Marcadores de inflamación en enfermedades cardiovasculares

María Luz Fernández[1]

Resumen: este artículo revisa la importancia creciente de los marcadores inflamatorios y su relación con enfermedades crónico-degenerativas, en particular su papel en el desarrollo de ateroesclerosis y enfermedades cardiovasculares. Tres proteínas involucradas con enfermedades cardiovasculares serán discutidas en este artículo: la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la adiponectina. El papel de la PCR, producida por el hígado, y su función en promover inflamación ha sido tema de investigación en muchos estudios. Sin embargo, la asociación fundamental de esta proteína con enfermedades cardiovasculares es un tema más reciente. Durante el proceso de inflamación, la actividad del factor nuclear-kappa B (NF-kappaB) es de gran trascendencia en aumentar la expresión de proteínas inflamatorias asociadas con ateroesclerosis, entre las que podemos incluir el TNF-α. Los niveles de TNF-α aumentan en pacientes que presentan obesidad. La adiponectina es una proteína producida por el tejido adiposo cuya existencia era desconocida hasta tiempos recientes. En contraste a todas las demás proteínas inflamatorias, la adiponectina aumenta durante la pérdida de peso y en condiciones normales de insulina, por lo cual está siendo investigada como un agente terapéutico prometedor para proteger contra la diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. En esta revisión se presentan algunos estudios que evaluaron las intervenciones dietéticas o de pérdida de peso y cómo afectan favorablemente la aparición de estas proteínas en plasma. El propósito de este artículo es demostrar que cambios moderados en el estilo de vida encaminados a una mejor alimentación y a mantener un peso saludable disminuyen la inflamación y el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Palabras claves: inflamación, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), proteína C reactiva (PCR), adiponectina, citoquinas, pérdida de peso, polifenoles, restricción de carbohidratos, enfermedades cardiovasculares.

Fernández ML. Marcadores de inflamación en enfermedades cardiovasculares. Medicina & Laboratorio 2008, 14: 547-556.

Módulo 13 (Química clínica), número 11. Editora Médica Colombiana S.A., 2008®

Recibido el 18 de julio, 2008; aceptado el 28 de agosto, 2008.

Las estadísticas de enfermedades cardiovasculares claramente documentan que las enfermedades coronarias son la causa más importante de muerte en hombres y mujeres en países desarrollados como Estados Unidos [1]. También es una de las principales causas de muerte en países de Latinoamérica, incluyendo México y Colombia. La elevación de lípidos en sangre puede conducir a la ateroesclerosis [2]. En el proceso de ateroesclerosis están implicados varios mecanismos; entre ellos, la captación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por parte

1. PhD. Profesora, Departamento de Nutrición, Universidad de Connecticut. 3624 Horsebarn Road ext, U-4017, Storrs, Connecticut, Estados Unidos. maria-luz.fernandez@uconn.edu

de los macrófagos, con formación de las células espumosas que participan en el desarrollo de la estría grasa, un paso fundamental en la ateroesclerosis [3].

En años recientes, se ha determinado que las citoquinas inflamatorias, sobre todo aquellas producidas por los adipocitos, tienen un papel muy importante en el desarrollo de la ateroesclerosis y por lo tanto en las enfermedades cardiovasculares [4]. El término adipoquinas incluye un grupo de hormonas polipéptidas que son expresadas en forma predominante, aunque no exclusivamente, por el tejido adiposo en forma regulada. Estas moléculas son secretadas a la circulación y regulan las funciones de diferentes tejidos a través de su acción local, central o periférica [5]. Solamente la adiponectina, que será discutida en esta revisión, es producida en forma principal por el tejido adiposo [5]. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) es también producido por el tejido adiposo, pero además por los macrófagos y otras células. Esta proteína tiene un efecto importante en el proceso de inflamación y concentraciones elevadas en el suero están relacionadas con enfermedades cardiovasculares. El TNF-α puede promover la síntesis de interleuquinas (IL) como la IL-8, induciendo la adhesión de monocitos al endotelio vascular, contribuyendo al desarrollo de la ateroesclerosis [6]. La proteína C reactiva (PCR) es un factor importante de inflamación producido por el hígado que responde en forma aguda a la inflamación y cuyas concentraciones pueden aumentar en plasma hasta 1.000 % en individuos seriamente heridos o infectados [7]. Concentraciones elevadas de PCR en suero han sido relacionadas con enfermedades coronarias, obesidad, diabetes, tabaquismo y estilo de vida sedentario [8]. A continuación se describe la acción e importancia de estas proteínas y su relación con enfermedades cardiovasculares, diabetes y el síndrome metabólico.

