

Revisiones

EFFECT OF DIET ON THE LOW-GRADE AND CHRONIC INFLAMMATION ASSOCIATED WITH OBESITY AND METABOLIC SYNDROME

Adipose tissue is an active endocrine and paracrine organ that releases a large number of cytokines and biomarkers, which are involved in the development of chronic diseases. These effects have been attributed to direct or indirect mechanisms acting on insulin resistance, inflammation and endothelial dysfunction. In addition, the expression and secretion of these biomarkers in various tissues can be influenced by dietary patterns, with an effect on inflammatory status. In this context, following an energy-balanced diet, moderate in carbohydrates, high in oleic and omega-3 fatty acids, and low in saturated and trans fatty acids, with high intake of fruits and legumes and moderate alcohol consumption, appears to have beneficial effects on the inflammatory state associated with obesity and the manifestations of metabolic syndrome. However, the long-term impact of habitual intake and the mechanisms involved in distinct physiological and pathological conditions remain unclear.

Key words: Caloric restriction. Nutrients. Mediterranean diet. Inflammation. Obesity. Metabolic syndrome.

Efecto de la dieta en la inflamación crónica y de bajo grado relacionada con la obesidad y el síndrome metabólico

HELEN H.M. HERMSDORFF^a, M. ÁNGELES ZULET^a, JOSEFINA BRESSAN^b Y J. ALFREDO MARTÍNEZ^a

^a*Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.*

^b*Departamento de Nutrición y Salud. Universidad Federal de Viçosa. Viçosa. Minas Gerais. Brasil.*

El tejido adiposo es un órgano endocrino y paracrino que libera una gran variedad de citocinas y biomarcadores involucrados en el desarrollo de enfermedades crónicas, debido a su efecto directo o indirecto en la resistencia insulínica, la inflamación y la disfunción endotelial. Por otro lado, la dieta puede influir la expresión y la secreción de estos biomarcadores en diferentes tejidos, lo que afecta al estado inflamatorio. En ese sentido, seguir una dieta ajustada en calorías, moderada en hidratos de carbono, abundante en ácidos grasos oleico y omega-3 y pobre en ácidos grasos saturados y trans, así como un consumo abundante de frutas y legumbres y moderado de alcohol, parece tener un efecto beneficioso en el estado inflamatorio relacionado con la obesidad y las manifestaciones del síndrome metabólico. Todavía quedan por dilucidar el efecto a largo plazo de la ingesta dietética y los mecanismos involucrados en distintos estados fisiológicos y patológicos.

Palabras clave: Restricción calórica. Nutrientes. Dieta mediterránea. Inflamación. Obesidad. Síndrome metabólico.

INTRODUCCIÓN

Cada vez hay más evidencia científica de que la obesidad está relacionada con la diabetes mellitus (DM) tipo 2 y con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV)^{1,2}. Esto se relaciona con la capacidad del tejido adiposo para secretar varios factores denominados adipocinas, como la leptina, el factor de necrosis tu-

La Línea Especial Nutrición, Obesidad y Salud (Universidad de Navarra LE/97) y el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra (Proyecto 22/2007) prestó ayuda económica. La Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior/Ministerio de Educación/Brasil otorgó una beca de estudios e investigación (CAPES/MEC/Doctorado Pleno/Proceso 375605-0).

Correspondencia: Dr. J.A. Martínez.
Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología. Universidad de Navarra.
Irunlarrea, 1. 31008 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: jalfmtz@unav.es

Manuscrito recibido el 30-11-2007 y aceptado para su publicación el 16-6-2008.

moral alfa (TNF α), la interleucina (IL) 6, el inhibidor de plasminógeno activado 1 (PAI-1), la resistina, la adiponectina y la proteína transportadora de retinol 4 (RBP4), entre otras^{3,4}.

Estas adipocinas están relacionadas en su gran mayoría, directa o indirectamente, con procesos inflamatorios y metabólicos que contribuyen a la aterosclerosis, dislipemias, hipertensión arterial, resistencia insulínica (RI) y DM2, y son un posible nexo entre la adiposidad y sus complicaciones⁴⁻⁶.

Además de la modificación de las concentraciones de adipocinas, en el proceso inflamatorio crónico y de bajo grado relacionado con la obesidad y el síndrome metabólico (SM) también destaca el aumento de las concentraciones de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) y marcadores de disfunción endotelial como las selectinas y las moléculas de adhesión, todos ellos relevantes en el aumento del riesgo de ECV^{3,4,6}.

Por otro lado, la ingesta calórica y la distribución de los macronutrientes en una alimentación habitual tienen un papel fundamental en el balance energético y el control del peso corporal^{7,8}; por ello la investigación sobre nuevas estrategias dietéticas para el tratamiento de la obesidad y sus complicaciones son tema de gran interés entre los investigadores y los clínicos^{9,10}.

En este contexto, diversos estudios epidemiológicos muestran la relación entre la dieta habitual y los marcadores inflamatorios relacionados con el SM¹¹⁻¹⁵. Así, además de la valoración de la pérdida de peso y grasa corporales y de los criterios clínicos del SM, actualmente se busca en los estudios de intervención nutricional la mejora del estado inflamatorio relacionado con la obesidad¹⁶⁻¹⁸.

De los factores dietéticos investigados, destacan el efecto de la restricción calórica¹⁹⁻²¹, macronutrientes²², especialmente los distintos ácidos grasos²³⁻²⁵ y los micronutrientes con propiedad antioxidante^{13,26,27}, además del consumo de alcohol. En estudios prospectivos y ensayos clínicos también se ha evaluado el efecto de la dieta mediterránea, dado que este patrón alimentario podría contener nutrientes y componentes bioactivos con un papel antioxidante y antiinflamatorio^{28,29}.

En este sentido, esta revisión tiene como objetivo discutir el efecto modulador en el estado inflamatorio—evaluado por la expresión y las concentraciones circulantes de adipocinas, citocinas, proteínas de fase aguda de origen hepático y marcadores de la disfunción endotelial— de la restricción calórica, la ingesta de los distintos macronutrientes y micronutrientes, el consumo de alcohol y seguir la dieta mediterránea.

RESTRICCIÓN CALÓRICA

En individuos obesos, la prescripción de dietas muy bajas en calorías (550-940 kcal/día), entre 3 y 6 semanas, además de una significativa pérdida de peso, produjo una reducción en la expresión de la leptina²⁰ y de

la RBP4³⁰ en el tejido adiposo, además de una reducción en las concentraciones circulantes de leptina^{19,30-32}, RBP4³⁰, IL-6^{21,33}, PAI-1³⁴, PCR y amiloide A (SAA)²¹. Sin embargo, estas dietas no tuvieron efecto en las concentraciones circulantes de adiponectina, resistina y TNF α ^{19,30-33} y aumentaron la expresión de TNF α ²⁰ y PAI-1³⁴ en el tejido adiposo.

Para los individuos con peso normal, sobrepeso y obesos, seguir dietas hipocalóricas (1.000-1.450 kcal/día) durante 4-12 semanas con una distribución de macronutrientes del 50-60% del valor calórico total (VCT) en hidratos de carbono, un 15-20% del VCT en proteínas y un 15-30% del VCT en lípidos, ocasionó una reducción en las concentraciones circulantes de leptina³⁵, IL-6, TNF α ³⁶ y PAI-1³⁷, así como de los biomarcadores PCR^{37,38} y molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1)³⁷. Respecto a la adiponectina, un estudio presentó reducción de sus concentraciones³⁵, mientras otros autores no encontraron diferencias significativas en este marcador^{30,38}.

