

## Importancia de la dieta en la inflamación

P. Amigó-Correig, M. Bulló, F. Márquez-Sandoval, B. Vizmanos-Lamotte,  
C. Alegret, J. Salas-Salvadó

**Correspondencia:** Mònica Bulló. Unitat de Nutrició Humana. Departament de Bioquímica i Biotecnologia. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. C/Sant Llorenç, 21. 43201 REUS (SPAIN). Tel: 34-977-759313. Fax: 34-977-759322. E-mail : [monica.bullo@urv.cat](mailto:monica.bullo@urv.cat)

**Palabras clave:** Inflamación, adipocitoquinas, obesidad, síndrome metabólico, dieta Mediterránea, aceite de oliva, frutos secos.

### Abstract

In recent years, adipose tissue is no longer considered as being merely the reserves of fat in the body; rather it is considered as an endocrine organ. An excess of fat promotes the production and secretion of many adipocytokines and other substances, which participate in the regulation of energy in local and general fat stores in the body.

Current scientific evidence suggests that the relationship between plasma adipocytokine concentrations and the appearance of certain metabolic comorbidities associated with obesity is closer and more direct. Obesity is associated with a low-degree of chronic inflammation which improves with weight loss. As part of the interdisciplinary effort to treat these pathologies, it would be of interest in the future to evaluate dietetic interventions as a fundamental way of controlling obesity and its metabolic comorbidities because prudent diets are known that can improve this proinflammatory chronic state.

## **Introducción**

La obesidad, caracterizada por un exceso de grasa corporal, es una enfermedad crónica multifactorial, con gran repercusión sobre la morbilidad y la mortalidad del individuo (Salas-Salvadó, 2007). El tejido adiposo de individuos con obesidad, presenta una sobreexpresión de determinadas proteínas procoagulantes, una mayor liberación de AG libres y glicerol, así como la producción y secreción de adipoquinas como la leptina, el TNF o la IL-6, caracterizadas por su efecto pro-inflamatorio a nivel local o incluso sistémico (Horowitz, 1999). A través de múltiples mecanismos, estas adipoquinas son capaces de, por una parte regular el metabolismo de los carbohidratos y de las grasas, y por otra, determinar ciertas alteraciones metabólicas propias de la obesidad (Samad, 1996; Samad, 1998). Ello podría explicar en parte, el mayor riesgo que tiene un paciente obeso a presentar resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hipertensión arterial y dislipemia aterógena (bajos niveles de colesterol HDL, hipertrigliceridemia y un mayor número de partículas LDL pequeñas y densas). Todas estas comorbilidades explicarían, al menos en parte, el mayor riesgo de arterosclerosis y enfermedad cardiovascular que tienen los pacientes obesos.

Varios estudios sugieren un papel antiinflamatorio del consumo de determinados alimentos, así, un patrón alimentario adecuado puede ser de gran importancia como parte del tratamiento en un futuro inmediato.

## **Tejido adiposo e inflamación**

Además del papel mencionado anteriormente, el tejido adiposo también parece tener una actividad fagocitaria y microbicida importante (Charriere, 2003). Ello probablemente se debe al contenido celular presente en el tejido adiposo blanco: adipocitos, preadipocitos, fibroblastos, células endoteliales y macrófagos (Weisberg, 2003).

En la obesidad existe una hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos maduros. Sin embargo, este proceso es parcialmente reversible (Zhang, 1996). Así, una pérdida ponderal se asociaría a una disminución del tamaño de los adipocitos, una reducción de la infiltración por macrófagos del tejido, una disminución en la producción y secreción de adipocitoquinas y de otras sustancias que reclutan macrófagos (Cancello, 2005). Ello comportaría una mejoría de los marcadores sistémicos de inflamación como se ha visto en diferentes modelos de adelgazamiento.