PCR

La proteína C reactiva (PCR) se considera de gran importancia para predecir enfermedades cardiovasculares [9]. Reducciones de PCR generalmente se presentan después de la pérdida de peso y están relacionadas con valores altos de adiponectina [10]. En el estudio poblacional ATTICA conducido en Grecia, un grupo de 1.514 hombres y 1.528 mujeres fueron evaluados para determinar los factores más importantes para predecir enfermedades del corazón [11]. Se concluyó que los niveles elevados de la PCR junto con la edad, la hipertensión y la diabetes fueron los factores de riesgo más sobresalientes asociados con enfermedades cardiovasculares en esta población [11].

Evidencia reciente indica que hay una asociación entre la ingesta de fibra dietética y las concentraciones bajas de marcadores de inflamación, entre ellos la PCR, en personas con diabetes, hipertensión y obesidad [12], sugiriendo que la dieta influencia los factores de inflamación. La ingesta de flavonoides en la dieta ha sido asociada inversamente con concentraciones de PCR en plasma en un estudio poblacional que comprendió la evaluación de 8.335 adultos [13]. Los flavonoides que se estudiaron fueron quercetina, kaempferol, malvidina, peonidina, daidzeína y genisteína [13]. Un estudio reciente longitudinal y aleatorio evaluó el efecto de la proteína de soya en pacientes con diabetes tipo 2 [14] y se encontró que el grupo que consumió la proteína de soya tuvo una disminución significativa en los niveles de PCR en plasma, en comparación con el grupo placebo. Otros estudios que han utilizado la proteína de soya también han mostrado disminuciones en la PCR [15]. Dietas altas en ácidos grasos omega-3 han demostrado importantes reducciones en la PCR de hombres y mujeres mayores de 60 años [16]. Todos estos estudios indican que ciertos componentes en la dieta pueden afectar en forma positiva la presencia de esta proteína en el plasma disminuyendo sus niveles; sin embargo, existen publicaciones contradictorias en lo que se refiere al efecto del ejercicio y la PCR [17, 18]. Mientras que algunos autores no han encontrado cambios en la PCR aun después de 12 meses de ejercicio [18], otros reportan reducciones de esta proteína después de seguir un régimen de ejercicio de 6 meses. La **tabla 1** muestra estudios recientes en los que la PCR disminuyó debido a diferentes intervenciones.

Tabla 1. Estudios recientes que reportan disminución de la proteína C reactiva (PCR) en plasma después de diversas intervenciones

Individuos	Tratamiento	Reducción en la PCR	Tiempo de estudio	Ref.
20 pacientes con diabetes	Proteína de soya	70% comparada con control	4 años	[14]
21 pacientes con síndrome metabólico	Proteína de soya	8% comparada con control	8 semanas	[15]
6 hombres y 6 mujeres mayores de 60 años	ácidos grasos omega-3	Reducciones comparada con la inicial	8 semanas	[16]
15 hombres con sobrepeso	Dieta restringida en carbohidratos	66% comparada con la inicial	12 semanas	[19]
28 hombres con sobrepeso	Dieta baja en carbohidratos y 3 huevos diarios	27% comparada con la inicial	12 semanas	[20]
13 hombres con dolor lumbar bajo	Ejercicio	38% comparada con la inicial	8 semanas	[17]

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)

El TNF-α es una proteína inflamatoria que ha sido implicada en la presencia de desórdenes metabólicos incluyendo obesidad y resistencia a la insulina [21]. Los niveles de TNF-α en plasma se han correlacionado en forma positiva con niveles elevados de triglicéridos y con concentraciones elevadas en pacientes después de un infarto [22]. El TNF-α es producido principalmente por los macrófagos, pero también por una gran variedad de células y tejidos incluyendo células del endotelio, células musculares cardíacas, tejido adiposo y fibroblastos [23]. Esta proteína es secretada 7,5 veces más por el tejido adiposo de sujetos obesos comparados con sujetos delgados [21]. Existe evidencia de que el TNF-α induce la sobreproducción de partículas de VLDL, lo cual puede ser una de las razones de su relación directa con los triglicéridos en plasma [24]. Algunos estudios muestran que el TNF-α puede disminuir con intervenciones que reduzcan el peso corporal [25]. Lambert y colaboradores hicieron un estudio en el que evaluaron el efecto de un programa de 12 semanas de ejercicio en adultos de la tercera edad clasificados con obesidad [26]. Una disminución tan grande como del 50% fue obtenida en los niveles de RNA mensajero (mRNA) del TNF-α en esta población, mientras que no hubo ningún efecto como consecuencia de cambios en la dieta [26]. En contraste con estas observaciones, otros estudios que han evaluado el efecto de la pérdida de peso en los niveles de TNF-α, no encontraron ninguna diferencia comparando los valores al inicio con los obtenidos después de 6 meses de una intervención con ejercicio [27], mientras que otros estudios han encontrado un aumento en los niveles de TNF-α en el plasma [28]. En la **tabla 2** se presentan los resultados contradictorios de varios estudio con respecto al efecto de la pérdida de peso y otras intervenciones en los niveles de TNF-α en plasma.