La restricción calórica entre 500 y 600 kcal/día del VCT a corto y largo plazo (3 semanas hasta 8 meses) en individuos obesos produjo una reducción significativa de las concentraciones de leptina³⁹⁻⁴¹, IL-6, TNF α ⁴² y PCR^{39,42}. Sin embargo, para la RBP4, la restricción de 600 kcal/día del VCT durante 8 semanas, tras seguir una dieta muy baja en calorías (800 kcal/día), produjo un aumento en su expresión en tejido adiposo subcutáneo, así como un aumento de sus concentraciones plasmáticas³⁰.

De modo general, seguir una dieta con restricción calórica parece tener efecto en las concentraciones de los biomarcadores inflamatorios investigados, pero los resultados respecto al efecto de la restricción calórica en la expresión de estos marcadores todavía son controvertidos. Una explicación propuesta se relaciona con el momento en que se obtiene los valores de la expresión génica (inmediatamente después de la restricción calórica frente a estabilización del peso), lo cual es una causa de discordancia entre los estudios. Por ejemplo, en la evaluación de la expresión génica del tejido adiposo de individuos obesos, la restricción calórica (800 kcal/día, 6 semanas) resultó en el aumento significativo de la expresión de TNF α , IL-1, adiponectina, proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y lipasa sensible a hormona, todos involucrados en la actividad lipolítica de este tejido²¹. Estos resultados indican que el aumento de la expresión de adipocinas estimula la movilización de grasa en condiciones de restricción calórica. Otra hipótesis es que la pérdida de grasa corporal no es el único determinante de la disminución de las concentraciones de las adipocinas, lo que se justifica porque no se producen exclusivamente en el tejido adiposo, como por ejemplo los leucocitos mononucleares y el hígado, responsables en gran parte por la secreción de citocinas y proteínas de fase aguda, respectivamente^{4,21}. El grado de obesidad y el tiempo de duración de la intervención nutricional también pueden influir en la respuesta hepática y del tejido adiposo a la dieta.

HIDRATOS DE CARBONO

La expresión de TNF α , IL-6 e ICAM-1 en leucocitos de pacientes con SM fue significativamente mayor a las 2 h de la prueba de tolerancia a la glucosa que la de individuos sin SM. Al mismo tiempo, el cultivo celular de estos mismos leucocitos en un medio rico en glucosa presentó un aumento de la expresión de TNF α , IL-6 y sICAM-1 (del 71, el 44 y el 74%, respectivamente) respecto a un medio normal de cultivo. Estos datos respaldan la hipótesis de una mayor sensibilización de los leucocitos respecto a respuesta a la glucosa en individuos con SM, lo que aumenta el riesgo de DM2 y ECV⁴³.

En concordancia con estos hallazgos, algunos estudios transversales han obtenido una asociación positiva entre abundante ingesta de hidratos de carbono (> 60% del VCT) y el mayor riesgo de SM, comparado con la escasa (< 40% del VCT) o moderada (40-60% del VCT) en individuos con normopeso, sobrepeso u obesos^{44,45}.

En estudios de intervención nutricional en individuos obesos, tras el seguimiento de dietas relativamente ricas en hidratos de carbono (un 59-67% del VCT) se presentaron mayores concentraciones de leptina^{22,46,47} y de la proteína de fase aguda PCR, al mismo tiempo que menores concentraciones de adiponectina³⁸. A su vez, dietas pobres en hidratos de carbono (un 10-13% del VCT) produjeron una disminución de las concentraciones de IL-6⁴⁸ y TNF α ^{42,48,49}. Sin embargo, otros estudios no observaron efecto del contenido de hidratos de carbono en las concentraciones de adiponectina^{31,32}, IL-6^{42,49} y PCR⁵⁰.

Por otro lado, el contenido en fibra de la dieta se ha asociado inversamente con la ganancia de peso y es un factor protector contra la hipertensión arterial, según muestra el estudio de cohorte Seguimiento Universidad de Navarra^{51,52}. Además, el mayor consumo de fibra total (mediana, 22,36 g/día) y de fibra insoluble (mediana, 14,39 g/día) se presentó como factor de protección (OR = 0,37, $p < 0,01$ y OR = 0,32, $p < 0,01$) para la existencia de concentraciones de PCR ≥ 3 mg/l⁵³.

En estudios experimentales consistentes, la suplementación de 30 g/día con fibra disminuyó significativamente las concentraciones de PCR en individuos con normopeso⁵⁴, mientras una dieta pobre en fibra (4,6 g) condujo a menores concentraciones de adiponectina en pacientes diabéticos 2-4 h tras la comida⁵⁵. Además, la ingestión de alimentos de bajo índice glucémico también se ha asociado inversamente con las concentraciones de PCR y TNF α y positivamente con las concentraciones de adiponectina en diabéticos⁵⁶. De los mecanismos de acción propuestos, destaca el efecto de la fibra en un mejor control del peso corporal y el perfil glucémico, así como una mejora del perfil lipídico, que influye en la producción de citocinas y otros marcadores inflamatorios relacionados con las manifestaciones del SM^{56,57}.

Los resultados hasta hoy indican que la ingesta moderada en hidratos de carbono, junto con el consumo de alimentos ricos en fibra, podría tener un efecto beneficioso en el estado metabólico e inflamatorio de individuos obesos y diabéticos, mientras la ingesta abundante de este macronutriente parece favorecer la expresión de los biomarcadores inflamatorios.

PROTEÍNAS

La proteína es el macronutriente con mayor efecto termogénico por su alto coste metabólico de síntesis, hidrólisis, gluconeogénesis y excreción como urea⁷. Además, el contenido proteínico de la dieta puede aumentar la saciedad y reducir la ingesta calórica^{58,59}.

En individuos obesos, seguir una dieta isocalórica rica en proteína (índice hidratos de carbono:proteína 1:4 y un 25-30% del VCT en lípidos) durante 10 semanas mejoró la respuesta insulínica posprandial y disminuyó las concentraciones de triglicéridos respecto a una dieta rica en hidratos de carbono (índice hidratos de carbono:proteína 3:5 y un 25-30% del VCT en lípidos)⁶⁰. Otros autores obtuvieron tras 10 semanas de una dieta rica en proteína (el 30% del VCT) una mayor reducción de la leptinemia que con una dieta rica (el 55% del VCT) en hidratos de carbono (el 52 frente al 25% de reducción de las concentraciones plasmáticas en ayunas), con la misma proporción calórica en contenido de grasa (el 30% del VCT)^{22,61}. Sin embargo, el efecto en la pérdida y el mantenimiento del peso y la mejora metabólica de los pacientes tras el seguimiento de dietas hiperproteínicas a largo plazo (> 12 meses) no está debidamente establecido⁹.