Varios estudios han evidenciado una relación entre la sobreexpresión de ciertas adipocitoquinas por el tejido adiposo de pacientes obesos y ciertas enfermedades metabólicas propias de esta condición. Por ejemplo, los individuos con obesidad o diabetes mellitus tipo 2 presentan concentraciones plasmáticas de TNF superiores en comparación a individuos sanos en normopeso. Este incremento continuado de la secreción y liberación de adipocitoquinas a la circulación general, contribuye a desencadenar la cascada inflamatoria sistémica, aumentando el riesgo de aparición de comorbilidades metabólicas y con ello el riesgo de eventos cardiovasculares (Xu, 2003).

## **Dieta y respuesta inflamatoria**

La inflamación, puede ser inducida por una infección o herida, o también por una exposición crónica a algún factor proinflamatorio, como sería el caso una dieta poco saludable. Debido a que un proceso proinflamatorio crónico incrementa el riesgo de resistencia a la insulina, diabetes, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y/o cáncer, la modulación de la inflamación podría tener una importancia capital en la prevención y tratamiento de estas condiciones (Danesh, 2000; Ridker, 2004; Bulló, 2006). En la actualidad tenemos suficientes evidencias respecto al posible papel que tienen determinados nutrientes o alimentos en modular, a través de diferentes mecanismos, la inflamación. Algunos nutrientes tendrían capacidad antiinflamatoria, mientras que otros serían proinflamatorios. Es por tanto de vital importancia conocer cuáles son los nutrientes capaces de modular la inflamación y en qué cantidad se deben administrar para la prevención y tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades.

- Los azúcares simples y los cereales refinados se caracterizan por tener un elevado índice glucémico, es decir, aumentan rápidamente la glucemia postprandial así como los niveles de insulina. Esto provoca una hipoglucemia reactiva a las 3-4 horas, que conduce a la

sensación de hambre, así como a una disminución de la oxidación lipídica, favoreciendo probablemente la obesidad. La hiperglucemia y el ayuno, son capaces de reducir la disponibilidad de óxido nítrico, aumentando la producción de radicales libres capaces de activar el proceso inflamatorio al modular la Proteína Kinasa C (PKC) y la función NF- $\kappa$ B (Giugliano, 1997). Diferentes estudios epidemiológicos observacionales han demostrado una relación inversa entre el consumo de cereales integrales y los niveles periféricos de inflamación (Ma, 2006; Qi, 2006).

