: calor, rubor, hinchazón, dolor y pérdida de funcionalidad.

Estos síntomas desaparecen rápidamente en caso de inflamación aguda cuando la causa de la respuesta es eliminada y son una prueba molesta pero importante de que nuestro sistema inmunológico está funcionando. El sistema inmunológico se activa, ataca la causa, guía el proceso de reparación y los síntomas desaparecen.

La inflamación puede definirse como una respuesta local al daño celular, que se caracteriza por aumento del flujo sanguíneo, vasodilatación capilar, infiltración de leucocitos y la producción local de mediadores de inflamación por parte del huésped. La inflamación es parte de la respuesta y es necesario el retorno a la

¹ Centro de Medicina Experimental, Laboratorio de Fisiopatología. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Caracas Venezuela.

² Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina, Escuela Luis Razetti. Caracas, Venezuela.

Solicitar correspondencia a: María Nieves García-Casal. E-mail: mngarcia@ivic.gob.ve

homeostasis luego del daño producido por un agente infeccioso, daño físico o estrés metabólico. Al no resolverse completamente la inflamación o por la persistencia del estímulo que dispara la respuesta, el proceso inflamatorio puede hacerse crónico.

El ejemplo más típico es el de inflamación por infección, en el que la inflamación se instala rápidamente y ocurre una respuesta temporal de activación celular y liberación de mediadores. Cuando el agente infeccioso es eliminado, se insta un sistema de finalización de la inflamación que limita la expansión del daño e inicia la reparación de tejidos. Este proceso se denomina “finalización de la inflamación” y se reconoce ahora como un proceso activo que involucra mediadores específicos que actúan enlenteciendo o deteniendo el proceso de respuesta inflamatoria (1).

Aunque la causa, localización y resultados clínicos de un proceso inflamatorio pueden ser muy diferentes y variados, las células y mediadores involucrados son parecidos. La mayoría de las respuestas inflamatorias involucran citoquinas (TNF- α , IL-1b, IL-6, IFN- γ , quimioquinas (IL-8, MCP-1), eicosanoides (PGE₂, leucotrienos) y metaloproteinasas de matriz. El incremento de estos mediadores amplifica el proceso inflamatorio, atrayendo más células inflamatorias para producir la destrucción del patógeno. Muchos de estos mediadores están regulados positivamente por NF- κ B el factor nuclear- κ B (NF- κ B) y negativamente por el receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR). La entrada de células inmunológicas a los sitios de inflamación esta facilitada por el aumento en la transcripción y traducción de moléculas de adhesión celular en el endotelio a través de citoquinas pro-inflamatorias y NF- κ B. Células locales estructurales como fibroblastos, células epiteliales y musculares lisas juegan también un papel importante en la amplificación de la respuesta inflamatoria y en la aparición o no de la enfermedad (2).

La respuesta inflamatoria aguda es normalmente autolimitada y se resuelve en pocas horas por la activación de señales de regulación (IL-10 y TGF- β), la inhibición de señales pro-inflamatorias y la eliminación de receptores de la superficie celular (TNF-R). Las respuestas no reguladas se hacen crónicas y perpetúan la enfermedad.

La inflamación puede perpetuarse por varias razones que incluyen 1. la persistencia del estímulo, 2. la ruptura

de la barrera de contención del antígeno a nivel local, lo que implica la diseminación del antígeno a nivel sistémico, 3. la sobre-expresión de señales locales de factores de supervivencia (IL-5, GM-CSF e IL-1b) que prolongan la actividad y supervivencia de granulocitos, 4. La fagocitosis alterada y 5. el daño del sistema de retroalimentación negativo para detener la respuesta inflamatoria. Al hacerse crónica la inflamación, las especies reactivas de oxígeno se incrementan frente a una limitada respuesta antioxidante del organismo, lo que resulta en desbalance redox y la activación del factor de transcripción NF- κ B que provoca la producción de citoquinas pro-inflamatorias y la perpetuación del desbalance oxidativo por la producción de especies reactivas de oxígeno (2).

La resolución de la inflamación es un aspecto de la respuesta que involucra diferentes tipos celulares y mediadores diferentes a los que inician la respuesta inflamatoria(3). Por ejemplo las resolvinas son mediadores lipídicos endógenos generados a partir de ácidos grasos omega 3 que contrarrestan respuestas inflamatorias alteradas y estimulan mecanismos para resolver la inflamación, mediante la regulación del tráfico de leucocitos y la estimulación de fagocitosis de neutrófilos apoptóticos (4).

La resolución de la inflamación se compone de 3 fases: la disminución de las señales de pro-inflamatorias, la apoptosis de polimorfonucleares (PMN) y la fagocitosis mediada por macrófagos de los PMN apoptóticos, seguida de su migración a los vasos linfáticos de drenaje. La fase inicial está caracterizada por la liberación de mediadores antiinflamatorios como IL-10 y TGF- β , enzimas proteolíticas, mediadores lipídicos y la supresión de señales pro-inflamatorias.

El cambio a este ambiente antiinflamatorio facilita la fagocitosis de PMN y su remoción por parte de los macrófagos, que también se encargan de secretar mediadores antiinflamatorios y de resolución, saliendo ellos mismos de la zona a través de nódulos linfáticos cercanos (5-7).