Además, en pacientes hipercolesterolémicos y con ECV, la suplementación de L-arginina (9 o 21 g/día), precursor del óxido nítrico, parece tener efecto beneficioso en la función endotelial, pues aumenta la dilatación del flujo sanguíneo y reduce la adherencia de monocitos en la pared endotelial y las concentraciones de ICAM-1, selectina-P y selectina-E¹¹. Respecto al efecto de la proteína de soja en los marcadores de inflamación y disfunción endotelial, en mujeres posmenopáusicas y con SM, tomar 30 g/día durante 8 semanas como sustituto de una ración de carne roja de la dieta control produjo una reducción significativa en las concentraciones de selectina-E, IL-18, TNF α y PCR⁶², respecto a las concentraciones obtenidas tras la dieta control. Los mecanismos por los cuales la proteína de soja puede influir en el estado inflamatorio y en la función endotelial no son totalmente conocidos, pero los autores señalan que están relacionados con el contenido de isoflavonas, ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6 y fibra⁶². En este sentido, la suplementación de isoflavonas solas o agregadas a la proteína de soja durante 6-8 semanas redujo en mujeres posmenopáusicas las concentraciones de homocisteína⁶³ y PCR⁶⁴ y mejoraron las concentraciones de la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1) en muje-

res con el genotipo AluI para el receptor de estrógeno- β ⁶⁴.

ÁCIDOS GRASOS SATURADOS Y ÁCIDOS GRASOS TRANS

La ingesta de ácidos grasos saturados (AGS) y ácidos grasos trans (AGt) es un importante factor de riesgo de ECV debido a su efecto en el aumento del colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y en la reducción del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), que se relaciona con un perfil lipídico aterogénico^{65,66}.

En ratas, la ingesta de una dieta rica en AGS (5 g/100 g de dieta) produjo un aumento en la expresión de ARNm de la resistina y una reducción en la expresión de la adiponectina y del GLUT-4, mientras la ingesta de una dieta rica en AGt (1,5 g/100 g de dieta) produjo una sobreexpresión de la resistina y una expresión reducida del receptor activador del proliferador de peroxisoma-gamma (PPAR γ), lo que corrobora el efecto de estos ácidos grasos en el desarrollo de la resistencia insulínica⁶⁷.

Además, en estudios epidemiológicos se ha obtenido una correlación positiva entre la ingesta de AGS y las concentraciones circulantes de PCR^{16,68}. La mayor ingesta de AGt también se relacionó con mayores concentraciones de biomarcadores inflamatorios como TNF α , IL-6 y PCR²³ y marcadores de la función endotelial como VCAM-1 e ICAM-1 en individuos con sobrepeso⁶⁹. De este modo, los AGS y AGt podrían estar involucrados en el desarrollo del proceso proinflamatorio.

En pacientes con hipercolesterolemia, una dieta baja en AGS (el 30% del VCT en lípidos, de los que el 5% fueran AGS) durante 8 semanas produjo en estos sujetos una reducción significativa de las concentraciones de PCR respecto a los valores basales⁷⁰. En pacientes con sobrepeso e hipercolesterolemia moderada, la ingesta de una margarina hidrogenada de soja que representaba el 30% del VCT (el 8,5% en AGS; el 6,7% en AGt; el 8,5% en ácidos grasos monoinsaturados y el 6,3% del VCT en ácidos grasos poliinsaturados) llevó a un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de TNF α e IL-6 respecto al consumo del mismo contenido calórico en forma de aceite de soja (el 7,3% en AGS; el 0,6% en AGt; el 8,1% en ácidos grasos monoinsaturados y el 12,5% del VCT en ácidos grasos poliinsaturados) tras 32 días⁷¹. A su vez, en una dieta con una distribución en macronutrientes del 47% del VCT en hidratos de carbono, el 15% en proteínas y el 39% en lípidos, la ingesta del 8% de los lípidos en forma de AGt produjo un aumento en las concentraciones de PCR y selectina-E respecto a la sustitución de los AGt por hidratos de carbonos o ácido oleico¹⁶.

Los posibles mecanismos de acción de estos ácidos grasos en la inflamación y la función endotelial están relacionados con su incorporación a los fosfolípidos

de las membranas celulares del endotelio vascular, monocitos, macrófagos y adipocitos, que altera la función de receptores específicos de estas células y vías de señalización y transcripción⁶⁵. Así, un aumento de la ingesta de AGS y AGt, además de favorecer un perfil lipídico aterogénico, parece aumentar el riesgo de DM2 y ECV por mecanismos proinflamatorios.

ÁCIDOS GRASOS MONOINSATURADOS Y POLIINSATURADOS

De entre los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), el ácido oleico es el principal componente, y el aceite de oliva y las nueces son importantes fuentes de este ácido graso, principalmente en la dieta mediterránea. La sustitución de los AGS por los AGMI tiene efecto beneficioso en el perfil lipídico, con una reducción de las concentraciones de cLDL y triglicéridos, manteniendo altas las concentraciones de cHDL, y tiene un importante papel en la prevención de la arteriosclerosis¹⁵. Estudios observacionales han descrito una asociación inversa de la ingesta de aceite de oliva con la ganancia de peso en individuos sanos⁷² y con la expresión de TNF α y VCAM-1⁷³, así como con el desarrollo de aterosclerosis⁷⁴, en individuos con alto riesgo de ECV.

El consumo durante 4 semanas de dietas ricas en AGMI, teniendo como fuente las nueces (45-60 g), produjo reducciones en la expresión de VCAM-1 en pacientes hipercolesterolémicos²⁵. En individuos con sobrepeso, una dieta con el 39% del VCT en lípidos (de los cuales el 8% era ácido oleico), el 15% en proteínas y el 47% en hidratos de carbono llevó a una reducción significativa en las concentraciones de IL-6 respecto a su sustitución por AGS (el 8% del VCT) y con una misma proporción total de lípidos¹⁶. Además, la ingesta de 500 ml/día de leche enriquecida con ácido oleico (5,7 g), entre otros componentes, disminuyó las concentraciones de triglicéridos, colesterol total y cLDL en pacientes con SM y también las concentraciones de PCR en pacientes con ECV^{75,76}.

Se está investigando mucho sobre el papel de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) en el estado inflamatorio y en el desarrollo de ECV^{11,77}. Entre ellos destacan los ácidos grasos omega-3 (alfalinolénico [ALA], eicosapentanoico [EPA], docosahexaenoico [DHA]) y los ácidos grasos omega-6 (linoleico [LA]), ambos nutrientes esenciales. EPA y DHA se encuentran preferentemente en los pescados y sus aceites, mientras que el ALA, un precursor de esos dos, tiene como fuentes los aceites de canola, soja y linaza y las nueces. En un reciente metaanálisis de 14 estudios clínicos aleatorizados, 25 estudios prospectivos de cohorte y 7 de casos y controles, la ingesta de omega-3 procedente de pescados y aceite de pescado se asoció inversamente a la mortalidad súbita o por ECV⁷⁷.

Los ácidos grasos EPA y DHA reducen la producción de prostaglandinas y leucotrienos proinflamatorios originados en el metabolismo del ácido araquidónico, lo que indica su relevancia en el estado inflamatorio²⁴. Además pueden influir en otros aspectos de la patogenia de las ECV como el perfil lipídico sérico, la oxidación de estos lípidos, la agregación plaquetaria y la arritmia¹¹. Sin embargo, los mecanismos biológicos antiinflamatorios y antiaterogénicos no están claramente establecidos, de modo que la hipótesis de que los omega-3 son moduladores de otros biomarcadores inflamatorios y de la disfunción endotelial asociados a la obesidad y al SM continúa siendo investigada.