Adiponectina

La adiponectina es una proteína que modula varios procesos metabólicos, incluyendo la regulación de los niveles de glucosa y el catabolismo de ácidos grasos. La adiponectina es secretada en abundancia por el tejido adiposo [32] y tiene un papel muy importante en disminuir la resistencia a la insulina, mediante mecanismos moleculares que aumentan la sensibilidad a la insulina [33]. La adiponectina aumenta con la pérdida de peso [34]. Por el contrario, las concentraciones de adiponectina en plasma disminuyen en individuos diagnosticados con diabetes tipo 2, en individuos con síndrome metabólico (hipertensión, elevación de glucosa en plasma, grasa central y dislipidemias) [35], en la obesidad [10] y en individuos con enfermedades cardiovasculares [36, 37]. Esta situación es completamente opuesta a la de las otras proteínas mencionadas, cuyas concentraciones aumentan en la presencia de esas enfermedades crónicas [38].

Se ha establecido que la adiponectina tiene efectos directos sobre la resistencia a la insulina, así como propiedades anti-inflamatorias y anti-aterogénicas [5]. Se ha demostrado también que

Tabla 2. Estudios recientes que reportan el efecto de diversas intervenciones en los niveles de TNF-α en plasma

Individuos	Tratamiento	Cambio del TNF-α desde el inicio	Tiempo de estudio	Baja de peso	Ref.
17 mujeres obesas	Dieta hipocalórica	↓	3 semanas	Sí	[25]
44 mujeres pre y posmenopáusicas	Polifenoles de uva	↓	4 semanas	No	[29]
15 hombres con sobrepeso	Dieta baja en carbohidratos	↓	12 semanas	Sí	[19]
34 hombres y 34 mujeres posmenopáusicas	Polifenoles en pasas	↓	6 semanas	No	[30]
28 hombres con sobrepeso	Consumo de huevos con dieta baja en carbohidratos	↓	12 semanas	Sí	[31]
16 mujeres y hombres obesos	Ejercicio	↓	12 semanas	No	[26]
11 hombres y mujeres con esclerosis múltiple	Ejercicio	↑	8 semanas	No	[28]
87 hombres y mujeres obesos	Ejercicio	↔	6 meses	Sí	[27]

la adiponectina actúa como un modulador de los estímulos inflamatorios, inhibe la adhesión de los monocitos a las células endoteliales y puede suprimir la transformación de macrófagos a células espumosas [39]. En experimentos *in vitro* en células de aorta extraída de un paciente con aneurisma abdominal, concentraciones fisiológicas de adiponectina inhibieron el TNF-α en células derivadas de la aorta en humanos. Como se mencionó antes, el TNF-α aumenta la expresión de moléculas de adhesión, indicando un papel protector de la adiponectina contra el progreso de la ateroesclerosis [39].

La adiponectina también tiene efectos en el hígado y en el músculo, como se observa en la **figura 1**. En el hígado, la adiponectina: 1) promueve la disminución de la expresión de genes involucrados en la síntesis de glucosa, 2) reduce la captación de ácidos grasos y 3) disminuye la síntesis de triglicéridos. En el músculo, la adiponectina: 1) aumenta la captación de ácidos grasos y la de glucosa mediante la translocacion de glut-4 (proteína transportadora de glucosa) hacia la membrana plasmática, 2) aumenta la oxidación de ácidos grasos y 3) reduce la síntesis de triglicéridos y glucógeno. Estos efectos de la adiponectina contribuyen a la protección contra enfermedades cardiovasculares y diabetes.