Una importante cantidad de procesos patológicos cursan con inflamación, entre ellos: artritis reumatoide, asma, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, fibrosis quística, psoriasis, lupus, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, arterosclerosis, obesidad, enfermedades cardiovasculares, quemaduras, trauma, sepsis, cáncer, sarcopenia. Existen marcadores solubles y de superficie

celular que pueden cuantificarse en sangre, pero no diferencian si la inflamación es aguda, crónica o de bajo grado. No existe actualmente consenso sobre el o los mejores marcadores de inflamación de bajo grado, o la identificación de marcadores que diferencien inflamación aguda o crónica o las diferentes fases del proceso inflamatorio. Se han descrito factores como el momento de toma de muestra, edad, dieta e índice de masa corporal que pueden afectar la concentración de un determinado marcador de inflamación.

Receptores que reconocen estructuras no propias

La principal función del sistema inmunitario innato no es reconocer cualquier posible antígeno, sino identificar unas pocas estructuras altamente conservadas que son comunes en todos los organismos. Estas estructuras son reconocidas por receptores específicos llamados receptores de patrón de reconocimiento PRR, por sus siglas en inglés. La estructura de estos receptores varía muy poco y son capaces de reconocer patrones solo presentes en microbios patógenos. La familia de PRR incluye receptores tipo Toll (TLR), receptores tipo dominio de oligomerización por unión de nucleótidos (NLR), receptores tipo RIG-I (RLR), receptores de lectina tipo C (CLR) y el receptor de productos de glicosilación avanzada (RAGE). Las estructuras reconocidas por estos receptores se denominan patrones moleculares asociados a patógenos y tienen como características esenciales que dichas secuencias deben estar presentes y ser comunes para muchos microorganismos, que sean imprescindibles para la patogenicidad y que sean expresadas solo en patógenos y no en el huésped (8, 9).

Por ejemplo, los receptores tipo Toll tienen gran importancia en el aumento de la respuesta antimicrobiana mediada por vitamina D. (10). En general, los receptores tipo Toll reconocen secuencias como lipopolisacáridos de todas las bacterias gram-negativas, RNA viral y otras estructuras comunes a varios agentes patógenos (11).

Macrófagos

Los macrófagos parecen tener un papel central en el desarrollo de la respuesta inmunitaria y también en la inflamación de bajo grado. La evidencia sugiere que los macrófagos que migran al tejido adiposo en respuesta a dietas altas en grasa son pro-inflamatorios (activación clásica o M1), sobre-expresando citoquinas como TNF- α , y difieren de los macrófagos antiinflamatorios (activación alternativa o M2) que residen en tejidos normales y secretan IL-10 (12).

El receptor nuclear PPAR- γ (receptor activado por proliferadores de peroxisomas) se requiere para la maduración de macrófagos M2 (antiinflamatorios) ya que la delección del gen PPAR- γ en células mieloides predispone ratones a obesidad inducida por dieta. El tejido adiposo es por lo tanto una importante fuente de inflamación en obesidad y diabetes tipo 2, no solo por las adipocinas que produce (aumento de TNF- α IL-6 y resistina y disminución de adiponectina), sino también por la infiltración de macrófagos pro-inflamatorios.

El sistema inmunitario del intestino

El sistema inmunitario del intestino o el tejido linfóide asociado al intestino, GALT por sus siglas en inglés (gut-associated lymphoid tissue), constituye una parte importante de la capacidad inmunológica total de un individuo porque previene el pasaje de bacterias y antígenos alimentarios desde el lumen hacia la mucosa intestinal, aunque permite el pasaje de mínimas cantidades de bacterias vivas o muertas que sirven de "aprendizaje" al resto del sistema inmunitario. Las células inmunológicas del intestino se organizan en diferentes compartimientos como nódulos linfáticos, folículos linfáticos y placas de Peyer, aunque se encuentran células inmunológicas a todo lo largo de la mucosa intestinal y entre las células epiteliales (13, 14).

Para enfrentar los diferentes retos inmunológicos, el tejido linfóide asociado al intestino debe desplegar acciones opuestas y controladas. Por una parte GALT secreta anticuerpos hacia el lumen intestinal para inhibir la colonización de bacterias y prevenir infecciones en la mucosa. La flora bacteriana intestinal también puede contribuir en la protección de las mucosas creando un efecto barrera, que se conoce como resistencia a la colonización y que consiste en que las bacterias presentes dificultan el crecimiento de otros microorganismos produciendo factores regulatorios como bacteriocinas, ácidos grasos de cadena corta o compitiendo por receptores o sustratos metabólicos (15). Al mismo tiempo, y esto es tan importante como prevenir infecciones, debe también evitar desencadenar una respuesta inmunológica frente a sustancias inocuas que se encuentran en el lumen intestinal, lo que se ha denominado tolerancia oral (16, 17).

Las alergias alimentarias que presentan algunos individuos, se deben a la exagerada respuesta inmunitaria frente a ciertos componentes alimentarios (18). En humanos, existe una constante interacción

entre el ecosistema intestinal y su huésped. La evidencia apunta a que la composición de este ecosistema puede ser mejorado estimulando selectivamente la población bacteriana que más contribuya a la protección durante procesos inflamatorios o incluyendo nuevas bacterias que ayuden a este fin. Las alergias alimentarias son todo un tema que no será abordado en esta revisión.