Así, en una población sana, la menor ingesta de ALA se asoció a mayores concentraciones de PCR, mientras la menor ingesta de EPA está asociada a mayores concentraciones de IL-6. Igualmente, en esta población, la ingesta total de ácidos grasos omega-3 estuvo inversamente asociada con las concentraciones de IL-6, TNF α , IL-1⁷⁸, PCR, VCAM-1, ICAM-1 y selectina-E⁷⁹. La suplementación con EPA a 1 g/kg de peso en ratas obesas por dieta de cafetería llevó a una menor ganancia de peso y menor expresión de TNF α , al mismo tiempo que la expresión de adiponectina se presentó aumentada⁸⁰.

Las concentraciones de PCR, SAA e IL-6 se redujeron el 38, el 23,1 y el 10,5%, respectivamente, tras la ingesta diaria de 15 ml de aceite de linaza (rico en ALA) durante 3 meses en pacientes dislipidémicos; sin embargo, las concentraciones de estos marcadores no se modificaron tras ingesta de 15 ml de aceite de girasol (rico en LA)²⁴. Otro estudio con pacientes hipercolesterolémicos también encontró un mayor efecto antiinflamatorio tras el consumo de una dieta rica en ALA (ALA, 6,5; LA, 10,5% del VCT), comparada con la de otra rica en LA (ALA, 3,6%; LA, 12,5% del VCT), evidenciada por la reducción significativa de PCR, VCAM-1 y selectina-E⁸¹.

Además, seguir durante 8 semanas dietas hipocalóricas para la pérdida de peso, variando el tipo de pescado o aceite (aceite de girasol frente a bacalao, frente a salmón, frente a aceite de pescado) y con misma distribución energética de hidratos de carbono, proteínas y lípidos (el 50, el 20 y el 30% del VCT, respectivamente), produjo una mayor y significativa pérdida de peso y circunferencia de la cintura en los individuos que consumieron pescado blanco o salmón (3 raciones de 150 g/ semana) o aceite de pescado (6 cápsulas/semana), respecto a la dieta control (6 cápsulas placebo/semana)⁸², lo que indica que su inclusión en un plan dietético podría tener efecto beneficioso en el tratamiento de la obesidad y las complicaciones propias del SM.

En suma, los ácidos grasos oleico y omega-3 poseen un potencial antiinflamatorio frente al LA, y se debe considerar aportarlo en una estrategia dietética para el tratamiento de la obesidad y el SM y la prevención de las ECV.

ALCOHOL

En un metaanálisis, la ingesta de 20 g de alcohol/día disminuyó en un 20% el riesgo de ECV, mientras una ingesta > 89 g/día aumentó el riesgo, presentando una curva entre ingesta de alcohol y mortalidad por ECV en forma de J. Además, los análisis mostraron diferencias significativas en función del sexo, de modo que una ingesta de 10 g/día resultó factor protector de ECV y la > 52 g/día, factor de riesgo para las mujeres, mientras una ingesta de 25 g/día y una mayor 114 g/día serían factores protector y de riesgo para los varones, respectivamente. Estos resultados indican la mayor susceptibilidad de la mujer a la dosis de alcohol en cuanto a sus efectos protector o perjudicial⁸³.

El consumo moderado de alcohol ($\leq$ 1-2 raciones/día) también está asociado a un menor riesgo de SM en individuos con normopeso u obesidad. La curva en forma de J entre alcohol y riesgo de SM se acompañó de una menor oxidación del cLDL, mayores concentraciones de cHDL, menor presión arterial, menores concentraciones de insulina y aumento en la sensibilidad insulínica, lo que indica una mejora de los factores clínicos relacionados con el SM^{45,84}.

En estudios transversales realizados sobre poblaciones de grandes cohortes americanas (PRINCE Study y Women's Healthy Study) y de una cohorte del área mediterránea (estudio MONICA), el consumo moderado de alcohol tuvo relación inversa con las concentraciones de PCR y fibrinógeno, independientemente del tipo de bebida alcohólica (licor, vino o cerveza), el índice de masa corporal, los factores del estilo de vida, el uso de estatinas y los antecedentes de ECV. Sin embargo, las cantidades de etanol han variado entre los estudios, pues la población del Mediterráneo presentó una mayor ingesta de etanol (20-60 g/día) como factor de protección que las poblaciones americanas estudiadas (6-12 g/día)^{14,85-87}.

En un estudio de intervención, 40 varones de una región mediterránea (Barcelona) consumieron 30 g de etanol/día de vino o ginebra durante 28 días. El consumo de vino y ginebra disminuyó las concentraciones de IL-1 y fibrinógeno, pero sólo la ingesta diaria de vino produjo una reducción significativa en las concentraciones de PCR, VCAM-1, ICAM-1 y MCP-1⁸⁸.

Parece que el alcohol suprime la síntesis de citocinas y quimiocinas proinflamatorias por su efecto inhibitor de la expresión de IL-6, que sería una de las principales reguladores de la expresión de las proteínas de fase aguda. Además, la ingesta de alcohol parece estimular la expresión de adiponectina en los adipocitos⁸⁸. Por otro lado, las concentraciones de IL-6 y TNF α se encuentran elevadas en individuos con enfermedades hepáticas alcohólicas, de modo que la ingesta excesiva de alcohol podría modular al alza el estado proinflamatorio^{14,86,89}.

MICRONUTRIENTES

Las frutas y los vegetales son ricos en micronutrientes, con importante papel antioxidante como las vitaminas C y E y los minerales selenio y cinc, que pueden participar en los mecanismos protectores atribuidos a estos alimentos y modular el estado inflamatorio y oxidativo relacionados con la obesidad^{52,90}.

La ingesta de frutas y vegetales tiene relación inversa con la ganancia de peso⁵², las manifestaciones clínicas del SM^{51,91} y menores concentraciones de PCR⁹¹. Al mismo tiempo, dietas enriquecidas en frutas y legumbres ocasionaron menores concentraciones de colesterol total, cLDL oxidado, malondialdehído (MDA) y PCR que dietas hipocalóricas o pobres en estos alimentos, y mejoraron el estrés oxidativo e inflamatorio, relacionados con la obesidad^{12,27,92}.

Respecto a la relación de los micronutrientes con el estado inflamatorio, diversos estudios observacionales indican que la ingesta total de antioxidantes⁹³ se relaciona con menores concentraciones de PCR, mientras la ingesta de vitamina E y selenio conlleva menores concentraciones plasmáticas de RBP4⁹⁴. Igualmente, mayores concentraciones plasmáticas de vitaminas C, E y A y selenio tienen relación con menores concentraciones de PCR⁹⁵ y menor riesgo de SM⁹⁶.