En resumen, la adiponectina es una proteína que en altas concentraciones en plasma ejerce un efecto protector contra enfermedades del corazón y la diabetes. En contraste, la hipoadiponectimia (o niveles bajos de adiponectina en plasma) puede contribuir a la resistencia a la insulina y a acelerar la aterogénesis asociada con la obesidad [39].

Intervenciones que afectan los niveles de citoquinas en plasma

En nuestro laboratorio se han conducido una serie de estudios con diferentes intervenciones que han tenido una influencia positiva en reducir factores de inflamación en la circulación. Entre estas intervenciones se cuentan la pérdida de peso [40], la restricción en la cantidad de carbohidratos en la dieta [20], la inclusión de 3 huevos por día en una dieta baja en carbohidratos [31] y el consumo de alimentos ricos en polifenoles tales como uvas [29] o pasas [30], las cuales serán descritas a continuación.

Pérdida de peso y factores de inflamación

Setenta mujeres que estaban clasificadas con sobrepeso u obesidad fueron incluidas en este estudio. La edad promedio de estas mujeres fue de 29 años [41]. Aunque los niveles de colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos no eran indicativos de riesgo de enfermedades cardiovasculares, los niveles de colesterol LDL estaban por encima de 100 mg/dL, indicadores de riesgo, y además, un alto porcentaje de estas mujeres presentaban unas partículas de LDL pequeñas y densas (fenotipo B), que esta altamente asociada con enfermedades cardiovasculares [42]. La presencia de partículas LDL pequeñas y densas ha sido correlacionada con niveles elevados de triglicéridos, grasa abdominal y niveles bajos de colesterol HDL [43].

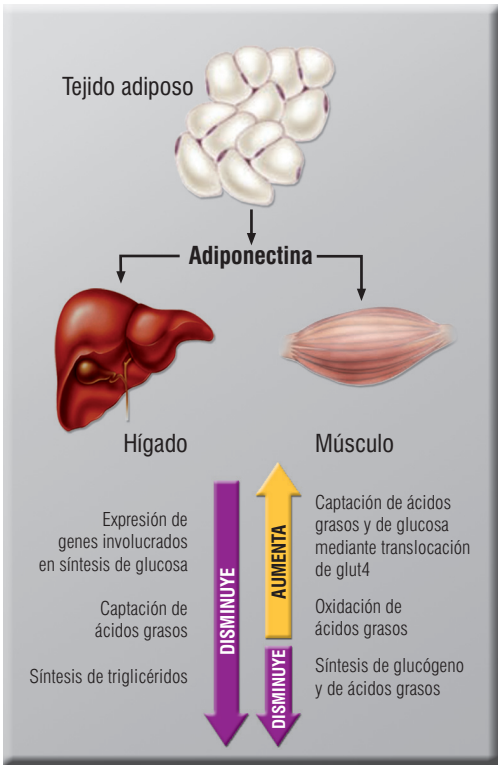

Figura 1. Efectos de la adiponectina secretada por el tejido adiposo sobre el hígado y el músculo.

Esta población de mujeres participó en una intervención de pérdida de peso que consistió en modificación dietética y aumento de ejercicio [40]. Todas las participantes recibieron una dieta baja en calorías que se adaptó según los requerimientos de cada individuo y su grado de actividad. La dieta tenía la siguiente composición de energía: 30% proteína, 30% grasa y 40% carbohidratos. El 90% de los alimentos eran entregados a las participantes una vez a la semana. Además de estos cambios en la dieta, las participantes incrementaron su nivel de actividad, aumentando el número de pasos que caminaban cada día, los cuales fueron contados mediante el uso de un pasómetro [40]. El número de pasos que cada persona tenía que caminar fue adaptado a cada participante y dependía del número inicial de pasos. La primera semana, todas las mujeres participantes calcularon el número de pasos caminados por día utilizando el pasómetro y tomaron un promedio. Con base en este promedio, se les pidió que aumentaran 1.500 pasos más cada semana hasta tener un total de 4.500 pasos más sobre la base inicial. Al final del estudio, hubo cambios muy importantes en los parámetros de peso, composición corporal, colesterol, triglicéridos, HDL, insulina, glucosa y adiponectina.

En conclusión, este estudió demostró que una intervención que sólo requiere consumir una dieta baja en carbohidratos y aumentar el número de pasos que se caminan por día en forma moderada, tiene implicaciones muy importantes para la salud, ya que los biomarcadores de enfermedades crónicas y el síndrome metabólico tienden a disminuir [44]. Estudios encaminados a evaluar si el sostenimiento del peso corporal tiene como resultado mantener niveles saludables de lípidos y clasificar a los individuos por fuera del síndrome metabólico, son muy necesarios para poder comunicar al público la información adecuada.