Inflamación, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y diabetes

Las enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2, la arterosclerosis y la obesidad tienen un componente inflamatorio importante, que aunque de bajo grado, no se sabe a ciencia cierta qué responsabilidad tiene en la patogénesis y desarrollo de las mismas (19, 20).

El concepto de inflamación sistémica, crónica, de bajo grado como factor de riesgo para síndrome metabólico, hipertensión o para diabetes tipo 2, está basado en observaciones de elevados niveles de marcadores de inflamación en la sangre de personas con estas patologías. Se reportan incrementos del doble de los valores con respecto a controles, en marcadores de inflamación sistémica como conteo de leucocitos, proteínas de fase aguda, citoquinas pro-inflamatorias y moléculas de adhesión celular. Estas evidencias apoyan la hipótesis presentada hace más de 10 años, sobre el papel primordial de la alteración del sistema inmunitario innato en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2, la resistencia a la insulina y la hipertensión (21).

Síndrome metabólico y obesidad. La inflamación asociada a obesidad es reconocida como una de las principales causas de resistencia a la insulina. La evidencia de que la inflamación es un importante mediador de la resistencia a insulina, viene de estudios en los que la administración de Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α) aumentaba las concentraciones de glicemia. Posteriormente se encontró que TNF- α estaba aumentado en ratones obesos y que la neutralización de TNF- α mejoraba la resistencia a la insulina, estableciendo así el concepto de inflamación del tejido adiposo inducida por obesidad (22). El eslabón mecanístico entre inflamación y resistencia a la insulina, se estableció al demostrarse que las vías de señalización que llevan a la activación del inhibidor de κ B kinasa- β (IKK- β) y el factor nuclear- κ B (NF- κ B) están estimuladas en obesidad y resistencia a la insulina (23-26).

La inflamación crónica de bajo grado inducida por

obesidad produce la activación de otras proteinquinas, como quinasas Jun N-terminal (JNKs). Se ha reportado la activación de vías de inflamación en tejidos insulino-dependientes (tejido adiposo, musculo e hígado) resaltando la importancia y papel de la inflamación en la patogénesis de la resistencia a la insulina (27-30). La hiperglicemia tanto postprandial como crónica, se ha asociado con inflamación.

Hipertensión y arterosclerosis. Se ha propuesto la teoría de la modificación oxidativa en la que hay acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en espacio subendotelial de arterias. Estas LDL modificadas levemente por oxidación inducen a células vasculares locales a secretar proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y factor estimulador de colonia de monocitos y macrófagos (GM-CSF) que estimulan mayor oxidación de las LDL, cargando negativamente el componente proteico de LDL: apolipoproteína B100.

El aumento en la carga negativa hace que los receptores de macrófagos internalicen más LDL oxidada, formando las células espumosas. Al sitio continúan llegando monocitos (la entrada está favorecida y la salida restringida) favoreciendo aun más la lesión, la inflamación, el cambio en estructura y función de los vasos, la llegada de otras células y la secreción de mediadores pro-inflamatorios que perpetúan el daño que puede resultar en necrosis (31, 32).

Diabetes tipo 2. Se ha reportado elevados niveles de marcadores de inflamación en individuos con síndrome metabólico y diabetes incipiente, que es aproximadamente el doble de los valores normales, pero al mismo tiempo las variaciones de los valores son tan amplias, que los rangos se superponen entre personas obesas y no obesas (33, 34).

Se ha sugerido que la disfunción de las células β -pancreáticas es resultado de una exposición prolongada a altos niveles de glucosa, ácidos grasos o ambos. Las células β -pancreáticas son particularmente sensibles a las especies reactivas de oxígeno, debido a que ellas son pobres en enzimas secuestradoras de radicales libres (antioxidantes) tales como la catalasa, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa. Por lo tanto, el stress oxidativo es capaz de dañar la mitocondria, específicamente en las células pancreáticas, y producir una marcada disminución de la secreción de la insulina (35).

La señal de inflamación y la perpetuación de respuesta de bajo grado en diabetes mellitus se ha asociado en

parte a la generación desproporcionada de radicales libres debido a: oxidación de la glucosa, glicosilación no enzimática de proteínas y su subsecuente degradación oxidativa, generación de productos de glicosilación avanzada (AGE), que interactúan con RAGE en membrana y desencadenan señales que generan más especies reactivas de oxígeno, elevadas concentraciones de pro-oxidantes como hierro y aumento de la peroxidación lipídica (36).

Estos efectos además de contribuir al daño oxidativo conducen a alteraciones en el potencial redox de la célula con la consecuente activación de genes redox-sensibles, como es el caso de NF- κ B, que se transloca al núcleo y activa una variedad de genes blanco ligados al desarrollo de complicaciones de la diabetes, como por ejemplo en la retina, donde se ha demostrado que la activación de NF- κ B es uno de los eventos tempranos en el desarrollo de retinopatía.