En pacientes con ECV, la suplementación diaria con las vitaminas folato (5 mg), B₂ (5 mg), B₆ (50 mg) y B₁₂ (0,4 mg) durante 14 días disminuyó las concentraciones de homocisteína, PCR y MDA²⁶. Otro estudio presentó una reducción de las concentraciones de IL-6 en mujeres posmenopáusicas tras la suplementación con alfatocoferol (400 UI) durante 4 semanas¹⁷, mientras la suplementación con este nutriente (1.200 UI) redujo las concentraciones de PAI-1 y selectina-P en diabéticos⁹⁷. Cuando sujetos sanos recibieron una dieta rica en grasa (el 59,2% del VCT) enriquecida con vitaminas C (184 mg) y E (19,5 mg), betacaroteno (15 mg) y fibra (9,6 g), su respuesta de agregación plaquetaria y las concentraciones de PAI-1 fueron menores que con una dieta rica en grasa sin suplementar, además de responder mejor a la L-arginina, reduciendo significativamente la presión arterial¹³. Sin embargo, la suplementación diaria con las vitaminas C (250 mg) y E (91 mg) durante 3 años no tuvo efecto en las concentraciones de IL-6, TNF α y PCR en hipercolesterolémicos⁹⁸.

A su vez, el selenio es un mineral esencial aparentemente involucrado en la protección contra el daño causado por el estrés oxidativo mediante enzimas como la glutatión peroxidasa y otras selenoproteínas, de modo que su suplementación está asociada a una mayor actividad enzimática, una disminución de la peroxidación lipídica y menor riesgo de ECV⁹⁹. Por otra parte, el tratamiento in vitro de células endoteliales humanas de la vena umbilical con selenio inhibió la expresión ICAM-1, VCAM-1 y selectina-E inducida por el TNF α ¹⁰⁰. En 14 sujetos sanos, la suplementación de 110 μ g de selenio/día durante 10 días disminuyó las concentraciones de cLDL y MDA¹⁰¹. Ade-

más, en individuos sanos, la ingesta diaria de selenio tuvo una significativa relación inversa con las concentraciones de RBP4, adipocina investigada por su relación con las manifestaciones del SM⁹⁴.

En un estudio de seguimiento de 10 años, el mayor consumo diario de magnesio dietético (mediana, 433 mg) fue un significativo factor protector contra las ECV, infarto de miocardio y muerte por ECV, respecto a una baja ingesta diaria del mineral (mediana, 255 mg)¹⁰². Por otra parte, la suplementación de magnesio (365 mg/día) resultó en una mejora significativa de la función endotelial (aumento de la vasodilatación) y una mayor tolerancia (en minutos) a la actividad física¹⁰³. De este modo, el magnesio también podría ser un micronutriente esencial, de relevancia en el estudio de los biomarcadores de inflamación y de disfunción endotelial.

En este sentido, un análisis transversal de la cohorte Nurse's Health Study obtuvo una asociación negativa y estadísticamente significativa entre magnesio dietético y las concentraciones de PCR y selectina-E¹⁰⁴. Además, las mujeres con un mayor consumo de magnesio presentaron una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de PCR y selectina-E, del 24 y el 14%, respectivamente, cuando fueron comparadas con las obtenidas con una baja ingesta de este mineral (medianas, 356 frente a 225 mg/día)¹⁰⁴.

De este modo, los micronutrientes con capacidad antioxidante, además de las vitaminas del complejo B, pueden desempeñar una función moduladora del estado oxidativo e inflamatorio y de la función endotelial, que puede variar de acuerdo con la combinación de estos nutrientes, la dosis y su forma de administración (en alimentos o suplementos).

DIETA MEDITERRÁNEA

La dieta mediterránea normalmente está caracterizada por ingesta abundante en vegetales, legumbres, frutas, nueces y cereales integrales y aceite de oliva, pero escasa en AGS, de moderada a abundante de pescado y escasa de carnes y aves, de escasa a moderada de alimentos lácteos, principalmente en forma de quesos y yogures, y moderada de alcohol, principalmente en forma de vino y durante las comidas¹⁰⁵.

Seguir la dieta mediterránea tiene relación inversa con la mortalidad por ECV en poblaciones griega y española^{106,107} y también se ha detectado menores concentraciones de TNF α , VCAM-1 y MCP-1 en pacientes con angina de pecho^{29,73}. Además, el consumo de algunos alimentos que componen la dieta mediterránea (frutas, cereales, aceite de oliva virgen y nueces) se ha asociado con menores concentraciones de marcadores inflamatorios y de función endotelial (IL-6, VCAM-1, ICAM-1)¹⁰⁸.

En este sentido, el ensayo clínico aleatorizado del estudio PREDIMED, mantener una alimentación basada en la dieta mediterránea suplementada con aceite de oli-

TABLA 1. Efecto de la ingesta dietética en las concentraciones de biomarcadores inflamatorios y de disfunción endotelial*

Ingesta dietética	Efecto en las concentraciones de biomarcadores inflamatorios	Referencias
Dieta muy baja en calorías (550-940 kcal/día)	↓ leptina, IL-6, RBP4, PAI-1, PCR, SAA; sin efecto: adiponectina, resistina	19, 21, 30-34
Dietas hipocalóricas (1.000-1.450 kcal/día)	↓ leptina, IL-6, TNFα, PAI-1, PCR, ICAM-1; sin efecto: adiponectina	30, 35-38
Restricción calórica (500-600 kcal/día)	↓ leptina, IL-6, TNFα, PCR	39-42
Hidratos de carbono	Ingesta alta: ↑ leptina, IL-6; ↓ adiponectina. Ingesta baja: ↓ IL-6, TNFα	22, 42, 46-50
Fibra	Ingesta alta: ↑ TNF-R2, PCR. Ingesta baja: ↓ adiponectina	51-54, 57-58
L-arginina	↓ ICAM-1, selectinas E y P	11
Proteína de soja	↓ TNFα, IL-18, PCR, homocisteína, selectina-E	63-64
Ácido graso saturado	↑ PCR, fibrinógeno	16, 66-67
Ácido graso trans	↑ IL-6, TNFα, PCR, VCAM-1, ICAM-1, selectina-E	16, 23
Ácido oleico	↓ IL-6, PCR, VCAM-1	25, 72-74
Ácidos grasos omega-3	↓ IL-1, IL-6, TNFα, PCR, SAA, VCAM-1, ICAM-1, selectina-E	24, 75-79
Micronutrientes con propiedades antioxidantes	↓ IL-6, RBP4, PAI-1, PCR, MDA, selectina-E y selectina-P	17, 26, 90-95, 97, 102-104
Patrón de dieta mediterránea	Elevada adherencia: ↓ IL-6, IL-18, TNFα, VCAM-1, ICAM-1, MCP-1	29, 71, 106-109
Alcohol	Ingesta moderada: ↓ IL-1, PCR, fibrinógeno, VCAM-1, ICAM-1	14, 84-87

ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1; IL: interleucina; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1; MDA: malondialdehído; PAI-1: factor inhibidor de plasminógeno activado 1; PCR: proteína C reactiva; RBP4: proteína transportadora de retinol 4; SAA: amiloide A; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa; VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular 1.