- Diferentes autores sugieren también un papel antiinflamatorio de ciertos ácidos grasos de la serie W3, entre los que cabe destacar el ácido decosaheptaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA). Este efecto antiinflamatorio de los ácidos grasos omega 3 ha sido observado tanto en individuos sanos como en individuos con enfermedad coronaria establecida (Madsen, 2001). Los ácidos W3 disminuirían el contenido de ácido araquidónico de las membranas celulares, hecho que conduce a la síntesis de eicosanoides con menor efecto inflamatorio en comparación a los de la serie W6. Estudios *in vitro* han demostrado que después de una incubación con DHA o con ácido alfa-linolénico (ALA) se reduce la producción de interleuquinas como la IL-6 o la IL-1 $\beta$  en células THP-1, en comparación a otro tipo de ácidos grasos (Zhao, 2005). También en estudios *in vivo* se ha demostrado que una ingesta elevada en W3 y baja en W6 comporta una disminución de las concentraciones periféricas de receptores solubles del TNF- $\alpha$  (tanto sTNFR1 como sTNFR-2) (Pischon, 2003).
- Se ha visto también que los pacientes con una alta ingesta de ácidos grasos trans, presentan unas concentraciones periféricas superiores de PCR, IL-6, sTNFR2, E-selectina, sICAM-1 y sVCAM-1, en comparación a aquellos que tienen un consumo inferior (Lopez-Garcia, 2005). En un estudio de diseño cruzado, se ha observado que al sustituir el 9% de los AG por saturados o trans, se produce un aumento de las concentraciones periféricas de IL-6 y PCR (Baer, 2004). Este efecto proinflamatorio de los ácidos grasos trans se encuentra altamente controvertido ya que otros estudios no muestran efectos proinflamatorios de este tipo de ácidos grasos.
- El aceite de oliva virgen es la fuente principal de AG monoinsaturados en los países mediterráneos, y por el hecho de no estar refinado, conserva todos sus compuestos fenólicos, caracterizados por tener propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (Fito, 2005; Perez-Jimenez, 2005). Según diferentes evidencias científicas, estos compuestos son capaces de disminuir la producción de algunos mediadores de la inflamación y de inhibir la producción de ciertos marcadores de adhesión endotelial *in vitro* (Carluccio, 2003).
- Los frutos secos, además de contener AG insaturados, tienen cantidades importantes de fibra, compuestos fenólicos, L-arginina (precursor de óxido nítrico), así como otras moléculas antiinflamatorias y antioxidantes (Salas-Salvadó, 2006). Es interesante hacer mención especial a las nueces, por su elevado contenido en ácido  $\alpha$ -linolénico, caracterizado por poseer propiedades antiinflamatorias (Zwarts, 1999). Estudios de intervención muestran que la ingesta de frutos secos comporta una disminución de algunos marcadores periféricos de la inflamación y función endotelial (Jiang, 2006). También se ha visto *in vivo* su capacidad en modular la función endotelial (Ros, 2004).
- Diferentes estudios epidemiológicos de cohortes han observado una relación inversa entre el consumo de frutas o verduras y las concentraciones periféricas de Proteína C Reactiva u otros marcadores de la inflamación. Mediante ensayos clínicos de intervención, una ingesta elevada de frutas y verduras se ha relacionado también con una disminución de la concentración de PCR y de homocisteína. Este efecto antiinflamatorio puede explicarse en parte por el elevado contenido en antioxidantes y otros fitoquímicos presentes en los productos vegetales (Devaraj, 2000; Sanchez-Moreno, 2003; Watzl, 2005).
- El consumo moderado de vino tinto, por su contenido en resveratrol así como otros polifenoles y flavonoides, parece contribuir a la prevención de enfermedad cardiovascular a través de diferentes mecanismos, entre los que cabe destacar su acción antiinflamatoria. Las concentraciones séricas de PCR, VCAM e ICAM, en hombres sanos, se vieron disminuidas con el consumo de 30g/d de vino tinto durante 4 semanas (Estruch, 2004). Esto podría explicarse por la inhibición de la síntesis y la liberación de citoquinas proinflamatorias, la

modificación de la síntesis de eicosanoides, la inhibición de la actividad inmune celular, o la inhibición de la inducción de la sintasa de óxido nítrico y la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (Rahman, 2006). Algunos estudios han demostrado que los flavonoides tienen un efecto inhibitorio de la adhesión molecular a nivel endotelial, disminuyendo así el riesgo de lesión aterosclerótica (Lotito, 2006).

También existen ciertas evidencias que sugieren que la adscripción a un patrón dietético saludable se asocia a una mejoría de la inflamación. Por ejemplo, mediante un estudio transversal realizado sobre 772 voluntarios de alto riesgo cardiovascular se observó que aquellos pacientes que consumían una dieta tipo mediterráneo tradicional tendían a tener menores niveles periféricos de inflamación. Los individuos que consumieron mayor cantidad de frutas y cereales presentaban una menor concentración de IL-6. A la vez, se observaron unas concentraciones séricas de VCAM-1, ICAM-1, IL-6 y PCR menores en aquellos individuos con una ingesta situada en el tercil superior de aceite de oliva virgen o frutos secos (Salas-Salvadó, 2006).