Cáncer. Entre los principales eventos que afectan la evolución del cáncer esta la desregulación de la proliferación celular y la evasión de la apoptosis (muerte celular programada). El stress oxidativo y la inflamación favorecen carcinogénesis por diferentes mecanismos que incluyen daño directo a ADN y alteración vías señalización celular. El aumento de ROS activa otros factores de transcripción como NF- κ B y la proteína activadora 1 (AP-1) que actúan como interruptores moleculares que convierten células normales en pre-malignas.

Se ha postulado un papel de la inflamación en carcinogénesis. Ciertos mediadores pro-inflamatorios, como citoquinas, prostaglandinas, óxido nítrico y leucotrienos, promueven la transformación neoplásica por alteración en cascada de señalización celular. Se han implicado ciertas interleucinas y el factor de necrosis tumoral en la promoción de tumorigénesis en animales experimentales. La inflamación crónica contribuye con la aparición de cáncer, no solo por marcadores pro inflamatorios, sino por crear un estado de stress oxidativo. Los sitios de inflamación y las células transformadas están usualmente rodeados de células inmunitarias (macrófagos, fibroblastos células endoteliales) que liberan mediadores que generan especies reactivas de oxígeno, creando así un círculo vicioso (37, 38).

Envejecimiento. El daño por envejecimiento se asocia a "envejecimiento del sistema inmunitario" y a su funcionamiento subóptimo. Debido al envejecimiento disminuye la inmunidad mediada por células, la

capacidad proliferativa y la producción de IL-2, todo lo cual produce alteraciones en las vías de señalización celular. Por otra parte, otras actividades inmunológicas aumentan con la edad como son la adherencia de macrófagos y linfocitos a endotelio y la producción de ROS y TNF- α durante la fagocitosis (38, 39).

Adicionalmente, las células del sistema inmunitario son únicas en el sentido de poseer una mayor proporción de ácidos grasos poliinsaturados en membrana, lo que las hace más susceptibles a oxidación, y aunque usualmente contienen mayor concentración de antioxidantes intracelulares que otros tipo celulares, con la edad tiende a bajar su concentración como se ha comprobado con el glutatión.

Inflamación y factores dietarios

La inflamación es un proceso útil y eficiente en condiciones normales, que también puede contribuir a la patogénesis de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. En estas enfermedades, ácidos grasos saturados, lipoproteínas y agregados proteicos, disparan la respuesta inmunitaria y producen inflamación, que al no poder ser fácilmente eliminados, perpetúan la respuesta y contribuyen con la persistencia de la enfermedad.

Existen factores nutricionales que pueden afectar o modular el sistema inmunitario. Entre ellos se incluyen la ingesta total de calorías (tanto el exceso como el déficit), grasas totales, tipo de grasas, vitaminas A, B6, C, D y E, carotenoides, hierro, zinc y selenio. Las investigaciones sugieren que la alteración o modulación de la respuesta inmunitaria a través de la dieta puede ser útil para prevenir o para tratar una amplia variedad de patologías como hipertensión arterial, resistencia a la insulina, diabetes, infecciones, asma, alergias alimentarias, etc.

Algunos ejemplos de beneficio son claros (vitamina C sobre número y respuesta de linfocitos T) así como el efecto negativo de las deficiencias de nutrientes (zinc y respuesta inmunitaria, vitamina A y función de macrófagos), sin embargo para muchos nutrientes y alimentos el beneficio o la relación directa no están claros, así como tampoco las dosis exactas a las que ocurre el beneficio. Para la mayoría de los nutrientes existe un rango de concentración en la que el efecto sobre el sistema inmunitario es positivo, pero el sobrepasar este rango en ambos sentidos, tanto hacia el déficit como hacia el exceso, tiene consecuencias negativas. Es además importante resaltar que los efectos observados

en experimentos in vitro, no necesariamente se replican cuando estos nutrientes o factores son administrados como parte de una dieta en estudios transversales o de intervención en humanos.

A continuación se resume la evidencia revisada por Calder en 2011, que incluye más de 840 referencias científicas que evalúan el efecto de diferentes patrones de consumo, alimentos aislados, macro y micronutrientes sobre inflamación de bajo grado.

I. Patrones de consumo

Dieta hipocalórica. Se ha asociado a disminución de niveles de marcadores de inflamación. Al ocurrir pérdida de peso y disminución de tejido adiposo disminuyen las señales inflamatorias y la secreción de citoquinas. La restricción de energía per se puede ser antiinflamatoria a través de sirtuinas, que son deacetilasas de amplio espectro (desde histonas hasta reguladores de transcripción), que se activan en momentos de suministro limitado de energía mejorando la eficiencia metabólica y disminuyendo la respuesta inflamatoria por inhibición de NF- κ B (1). El efecto parece ser mediado por la restricción energética ya que la disminución en marcadores de inflamación ocurre igual en dietas hipocalóricas basadas en grasa o basadas en carbohidratos (40).

Dieta mediterránea. Existe gran variación acerca de la composición de la dieta mediterránea pero en general consta de aceite de oliva, frutas, vegetales, nueces, granos, cereales integrales y la presencia variable de productos lácteos bajos en grasa. La mayoría de la evidencia soporta el efecto antiinflamatorio de la dieta mediterránea disminuyendo los niveles de IL-6, proteína C reactiva (PCR) y moléculas de adhesión celular, siempre asociado a la presencia de aceite de oliva (41-43).