*Hallazgos obtenidos en estudios observacionales y de intervención nutricional.

va virgen (1 l/semana) o nueces (30 g/día) durante 3 meses resultó en reducción de la presión arterial, menores concentraciones de glucosa e insulina y mayores concentraciones de cHDL que siguiendo una dieta baja en grasas. Además, los sujetos que siguieron la dieta suplementada con las nueces presentaron menores concentraciones de colesterol total y triglicéridos. Las concentraciones de PCR para la dieta suplementada con aceite de oliva virgen y las concentraciones de IL-6, VCAM-1, ICAM-1 para ambas fueron significativamente menores que al inicio del estudio²⁸. Otro estudio de intervención, llevado a cabo durante 2 años, logró aumentar significativamente el consumo de aceite de oliva (15 frente a 26,8 g/día), frutas, hortalizas, legumbres y nueces (198 frente a 487 g/día), con el consecuente incremento en la ingesta diaria de AGMI (el 9 frente al 12,4% del VCT), fibra (14 frente a 32 g) y omega-3 (0,6 frente a 1,5 g) en los individuos con SM. Esta modificación vinculada al patrón mediterráneo resultó en una mejora de los perfiles glucídico y lipídico y una reducción significativa de las concentraciones de PCR (−1 mg/l; $p = 0,01$), IL-6 (−0,7 pg/ml; $p = 0,02$), IL-7 (−0,5 pg/ml; $p = 0,04$) e IL-18 (−0,7 pg/ml; $p = 0,03$), entre otros marcadores¹⁰⁹. Sin embargo, en pacientes con ECV en Alemania, una dieta con patrón mediterráneo no obtuvo modificaciones significativas ($p > 0,05$) en las concentraciones de marcadores inflamatorios como PCR y fibrinógeno ni en el perfil lipídico circulante (concentraciones de colesterol total y triglicéridos)¹¹⁰.

Así, la dieta mediterránea tuvo un efecto beneficioso en la presión arterial, la resistencia insulínica, el perfil lipídico y los biomarcadores inflamatorios posiblemente relacionado con una sinergia entre los diferentes mecanismos de acción de los nutrientes, los ingredientes y los alimentos que caracterizan esta dieta, lo que confirma el

papel beneficioso de la dieta mediterránea sobre una excesiva ganancia de peso y sus complicaciones, como la inflamación¹¹¹. Sin embargo, todavía hay que investigar sobre los efectos de la dieta mediterránea en pacientes con ECV y de países no mediterráneos.

En la tabla 1 se resumen los hallazgos más relevantes, obtenidos en estudios observacionales y de intervención nutricional, respecto al efecto de la ingesta calórica, los nutrientes y el consumo del alcohol en el estado inflamatorio.

CONSIDERACIONES FINALES

En resumen, los estudios descritos en esta revisión, los cuales fueron realizados con cultivos celulares, modelos animales y sujetos sanos o con por lo menos un criterio de SM, indican un efecto relevante de la dieta en diversos biomarcadores inflamatorios. De hecho, la dieta influye en su expresión y su secreción en los tejidos adiposo, hepático y endotelial vascular. Además, es importante destacar que tanto la calidad y la cantidad de los nutrientes como la distribución de macronutrientes y la presencia de componentes bioactivos en la dieta, junto con el patrón dietético y el estilo de vida adoptado por la población, son factores determinantes para el mantenimiento y la promoción de una mejora del estado inflamatorio relacionado con la obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, SEEDO GC. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Med Clin (Barc). 2007;128:184-96.

2. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep. 2000;894:1-253.
3. Rana JS, Nieuwdorp M, Jukema JW, Kastelein JJ. Cardiovascular metabolic syndrome –An interplay of, obesity, inflammation, diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:218-32.
4. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006; 444:875-80.
5. Hermesdorff HH, Monteiro JB. [Visceral, subcutaneous or intramuscular fat: where is the problem?]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48:803-11.
6. Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp*. 2007;22: 511-27.
7. Hermesdorff HH, Volp ACP, Bressan J. [Macronutrients profile affects diet-induced thermogenesis and energy intake]. *Arch Latinoam Nutr*. 2007;57:33-42.
8. Martínez JA, Moreno MJ, Marques-Lopes I, Martí A. [Causes of obesity]. *An Sist Sanit Navar*. 2002;25 Suppl 1:17-27.
9. Abete I, Parra MD, Zulet MA, Martínez JA. Different dietary strategies for weight loss in obesity: role of energy and macronutrient content. *Nutr Res Rev*. 2006;19:5-17.
10. Zulet MA, Berknepe ME, Martínez J. Comparison of dietary approaches to treat obesity based on the different carbohydrate/fat content: Impact on weight loss and lipid profile. *Curr Nutr Food Sci*. 2005;1:13-21.
11. Brown AA, Hu FB. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:673-86.
12. Crujeiras AB, Parra D, Abete I, Martínez JA. A hypocaloric diet enriched in legumes specifically mitigates lipid peroxidation in obese subjects. *Free Radic Res*. 2007;41:498-506.
13. Esposito K, Nappo F, Giugliano F, Giugliano G, Marfella R, Giugliano D. Effect of dietary antioxidants on postprandial endothelial dysfunction induced by a high-fat meal in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:139-43.
14. Imhof A, Woodward M, Doering A, Helbecque N, Loewel H, Amouyel P, et al. Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers of inflammation in western Europe: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille). *Eur Heart J*. 2004;25:2092-100.
15. Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M. The cardioprotective benefits of monounsaturated fatty acid. *Altern Ther Health Med*. 2006;12:24-30.
16. Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracy RP. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:969-73.
17. Carr BR, Khan N, Adams-Huet B, Kakarla N, Havelock JC, Gell J. Effect of vitamin E supplementation with and without hormone therapy on circulatory inflammatory markers in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2006;85:667-73.
18. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:1799-804.
19. Anderlova K, Kremen J, Dolezalova R, Housova J, Haluzikova D, Kunesova M, et al. The influence of very-low-calorie-diet on serum leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in obese women. *Physiol Res*. 2006;55:277-83.
20. Bastard JP, Hainque B, Dusserre E, Bruckert E, Robin D, Vallier P, et al. Peroxisome proliferator activated receptor-gamma, leptin and tumor necrosis factor-alpha mRNA expression during very low calorie diet in subcutaneous adipose tissue in obese women. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15:92-8.
21. Salas-Salvado J, Bulló M, Garcia-Lorda P, Figueredo R, Del Castillo D, Bonada A, et al. Subcutaneous adipose tissue cytokine production is not responsible for the restoration of systemic inflammation markers during weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30:1714-20.
22. Labayen I, Diez N, Parra MD, González A, Martínez JA. Time-course changes in macronutrient metabolism induced by a nutritionally balanced low-calorie diet in obese women. *Int J Food Sci Nutr*. 2004;55:27-35.
23. Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Joshipura K, Willett WC, et al. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79:606-12.
24. Rallidis LS, Paschos G, Liakos GK, Velissaridou AH, Anastasiadis G, Zampelas A. Dietary alpha-linolenic acid decreases C-reactive protein, serum amyloid A and interleukin-6 in dyslipidaemic patients. *Atherosclerosis*. 2003;167:237-42.
25. Ros E, Nunez I, Perez-Heras A, Serra M, Gilabert R, Casals E, et al. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation*. 2004;109:1609-14.
26. Ullegaddi R, Powers HJ, Gariballa SE. B-group vitamin supplementation mitigates oxidative damage after acute ischaemic stroke. *Clin Sci (Lond)*. 2004;107:477-84.
27. Watzl B, Kulling SE, Moseneder J, Barth SW, Bub A. A 4-wk intervention with high intake of carotenoid-rich vegetables and fruit reduces plasma C-reactive protein in healthy, nonsmoking men. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:1052-8.
28. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1-11.
29. Serrano-Martínez M, Palacios M, Lezaun R. Monocyte chemoattractant protein-1 concentration in coronary sinus blood and severity of coronary disease. *Circulation*. 2003;108:e75.
30. Vitkova M, Klimcakova E, Kovacicova M, Valle C, Moro C, Polak J, et al. Plasma levels and adipose tissue messenger ribonucleic acid expression of retinol-binding protein 4 are reduced during calorie restriction in obese subjects but are not related to diet-induced changes in insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2330-5.
31. Garaulet M, Viguier N, Porubsky S, Klimcakova E, Clement K, Langin D, et al. Adiponectin gene expression and plasma values in obese women during very-low-calorie diet. Relationship with cardiovascular risk factors and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:756-60.
32. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu MY, Smith EO, et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2697-703.
33. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3338-42.
34. Bastard JP, Vidal H, Jardel C, Bruckert E, Robin D, Vallier P, et al. Subcutaneous adipose tissue expression of plasminogen activator inhibitor-1 gene during very low calorie diet in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:70-4.
35. Wolfe BE, Jimerson DC, Orlova C, Mantzoros CS. Effect of dieting on plasma leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in healthy volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:332-8.
36. Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:535-42.