Polifenoles y factores de inflamación

Para este estudio se incluyeron mujeres pre y post-menopáusicas para determinar si los polifenoles presentes en la uva favorecen el perfil de lípidos, reducen la inflamación y disminuyen los oxidantes en el cuerpo. Veinte mujeres post-menopáusicas y 24 mujeres pre-menopáusicas

fueron incluidas en el estudio [29]. La mitad del grupo consumió un suplemento conteniendo todos los polifenoles de la uva, y la otra mitad un placebo conteniendo sólo los azucares. Después de 4 semanas en la dieta, hubo un periodo de 3 semanas de descanso y las participantes se cambiaron al otro tratamiento. Se les recomendó a todas las personas el no consumir chocolate, té, manzanas u otros alimentos con alto contenido de polifenoles durante la intervención.

Como resultado del suplemento con uva, todas las mujeres tuvieron una disminución en el colesterol LDL y en los triglicéridos, comparado con el periodo del placebo. Además, la apolipoproteína B y apolipoproteína E disminuyeron [29]. Se midieron los isoprostanos en la orina que son un indicador metabólico de la oxidación del cuerpo [45], y éstos también disminuyeron sus valores para todas las mujeres cuando consumieron el suplemento de uva. Las concentraciones de TNF-α en plasma también disminuyeron durante el periodo del consumo de uva. No hubo diferencias entre mujeres pre y post-menopáusicas en todos los parámetros que se midieron. Los resultados de este estudio sugieren que los polifenoles presentes en ciertas frutas pueden reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares mediante dos mecanismos: 1) afectando el metabolismo de las lipoproteínas y 2) disminuyendo el proceso oxidativo y la inflamación.

Puglisi y colaboradores [30] demostraron que el consumir una taza diaria de uvas pasas durante 6 semanas disminuyó las concentraciones de TNF-α en plasma. Las pasas de este estudio fueron de la marca Thompson, producidas en Fresno, California. El consumo de pasas fue equivalente a 10 g de fibra por día, de los cuales 3 g eran de fibra soluble. El efecto de las uvas en los niveles de TNF-α se le atribuyó a los polifenoles presentes en las pasas incluyendo quercetina, kaempferol, ácido caftárico y coutárico, ácido clorogénico, ácido cafeico, ácido gálico, catequina y epicatequina [46].

Dietas bajas en carbohidratos

Se ha demostrado en nuestro laboratorio y por otros investigadores, que las dietas bajas en carbohidratos reducen en forma muy significativa los triglicéridos en sangre, aumentan el HDL y reducen el número de partículas de LDL pequeñas y densas, factores asociados con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares [47, 48]. Reducciones en factores de inflamación también se han observado después de consumir dietas bajas en carbohidratos [19]. A continuación se presentan dos estudios conducidos en nuestro laboratorio que resultaron en una mejoría significativa de los factores de riesgo asociados con inflamación y ateroesclerosis:

- Se estudiaron individuos del sexo masculino para evaluar los efectos de una dieta baja en carbohidratos, homocisteína, lipoproteína (a), TNF-α, IL-6 y PCR [20]. El diseño del experimento fue doble ciego e incluyó hombres entre 20 y 45 años que deseaban perder peso. Los individuos fueron asignados aleatoriamente al grupo de glucomanán (un tipo de fibra soluble) o al grupo de placebo. Los individuos siguieron las indicaciones de la dieta que consistieron en comer todo tipo de carnes, quesos, huevos, verduras y nueces mientras que se restringieron los cereales, frutas y postres. Esta dieta equivale aproximadamente a 10% de energía de carbohidratos, 60% a 65% de grasa y 20% a 25% de proteína. Utilizamos mediciones de cetonas en la orina para asegurar cumplimiento de la dieta [49].

- Después de 12 semanas en la dieta, los individuos voluntariamente disminuyeron la cantidad de calorías totales cerca de un 30%. Lo interesante de estos resultados es que la cantidad absoluta en gramos/día de carbohidratos disminuyó, en tanto que la de proteína aumentó significativamente. En contraste, la cantidad absoluta de grasa expresada en gramos y no en calorías, ingerida por los individuos, no cambió de la cantidad que ellos consumían al inicio de la intervención [44]. Los niveles de lipoproteína (a) que están relacionados con ateroesclerosis y trombosis [50], bajaron en forma significativa. Estos resultados pueden estar asociados

con la disminución de ácidos grasos "trans" como resultado de la dieta restringida en carbohidratos [44]. Además, los valores de los marcadores de inflamación TNF-α y PCR, también disminuyeron indicando que las dietas restringidas en carbohidratos no sólo mejoran los lípidos en plasma, sino que también disminuyen los factores de riesgo para inflamación y trombosis [20].