Dieta vegetariana. PCR y otros marcadores de inflamación son menores en individuos vegetarianos comparados con no vegetarianos (33).

II. Alimentos aislados

Cereales integrales. La evidencia revisada por Calder y colaboradores en 2011, muestra que el efecto, aunque favorable, es menos contundente con respecto al efecto observado in vitro sobre los marcadores de inflamación. Los factores que pudieran estar afectando la falta de efecto están relacionados con el bajo consumo de estos productos, con la falta de consenso sobre la definición de "integral" y en que se necesitan más estudios

adecuadamente controlados.

Frutas y verduras. Diez estudios transversales muestran un efecto beneficioso, mientras que de 6 estudios de intervención analizados, solo 1 no muestra efectos del consumo de frutas y verduras disminuyendo marcadores de inflamación.

Nueces. Evidencia no concluyente, con pocos estudios disponibles. El efecto favorecedor de las nueces parece no ser extensivo a todas las nueces y parece tener relación con las nueces formando parte de la dieta mediterránea y con un beneficio sobre el endotelio, más que un efecto generalizado.

Pescados. Los estudios en general reportan efectos beneficiosos sobre niveles de CRP, IL-TNF- α , aunque un reporte de NHANES de 5037 adultos, no mostró asociación entre el consumo de pescado y PCR. La asociación parece no ser clara y se requieren más investigaciones.

Soya. Aproximadamente 20 estudios aleatorizados muestran que la soya no tiene efectos sobre los niveles de PCR, IL-6, IL-18, sICAM-1, sVCAM-1 y E-selectina. Esta falta de efecto podría explicarse porque el procesamiento de la soya produce la alteración del o de los compuestos activos responsables del efecto observado en algunos estudios in vitro.

Té. No hay efecto claro del consumo de té negro o verde sobre marcadores de inflamación, aunque un estudio reporta que el consumo diario de té durante 6 semanas reduce PCR. El contraste con el potente efecto encontrado repetidamente in vitro con catequinas, puede deberse a cambios (metilación, glucuronidación y sulfatación) que ocurren durante el proceso de absorción y que las hacen poco biodisponibles.

Café. En 11 estudios analizados, el efecto del café sobre marcadores de inflamación no es concluyente probablemente debido a que contiene sustancias bioactivas con efectos opuestos.

Chocolate. Hay evidencias contundentes del chocolate disminuyendo los niveles de marcadores de inflamación. El efecto parece estar mediado por el contenido de flavonoles y su grado de polimerización. Luego de varios ajustes, el consumo constante de pequeñas dosis de chocolate oscuro parece disminuir PCR.

Alcohol. De 16 estudios analizados en 8 se muestra un leve efecto del consumo diario y moderado de alcohol (vino, vodka, cerveza) por lo menos por 15 días sobre PCR, citoquinas y moléculas de adhesión celular. Tres reportan resultados negativos y en el resto no se reportan cambios. No está claro si el efecto es debido al alcohol o

al contenido de compuestos fenólicos de algunas bebidas alcohólicas.

III. Macro y micronutrientes.

Lípidos.

Pueden afectar la respuesta inflamatoria por ser moduladores de la producción de eicosanoides pro-inflamatorios y también porque regulan los procesos de señalización en membrana y citoplasma que influyen sobre la actividad de factores de transcripción involucrados en inflamación. La evidencia analizada en la revisión mencionada, muestra que:

Ácidos grasos saturados. Son pro-inflamatorios.

Ácidos grasos trans. Un estudio de intervención y uno de asociación muestran que los ácidos grasos trans son también pro-inflamatorios.

Ácido linoleico conjugado. A diferencia de experimentos in vitro, el ácido linoleico proteico conjugado (ALC) parece no tener efecto en inflamación in vivo. La diferencia puede ser debida a que los estudios en humanos usan mezclas de isómeros de ALC.

Ácidos linoleico y linolénico. Los ácidos linoleico y linolénico son los principales ácidos grasos de las dietas occidentales, y el linoleico es precursor del ácido araquidónico, que es precursor de eicosanoides (PGE2 y leucotrienos de la serie 4). Ninguno tiene asociación con marcadores de inflamación como IL-6, PCR, TNFR-1 o TNFR-2. Lo que se ha recomendado para la reducción de inflamación de bajo grado, es que para un determinado requerimiento lipídico, se disminuya la cantidad de ácidos grasos saturados y se aumente la de los ácidos grasos poliinsaturados n-6.

Ácido araquidónico. No se ha encontrado asociación con inflamación.

Ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA). Ácidos grasos de cadena larga n-3 de pescado y de aceite de pescado y otros productos marinos. Han mostrado efecto reduciendo inflamación, aunque existe inconsistencia en el efecto producido sobre los marcadores de inflamación que puede estar relacionada al diseño de los estudios y/o a diferencias genéticas. Este último punto es ilustrado en un trabajo de Grimble y colaboradores que reportan que el efecto del aceite de pescado sobre la producción de TNF por células mononucleares en respuesta a lipopolisacáridos, varía por polimorfismos en los genes de TNF- α y β (44).