37. Clifton PM, Keogh JB, Foster PR, Noakes M. Effect of weight loss on inflammatory and endothelial markers and FMD using two low-fat diets. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:1445-51.
38. Kasim-Karakas SE, Tsodikov A, Singh U, Jialal I. Responses of inflammatory markers to a low-fat, high-carbohydrate diet: effects of energy intake. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:774-9.
39. Giannopoulou I, Fernhall B, Carhart R, Weinstock RS, Baynard T, Figueroa A, et al. Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2005;54:866-75.
40. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res*. 2003;11:1048-54.
41. Ryan AS, Nicklas BJ, Berman DM, Elahi D. Adiponectin levels do not change with moderate dietary induced weight loss and exercise in obese postmenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:1066-71.
42. Sharman MJ, Volek JS. 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)*. 2004;107:365-9.
43. Kempf K, Rose B, Herder C, Haastert B, Fusbahn-Laufenburg A, Reifferscheid A, et al. The metabolic syndrome sensitizes leukocytes for glucose-induced immune gene expression. *J Mol Med*. 2007;85:389-96.
44. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Modifiable lifestyle factors and the metabolic syndrome in older men: Effects of lifestyle changes. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:1909-14.
45. Zhu S, St-Onge MP, Heshka S, Heymsfield SB. Lifestyle behaviors associated with lower risk of having the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2004;53:1503-11.
46. Raben A, Astrup A. Leptin is influenced both by predisposition to obesity and diet composition. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:450-9.
47. Weigle DS, Cummings DE, Newby PD, Breen PA, Frayo RS, Matthys CC, et al. Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1577-86.
48. Nicklas BJ, Ambrosius W, Messier SP, Miller GD, Penninx BW, Loeser RF, et al. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:544-51.
49. Wood RJ, Volek JS, Davis SR, Dell'Ova C, Fernandez ML. Effects of a carbohydrate-restricted diet on emerging plasma markers for cardiovascular disease. *Nutr Metab (Lond)*. 2006;3:19.
50. O'Brien KD, Brehm BJ, Seeley RJ, Bean J, Wener MH, Daniels S, et al. Diet-induced weight loss is associated with decreases in plasma serum amyloid a and C-reactive protein independent of dietary macronutrient composition in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2244-9.
51. Alonso A, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Pajares RM, Martínez-González MA. Vegetable protein and fiber from cereal are inversely associated with the risk of hypertension in a Spanish cohort. *Arch Med Res*. 2006;37:778-86.
52. Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, De la Fuente Arrillaga C, Martínez JA. Association of fiber intake and fruit/vegetable consumption with weight gain in a Mediterranean population. *Nutrition*. 2006;22:504-11.
53. Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, Olendzki BC, Jackson E, Stanek EJ 3rd, et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:760-6.
54. King DE, Egan BM, Woolson RF, Mainous AG 3rd, Al-Solaiman Y, Jesri A. Effect of a high-fiber diet vs a fiber-supplemented diet on C-reactive protein level. *Arch Intern Med*. 2007;167:502-6.
55. Esposito K, Nappo F, Giugliano F, Di Palo C, Ciotola M, Barbieri M, et al. Meal modulation of circulating interleukin 18 and adiponectin concentrations in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:1135-40.
56. Qi L, Hu FB. Dietary glycemic load, whole grains, and systemic inflammation in diabetes: the epidemiological evidence. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18:3-8.
57. Salas-Salvadó J, Farres X, Luque X, Narejos S, Borrell M, Basora J, et al. Effect of two doses of a mixture of soluble fibres on body weight and metabolic variables in overweight or obese patients: a randomised trial. *Br J Nutr*. 2008;99:1380-7.
58. Leidy HJ, Carnell NS, Mattes RD, Campbell WW. Higher protein intake preserves lean mass and satiety with weight loss in pre-obese and obese women. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:421-9.
59. Westertorp-Plantenga M. Dietary protein, and body weight regulation: dose-response effects. *Int J Obes*. 2006;30:S16-23.
60. Layman DK, Boileau RA, Erickson DJ, Painter JE, Shiue H, Sather C, et al. A reduced ratio of dietary carbohydrate to protein improves body composition and blood lipid profiles during weight loss in adult women. *J Nutr*. 2003;133:411-7.
61. Labayen I, Diez N, González A, Parra D, Martínez JA. Effects of protein vs. carbohydrate-rich diets on fuel utilisation in obese women during weight loss. *Forum Nutr*. 2003;56:168-70.
62. Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmailzadeh A, Hu FB, Willett WC. Soy consumption, markers of inflammation, and endothelial function: a cross-over study in postmenopausal women with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2007;30:967-73.
63. Hanson LN, Engelman HM, Alekel DL, Schalinske KL, Kohut ML, Reddy MB. Effects of soy isoflavones and phytate on homocysteine, C-reactive protein, and iron status in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:774-80.
64. Hall WL, Vafeiadou K, Hallund J, Bugel S, Koebnick C, Reimann M, et al. Soy-isoflavone-enriched foods and inflammatory biomarkers of cardiovascular disease risk in postmenopausal women: interactions with genotype and equol production. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:1260-8.
65. Mozaffarian D. Trans fatty acids—effects on systemic inflammation and endothelial function. *Atheroscler Suppl*. 2006;7:29-32.
66. Sundram K, French MA, Clandinin MT. Exchanging partially hydrogenated fat for palmitic acid in the diet increases LDL-cholesterol and endogenous cholesterol synthesis in normocholesterolemic women. *Eur J Nutr*. 2003;42:188-94.
67. Saravanan N, Haseeb A, Ehtesham NZ, Ghafoorunnis A. Differential effects of dietary saturated and trans-fatty acids on expression of genes associated with insulin sensitivity in rat adipose tissue. *Eur J Endocrinol*. 2005;153:159-65.
68. Arya S, Isharwal S, Misra A, Pandey RM, Rastogi K, Vikram NK, et al. C-reactive protein and dietary nutrients in urban Asian Indian adolescents and young adults. *Nutrition*. 2006;22:865-71.
69. López-García E, Hu FB. Nutrition and the endothelium. *Curr Diab Rep*. 2004;4:253-9.
70. Pirro M, Schillaci G, Savarese G, Gemelli F, Mannarino MR, Siepi D, et al. Attenuation of inflammation with short-term dietary intervention is associated with a reduction of arterial stiffness in subjects with hypercholesterolaemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11:497-502.
71. Han SN, Leka LS, Lichtenstein AH, Ausman LM, Schaefer EJ, Meydani SN. Effect of hydrogenated and saturated, relative to polyunsaturated, fat on immune and inflammatory res-