Partiendo de la misma población y mediante un estudio multicéntrico y randomizado, se observó también que aquellos pacientes que recibieron durante tres meses una intervención tipo mediterráneo suplementada con aceite de oliva virgen o frutos secos redujeron ciertos parámetros marcadores de la inflamación mientras que éstos no disminuyeron en el grupo que recibió las recomendaciones de una dieta baja en grasa. Paralelamente se produjeron otros cambios en diferentes factores de riesgo cardiovascular atribuibles a la intervención. Los pacientes adscritos a un patrón mediterráneo redujeron más las cifras de tensión arterial y presentaron una mejoría superior tanto del perfil lipídico como de la resistencia a la insulina en comparación a los pacientes adscritos a la dieta baja en grasa (Estruch, 2006).

## Conclusiones

Por todos los factores anteriormente citados, una dieta tipo Mediterráneo (caracterizada por un alto consumo de aceite de oliva virgen, frutos secos, fruta, verduras, pescado y cereales integrales; con un consumo moderado de vino tinto y un consumo bajo de carne y ácidos grasos trans) tendría un papel protector frente a patologías como la obesidad y sus comorbilidades, el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular. De ahí surge la importancia de que en un futuro inmediato las estrategias dietéticas se delimiten no tan solo pensando en la pérdida de peso del paciente con sobrepeso u obesidad, sino también en la prevención y control de las alteraciones metabólicas que puedan presentar.

**Agradecimientos.** Financiado en parte por el Ministerio de Educación y Ciencia CICYTAGL2005-0365 y por el Instituto de Salud Carlos III (Red Temática G03/140 y RD06/0045, y proyecto PI051839), España.

## Referencias

- Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracy RP. 2004 Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: A randomized crossover study. *American Journal of Clinical Nutrition* 79(6): 969-973.
- Bulló M, Casas-Agustench P, Amigó-Correig P, Aranceta J, Salas-Salvadó J. 2007 Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. *Public Health Nutrition*: En prensa.
- Cancello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, et. al. 2005 Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 54(8):2277-86.
- Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA, Massaro M, Scoditti E, Storelli C, et. al. 2003 Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: Antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 23(4): 622-629.

- Charrière G, Cousin B, Arnaud E, Andre M, Bacou F, Penicaud L, et. al. 2003 Preadipocyte conversion to macrophage: Evidence of plasticity. *Journal of Biological Chemistry* 278(11): 9850-9855.
- Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et. al. 2000 Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated meta-analyses. *British Medical Journal* 321(7255): 199-204.
- Devaraj S, Jialal I. 2000 Alpha tocopherol supplementation decreases serum C-reactive protein and monocyte interleukin-6 levels in normal volunteers and type 2 diabetic patients. *Free Radical Biology and Medicine* 29(8): 790-792.
- Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvador J, Ruiz-Gutierrez, Covas MI, et. al. 2006 Effects of a mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 145(1): 1-11.
- Estruch R, Sacanella E, Badia E, Antúnez E, Nicolás JM, Fernández-Solá J, et. al. 2004 Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: A prospective randomized crossover trial. *Effects of wine on inflammatory markers. Atherosclerosis* 175(1): 117-123.
- Fitó M, Cladellas M, de la Torre R, Martí J, Alcantara M, Pujadas-Bastardes M, et. al. 2005 Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: A randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis* 181(1): 149-158.
- Giugliano D, Marfella R, Coppola L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R, et. al. 1997 Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation* 95(7):1783-1790.
- Horowitz JF, Coppack SW, Paramore D, Cryer PE, Zhao G, Klein S. 1999 Effect of short-term fasting on lipid kinetics in lean and obese women. *American Journal of Physiology* 276(2 Pt 1): E278-E284.
- Jiang R, Jacobs DR, Jr, Mayer-Davis E, Moyses Szklo M, Herrington D, Jenny N, et. al. 2006 Nut and seed consumption and inflammatory markers in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *American Journal of Epidemiology* 163(3): 222-231.
- Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, et. al. 2005 Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *Journal of Nutrition* 135(3): 562-566.
- Lotito SB, Frei B. 2006 Dietary flavonoids attenuate TNFalpha -induced adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells: Structure-function relationships and activity after first-pass metabolism. *Journal of Biological Chemistry* 281(48):37102-10.
- Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, Lisa Chasan-Taber, Barbara C Olendzki, Elizabeth Jackson, et. al. 2006 Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *American Journal of Clinical Nutrition* 83(4): 760-766.
- Madsen T, Skou HA, Hansen VE, Fog L, Christensen JH, Toft E, et. al. 2001 C-reactive protein, dietary n-3 fatty acids, and the extent of coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* 88(10): 1139-1142.
- Perez-Jiménez F, Alvarez de Cienfuegos G, Badimon L, Banja G, Battino M, Blanco A, et. al. 2005 International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *Eur J Clin Invest* 35(7): 421-424.
- Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC, Rimm EB, et. al. 2003 Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation* 108(2): 155-160.
- Qi L, Meigs JB, Liu S, Manson JE, Mantzoros C, Hu FB. 2006 Dietary fibers and glycemic load, obesity, and plasma adiponectin levels in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29(7): 1501-1505.
- Rahman I, Biswas SK, Kirkham PA. 2006 Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochemical Pharmacology* 72(11):1439-1452.
- Ridker PM. 2004 High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: From concept to clinical practice to clinical benefit. *American Heart Journal* 148(1 Suppl): S19-26.