Proteínas

Péptidos lácteos. Han sido recientemente implicados como moduladores de respuesta de PCR y adiponectina

en obesos, sin embargo la evidencia no es suficiente para hacer conclusiones.

Carbohidratos

Hiperglicemia aguda y crónica. La simple ingesta de alimentos produce aumento transitorio y breve de marcadores de inflamación, pero en el caso de hiperglicemia sostenida se ha encontrado elevación persistente de factores de transcripción, PCR, IL-6, IL-8, TNF- α , metaloproteína de matriz y marcadores de disfunción endotelial.

Índice glicémico (GI) y carga glicémica (GL). Ambos están asociados positivamente con PCR y negativamente con adiponectina. Los estudios observacionales muestran fuerte evidencia de asociación GI/GL con inflamación, aunque los de intervención no son completamente concluyentes

Fibra dietética. La ingesta de fibra dietética está asociada con baja inflamación, mostrando asociación negativa con PCR y positiva con adiponectina.

Hierro.

Su deficiencia y su exceso afectan la respuesta inflamatoria, la susceptibilidad a infecciones en el huésped, y su efecto pro-oxidante que aumenta la respuesta inflamatoria. Se ha asociado el bajo estatus de hierro en obesidad, con la respuesta inflamatoria aunque este aspecto particular requiere otros estudios

Vitamina D.

Aunque los estudios in vitro muestran un importante papel de la vitamina D en la respuesta inmunitaria (inhibiendo la proliferación de linfocitos, afectando la expresión de moléculas de adhesión celular o inactivando AGE), in vivo los estudios de asociación han encontrado muy pocas evidencias de efecto y la mayoría de los estudios de intervención no reportan disminución en marcadores de inflamación.

Antioxidantes.

En estudios observacionales, las vitaminas C y E así como los carotenoides tienen efecto disminuyendo marcadores de inflamación, aunque los estudios de intervención muestran inconsistencias que pueden deberse al diseño del estudio y/o a diferencias genéticas

IV. Otros.

Flavonoides. Efecto antiinflamatorio no concluyente probablemente relacionado con el número, diseño, tipo y concentración de flavonoide usado.

Fitoestrógenos. La mayoría de los estudios de intervención en humanos no muestran efecto en

isoflavonas de soya, sobre marcadores de inflamación.

Prebióticos. Estudios en animales indican asociación inversa entre prebióticos y marcadores de inflamación. Los estudios de intervención en humanos no muestran efecto.

Probióticos. No hay suficiente evidencia pero parece posible que modulando las bacterias que colonizan el intestino se tenga efecto sobre la inflamación.

Productos finales de glicosilación avanzada

Los productos finales de glicosilación avanzada, AGE por sus siglas en inglés (advanced glycation end products), han sido asociados con estrés oxidativo e inflamación de bajo grado y se ha descrito que pueden ser eliminados por la inclusión de antioxidantes o alimentos ricos en antioxidantes en la dieta. Los AGE son una familia de compuestos formada por premelanoidinas y melanoidinas, estos últimos incluyen todos los AGE entrecruzados fluorescentes provenientes de reacciones de pardeamiento no enzimático o reacción de Maillard (45).

Los AGE se acumulan en circulación en condiciones fisiológicas y patológicas (46). Los AGE endógenos se producen por aumento en la disponibilidad de carbohidratos y lípidos, por aumento del metabolismo oxidativo como en el caso de estrés oxidativo, presencia de concentraciones elevadas de metales de transición o por aumento del metabolismo no oxidativo (glicolisis y ruta polioles). Los AGE exógenos provienen de alimentos y tabaco (47). También pueden acumularse cuando la eliminación renal es defectuosa.

Los productos finales de lipoxidación avanzada (ALE) se derivan de oxidación catalizada por metales, de ácidos grasos insaturados y colesterol, que resultan en la formación de hidroperóxidos y oxisteroles, respectivamente que forman ALE por reacción con los grupos amino de proteínas (48, 49).

El efecto de AGE se realiza a través de su unión a receptores para AGE a nivel de la membrana que han sido descritos en varios tipos celulares y tiene efectos duales: la eliminación de AGE y la activación celular responsable de la secreción de una gran cantidad de mediadores de inflamación vía activación NF- κ B (50, 51). A los AGE también se les ha atribuido un efecto directo sobre rigidez y daño vascular, debido a que provocan alteraciones de entrecruzamiento en la matriz extracelular (52).

Existe gran interés investigativo en dilucidar si AGE

y ALE presentes en alimentos y el alto consumo de alimentos procesados podrían ser responsables de generar señales inflamatorias y contribuir a la aparición y mantenimiento de enfermedades como hipertensión y diabetes. Hasta el momento casi todos los estudios en humanos, han demostrado que los niveles circulantes de AGE aumentan cuando aumenta su consumo, pero no se ha establecido relación directa con inflamación o enfermedad (53-56).

Conclusiones

La respuesta inflamatoria aguda es un proceso fisiológico de respuesta indispensable para mantener la homeostasis, pero cuando se hace crónico, la inflamación contribuye al desarrollo y mantenimiento de la patología.