- ponses of adults with moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 2002;43:445-52.
72. Bes-Rastrollo M, Sánchez-Villegas A, De la Fuente C, De Ira-la J, Martínez JA, Martínez-González MA. Olive oil consumption and weight change: the SUN prospective cohort study. *Lipids.* 2006;41:249-56.
73. Serrano-Martínez M, Palacios M, Martínez-Losa E, Lezaun R, Maravi C, Prado M, et al. A Mediterranean dietary style influences TNF-alpha and VCAM-1 coronary blood levels in unstable angina patients. *Eur J Nutr.* 2005;44:348-54.
74. Buil-Cosiales P, Irimia P, Berrade N, García-Arellano A, Riverol M, Murie-Fernandez M, et al. Carotid intima-media thickness is inversely associated with olive oil consumption. *Atherosclerosis.* 2008;196:742-8.
75. Benito P, Caballero J, Moreno J, Gutierrez-Alcantara C, Muñoz C, Rojo G, et al. Effects of milk enriched with omega-3 fatty acid, oleic acid and folic acid in patients with metabolic syndrome. *Clin Nutr.* 2006;25:581-7.
76. Carrero JJ, Fonollá J, Martí JL, Jiménez J, Boza JJ, López-Huertas E. Intake of fish oil, oleic acid, folic acid, and vitamins B-6 and E for 1 year decreases plasma C-reactive protein and reduces coronary heart disease risk factors in male patients in a Cardiac Rehabilitation Program. *J Nutr.* 2007;137:384-90.
77. Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, et al. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:5-17.
78. Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, Corsi A, Lauretani F, et al. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:439-46.
79. López-García E, Schulze MB, Manson JE, Meigs JB, Albert CM, Rifai N, et al. Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *J Nutr.* 2004;134:1806-11.
80. Pérez-Matute P, Pérez-Echarri N, Martínez JA, Martí A, Moreno-Aliaga MJ. Eicosapentaenoic acid actions on adiposity and insulin resistance in control and high-fat-fed rats: role of apoptosis, adiponectin and tumour necrosis factor-alpha. *Br J Nutr.* 2007;97:389-98.
81. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, West SG, Gillies PJ, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr.* 2004;134:2991-7.
82. Thorsdottir I, Tomasson H, Gunnarsdottir I, Gisladdottir E, Kiely M, Parra MD, et al. Randomized trial of weight-loss-diets for young adults varying in fish and fish oil content. *Int J Obes (Lond).* 2007;31:1560-6.
83. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction.* 2000;95:1505-23.
84. Lee WY, Jung CH, Park JS, Rhee EJ, Kim SW. Effects of smoking, alcohol, exercise, education, and family history on the metabolic syndrome as defined by the ATP III. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67:70-7.
85. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation.* 2003;107:443-7.
86. Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet.* 2001;357:763-7.
87. Levitan EB, Ridker PM, Manson JE, Stampfer MJ, Buring JE, Cook NR, et al. Association between consumption of beer, wine, and liquor and plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in women aged 39 to 89 years. *Am J Cardiol.* 2005;96:83-8.
88. Estruch R, Sacanella E, Badia E, Antunez E, Nicolas JM, Fernandez-Sola J, et al. 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.* 2004;175:117-23.
89. Kontogianni MD, Zampelas A, Tsigos C. Nutrition and inflammatory load. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1083:214-38.
90. Aeberli I, Molinari L, Spinaz G, Lehmann R, L'Allemand D, Zimmermann MB. Dietary intakes of fat and antioxidant vitamins are predictors of subclinical inflammation in overweight Swiss children. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:748-55.
91. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:1489-97.
92. Crujeiras AB, Parra MD, Rodriguez MC, Martínez de Morentin BE, Martínez JA. A role for fruit content in energy-restricted diets in improving antioxidant status in obese women during weight loss. *Nutrition.* 2006;22:593-9.
93. Brighenti F, Valtuena S, Pellegrini N, Ardigo D, Del Rio D, Salvatore S, et al. Total antioxidant capacity of the diet is inversely and independently related to plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in adult Italian subjects. *Br J Nutr.* 2005;93:619-25.
94. Hermsdorff HH, Zulet MA, Puchau B, Bressan J, Martínez JA. La dieta y el estilo de vida condicionan los niveles de la adipocina RBP4 en población adulta joven: posible asociación con el estado oxidativo. *Rev Esp Obes.* 2007;5:281.
95. Van Herpen-Broekmans WM, Klopping-Ketelaars IA, Bots ML, Kluit C, Princen H, Hendriks HF, et al. Serum carotenoids and vitamins in relation to markers of endothelial function and inflammation. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:915-21.
96. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes.* 2003;52:2346-52.
97. Devaraj S, Chan AV Jr, Jialal I. Alpha-tocopherol supplementation decreases plasminogen activator inhibitor-1 and P-selectin levels in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2002;25:524-9.
98. Bruunsgaard H, Poulsen HE, Pedersen BK, Nyyssonen K, Kaikkonen J, Salonen JT. Long-term combined supplementations with alpha-tocopherol and vitamin C have no detectable anti-inflammatory effects in healthy men. *J Nutr.* 2003;133:1170-3.
99. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet.* 2000;356:233-41.
100. Zhang F, Yu W, Hargrove JL, Greenspan P, Dean RG, Taylor EW, et al. Inhibition of TNF-alpha induced ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression by selenium. *Atherosclerosis.* 2002;161:381-6.
101. Natella F, Fidale M, Tubaro F, Ursini F, Scaccini C. Selenium supplementation prevents the increase in atherogenic electro-negative LDL (LDL minus) in the postprandial phase. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17:649-56.
102. Song Y, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care.* 2005;28:1438-44.
103. Shechter M, Sharir M, Labrador MJ, Forrester J, Silver B, Bairey Merz CN. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000;102:2353-8.
104. Song Y, Li TY, Van Dam RM, Manson JE, Hu FB. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic

- inflammation and endothelial dysfunction in women. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1068-74.
105. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003;348:2599-608.
106. Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece. *Arch Intern Med.* 2005;165:929-35.
107. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocke MC, Peeters PH, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ.* 2005;330:991.
108. Salas-Salvadó J, García-Arellano A, Estruch R, Martínez-Sandoval F, Corella D, Fiol M, et al. Components of the mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:651-9.
109. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA.* 2004;292:1440-6.
110. Michalsen A, Grossman P, Lehmann N, Knoblauch NT, Paul A, Moebus S, et al. Psychological and quality-of-life outcomes from a comprehensive stress reduction and lifestyle program in patients with coronary artery disease: results of a randomized trial. *Psychother Psychosom.* 2005;74:344-52.
111. Bulló M, Casas-Agustench P, Amigo-Correig P, Aranceta J, Salas-Salvadó J. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. *Public Health Nutr.* 2007;10:1164-72.