- Ros E, Nuñez I, Pérez-Heras A, Serra M, Gilabert R, Casals E, et. al. 2004 A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: A randomized crossover trial. *Circulation* 109(13): 1609-1614.
- Salas-Salvadó J, Bulló M, Pérez-Heras A, Ros E. 2006 Dietary fibre, nuts and cardiovascular diseases. *British Journal of Nutrition* 96, Suppl.2: S45-S51.
- Salas-Salvadó J, Garcia-Arellano A, Estruch R, Márquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M, et. al. 2006 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
- Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B y Grupo Colaborativo de la SEEDO. 2007 Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Medicina Clínica (Barcelona)* 128(5):184-96.
- Samad F, Pandey M, Loskutoff DJ. 1998 Tissue factor gene expression in the adipose tissues of obese mice. *Proceedings of the National Academic of Science U S A* 95(13): 7591-7596.
- Samad F, Yamamoto K, Loskutoff DJ. 1996 Distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in murine adipose tissue in vivo. induction by tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide. *Journal of Clinical Investigation* 97(1): 37-46.
- Sánchez-Moreno C, Cano MP, de Ancos B, Plaza L, Olmedilla B, Granado F, et. al. 2003 High-pressurized orange juice consumption affects plasma vitamin C, antioxidative status and inflammatory markers in healthy humans. *Journal of Nutrition* 133(7): 2204-2209.
- Watzl B, Kulling SE, Moseneder J, Barth SW, Bub A. 2005 A 4-wk intervention with high intake of carotenoid-rich vegetables and fruit reduces plasma C-reactive protein in healthy, nonsmoking men. *American Journal of Clinical Nutrition* 82(5):1052-1058.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr 2003 Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*. 112(12): 1796-1808.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et. al. 2003 Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation* 112(12): 1821-1830.
- Zhang B, Berger J, Hu E, Szalkowski D, White-Carrington S, Spiegelman BM, et. al. 1996 Negative regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene expression contributes to the antiadipogenic effects of tumor necrosis factor-alpha. *Molecular Endocrinology* 10(11): 1457-1466.
- Zhao G, Etherton TD, Martin KR, Vanden Heuvel JP, Gillies PJ, West SG, et. al. 2005 Anti-inflammatory effects of polyunsaturated fatty acids in THP-1 cells. *Biochemical Biophysics Research Communication* 336(3): 909-917.
- Zwarts L, Savage GP, McNeil DL. 1999 Fatty acid content of new zealand-grown walnuts (*juglans regia* L.). *International Journal of Food Science Nutrition* 50(3): 189-194.