No existe actualmente consenso sobre el o los mejores marcadores de inflamación de bajo grado, o la identificación de marcadores que diferencien inflamación aguda o crónica o las diferentes fases del proceso inflamatorio.

Una dieta balanceada favorece el funcionamiento óptimo del sistema inmunitario y es teóricamente posible prevenir y tratar enfermedades modulando la respuesta inmunitaria a través de la dieta. Todavía se requiere averiguar las cantidades de nutrientes necesarios y si estos actúan igual para todos los individuos, edades y estados fisiológicos y patológicos o si podrían hacerse recomendaciones a nivel poblacional. Además es necesario determinar si una respuesta inmunitaria aumentada se traduce en una mayor resistencia a infecciones.

Los patrones de alimentación (como la dieta mediterránea y las dietas hipocalóricas controladas), la reducción de grasas totales, el aumento en la relación de grasas insaturadas/saturadas, adecuado consumo de vitaminas y minerales y la inclusión de antioxidantes, son medidas que pueden ser beneficiosos en la modulación de la respuesta inmunitaria. Esto tiene especial importancia en los individuos con exageradas respuestas inmunitarias como en alergias alimentarias, enfermedades inflamatorias crónicas y enfermedades autoinmunes.

Es importante dilucidar si AGE y ALE presentes en los alimentos y el alto consumo de alimentos procesados, podrían ser responsables de generar señales inflamatorias y contribuir a la aparición y mantenimiento de enfermedades como hipertensión y diabetes.

Es posible que el papel de la nutrición en procesos

inflamatorios tenga más impacto en la prevención que en la resolución de la condición. La nutrición puede hacer más robusta la respuesta de control homeostático y reducir el riesgo de respuestas agudas exageradas o de que se conviertan en crónicas, haciéndolas más fuertes y ampliando la capacidad de responder ante bacterias, virus, alérgenos, toxinas, daño físico a tejidos, entre otros.

Referencias

1. Calder P, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Brit J Nutr* 109 (Suppl1): S1-S34 (2013).
2. Calder P, Albers R, Antoine J, et al. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br J Nutr* 101, Suppl. 1, S1-S45 (2009).
3. Serhan C, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 6: 1191-1197 (2005).
4. Lee H, Surh Y. Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders. *Biochemical Pharmacology* 84: 1340-1350 (2012).
5. Savill J, Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature*. 407:784-788 (2000).
6. Serhan C. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol*. 25:101-137 (2007).
7. Serhan C, Chiang N. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus. *Br J Pharmacol*. 153(Suppl. 1): S200-215 (2008).
8. Kvarnhammar A, Cardell L. Pattern-recognition receptors in human eosinophils. *Immunol* 136(1): 11-20 (2012). doi: 10.1111/j.1365-2567.2012.03556.x
9. Yury I, Miller Y, Choi I S, Wiesner P, Fang L, Harkewicz R, Hartvigsen K, Boullier A, Gonen A, Diehl C, Que X, Montano E, Shaw P, Tsimikas S, Binder C, Witztum J. Oxidation-Specific Epitopes are Danger Associated Molecular Patterns Recognized by Pattern Recognition Receptors of Innate Immunity. *Circ Res*. 108(2): 235-248 (2011). doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.223875.
10. Kim S, Park S, Lee E. Toll-like Receptors and Antimicrobial Peptides Expressions of Psoriasis: Correlation with Serum Vitamin D Level. *J Korean Med Sci* 25: 1506-1512 (2010). DOI: 10.3346/jkms.2010.25.10.1506.
11. Yuping Lai Y, Gallo R. Toll-like receptors in skin infectious and inflammatory diseases. *Infect Disord Drug Targets*. 8(3): 144-155 (2008).
12. Lumeng C et al. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J. Clin. Invest*. 117: 175-184 (2007).
13. Spahn T, Kucharzik T. Modulating the intestinal immune system: the role of lymphotoxin and GALT organs. *Gut* 2004 53: 456-465 (2004).
14. Gredel S. Nutrition and Immunity in Man. In: ILSI EUROPE CONCISE MONOGRAPH SERIES. ILSI Europe Task Force on Nutrition and Immunity 2nd edition. 2011.
15. Dobson A, Cotter P, Ross P, Hill C. Bacteriocin Production: a Probiotic Trait? *Appl Environ Microbiol*. 78(1): 1-6. (2012). doi: 10.1128/AEM.05576-11.
16. Borruel N, Casellas F, Antolin M, et al. Effects of nonpathogenic bacteria on cytokine secretion by human intestinal mucosa. *Am J Gastroenterol* 98, 865-870 (2003).
17. Iyer S, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol* 32: 23-63 (2012).
18. Cummings J, Antoine J, Azpiroz F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Calder P, Gibson G, Guarner F, Isolauri E, Shortt C, Watzl B. Gut health and immunity. *Eur J Nutr* 43:S118-S173 (2004).
19. Kalupahana N, Moustaid-Moussa N, Claycombe K. J (2012) Immunity as a link between obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 33: 26-34 (2012).
20. Hansson G. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 352: 1685-1695 (2005).
21. Fernandez-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 19: 10-16 (2008).
22. Hotamisligil, G.S., Shargill, N.S. & Spiegelman, B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259: 87-91 (1993).
23. Feingold, K.R. et al. Effect of tumor necrosis factor (TNF) on lipid metabolism in the diabetic rat. Evidence that inhibition of adipose tissue lipoprotein lipase activity is not required for TNF-induced hyperlipidemia. *J. Clin. Invest*. 83: 1116-1121 (1989).
24. Grunfeld, C. & Feingold, K.R. The metabolic effects of tumor necrosis factor and other cytokines. *Biotherapy* 3: 143-158 (1991).
25. Oliver E, McGillicuddy F, Phillips C, Toomey S, Roche H. The role of inflammation and macrophage accumulation in the development of obesity-induced type 2 diabetes mellitus and the possible therapeutic effects of long-chain n-3 PUFA. *Proc. Nutr. Soc.* 69: 232-243 (2010).
26. Osborn O, Olefsky J. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*. 18(3): 363-374 (2012).

27. Hirosumi J et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 420: 333–336 (2002).
28. Tuncman G et al. Functional in vivo interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in obesity and insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 10741–10746 (2006).
29. Solinas G et al. JNK1 in hematopoietically derived cells contributes to diet-induced inflammation and insulin resistance without affecting obesity. *Cell Metab.* 6: 386–397 (2007).
30. Xu H et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 112: 1821–1830 (2003).
31. Savoia C, Schffrin E. Inflammation in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hyperten* 15(2): 152–158 (2006).
32. Manavathongchai S, Bian A, Rho YH, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Stein CM. Inflammation and hypertension in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013.
33. Calder P, Ahluwalia N, Brouns F, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr* 106, S1–S78 (2011).
34. Herder C, Peltonen M, Koenig W, et al. Systemic immune mediators and lifestyle changes in the prevention of type 2 diabetes: results from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 55: 2340–2346 (2006).
35. McCurdy C, Klemm D. Adipose tissue insulin sensitivity and macrophage recruitment: Does PI3K pick the pathway? *Adipocyte.* 2(3):135–42 (2013). doi: 10.4161/adip.24645.
36. Sena C, Pereira A, Seïça R. Endothelial dysfunction a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Aug 29; 1832(12):2216–2231 (2013). doi: 10.1016/j.bbadis.2013.08.006.
37. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Frühbeck G. Adipose tissue immunity and cancer. *Front Physiol.* 4: 275 (2013).
38. Olsen L, Issinger O, Guerra B. The yin and yang of redox regulation. *Redox Rep.* 18(6): 245–252 (2013).
39. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, Cesari M, Nourhashemi F. Proinflammatory cytokines, aging and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc.* 2013 doi:pii: S1525-8610(13)00280-6. 10.1016/j.jamda.2013.05.009.
40. Sharman M, Volek J. Weight loss leads to reductions in inflammatory biomarkers after a very low- carbohydrate diet and a low-fat diet in overweight men. *Clin Sci (Lond)* 107: 365–369 (2004).
41. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol* 44: 152–158 (2004).
42. Dai J, Miller AH, Bremner JD, et al. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with circulating interleukin-6 among middle-aged men: a twin study. *Circulation* 117: 169–175 (2008).
43. Salas-Salvado J, Garcia-Arellano A, Estruch R, et al. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 62: 651–659 (2008).
44. Grimble R, Howell W, O'Reilly G, et al. The ability of fish oil to suppress tumor necrosis factor alpha production by peripheral blood mononuclear cells in healthy men is associated with polymorphisms in genes that influence tumor necrosis factor alpha production. *Am J Clin Nutr* 76: 454–459 (2002).
45. Finot P, Magnenat E. Metabolic transit of early and advanced Maillard products. *Prog Food Nutr Sci* 5:193–207 (1981).
46. Ahmed N. Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 67: 3–21 (2005).
47. Goldberg T, Cai W, Peppas M, et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc* 104: 1287–1291 (2004).
48. Esterbauer H, Schaur RJ & Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 11: 81–128 (1991).
49. Hidalgo F, Zamora R. Interplay between the maillard reaction and lipid peroxidation in biochemical systems. *Ann N Y Acad Sci* 1043: 319–326 (2005).
50. Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med* 83: 876–886 (2005).
51. Lander H, Tauras J, Ogiste J, et al. Activation of the receptor for advanced glycation end products triggers a p21(ras)-dependent mitogen-activated protein kinase pathway regulated by oxidant stress. *J Biol Chem* 272: 17810–17814 (1997).
52. Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med* 46: 223–234 (1995).
53. Baynes J. Dietary ALEs are a risk to human health– NOT!. *Mol Nutr Food Res* 51: 1102–1106 (2007).
54. Schiekofer S, Franke S, Andrassy M, et al. Postprandial mononuclear NF-kappaB activation is independent of the AGE-content of a single meal. *Exp Clin Endocrinol Diab* 114: 160–167 (2006).
55. Sebekova K, Somoza V, Jarcuskova M, et al. Plasma advanced glycation end products are decreased in obese children compared with lean controls. *Int J Pediatr Obes* 4: 112–118 (2009).
56. Uribarri J, Cai W, Peppas M, et al. (2007) Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62: 427–433 (2007).