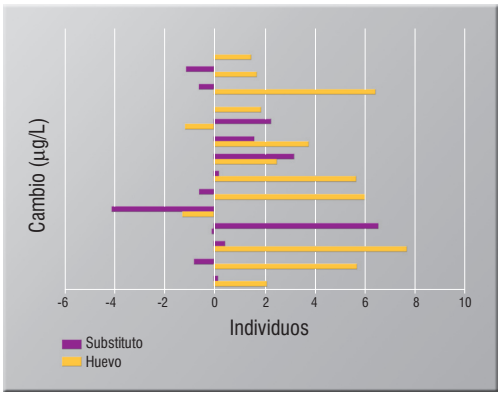

Figura 2. Cambios ocurridos en los niveles de adiponectina en plasma después de una intervención que consistió en dietas bajas en carbohidratos con huevo (barras amarillas) o con substituto de huevo (claras de huevos sin grasa o colesterol). Como se indica en la grafica, el contenido de adiponectina en plasma aumentó en 11 (84,6%) de los 13 sujetos consumiendo huevo y en 7 (63,6%) de los 11 individuos consumiendo el substituto.

- En el segundo estudio, se incluyeron 28 individuos con sobrepeso, quienes siguieron una dieta baja en carbohidratos. Se dividieron los participantes en 2 grupos; un grupo consumió 3 huevos por día, mientras que el otro grupo consumió la cantidad equivalente de substituto de huevo [51]. Los individuos que consumieron el huevo presentaron una disminución significativa en la PCR que no estuvo presente en los que consumieron el substituto [31]. Todos los participantes, independiente de la dieta, aumentaron la cantidad de adiponectina en plasma. Sin embargo, los individuos que consumieron el huevo tuvieron un aumento mayor en esta proteína [31]. Estos resultados se cree se deben a que el huevo aumentó las concentraciones de HDL y las concentraciones de luteína en plasma, y que estos cambios indujeron modificaciones en la respuesta inflamatoria. Los cambios individuales de adiponectina para todos los participantes consumiendo huevo o el substituto se presentan en la **figura 2.**

Conclusión

Los estudios presentados en esta revisión muestran que intervenciones dietéticas o de ejercicio encaminadas a reducir de peso y mejorar el perfil lipídico traen como consecuencia mejoras en los marcadores de inflamación. Como ha sido discutido, las concentraciones de las diferentes citoquinas en plasma nos dan información acerca de posibles riesgos de enfermedades cardiovasculares y diabetes. Los estudios presentados en este artículo señalan la importancia de conservar un peso corporal deseable, de consumir ciertos alimentos que disminuyen la respuesta inflamatoria y de hacer ejercicio aun en forma moderada, para mantener un nivel adecuado de citoquinas en plasma.

Summary: The increasing importance of inflammation markers and their relationship with chronic disease, mainly their role in promoting atherosclerosis and cardiovascular disease is reviewed in this article. Three proteins involved in cardiovascular disease will be discussed: C reactive protein (CRP), tumor necrosis alpha (TNF-α) and adiponectin. CRP, produced by the liver, and its role in the development of inflammation has been a topic of many investigations. However, the association between CRP and risk for heart disease is a more recent discovery. During the inflammation process, the transcriptional activity of nuclear factor kappa B (NF-kappaB) leads to an increased production of inflammatory proteins associated with atherosclerosis, including TNF-α. Increased levels of TNF-α have been reported in obese patients. The existence of adiponectin, a protein produced by the adipose tissue, is of recent discovery. In contrast to the other inflammatory proteins, adiponectin increases during weight loss and during insulin sensitivity. For this reason, adiponectin is being evaluated as a

promising therapeutic agent to protect against type 2 diabetes and cardiovascular disease. Selected studies evaluating the effects of diet interventions or weight loss and their favorable effects on the production of these proteins are presented in this review. The purpose of this article is to demonstrate that slight lifestyle modifications, including a better diet or maintenance of body weight, decrease inflammation and the risk for cardiovascular disease.

Key words: Inflammation, tumor necrosis alpha (TNF-α), C reactive protein (CRP), adiponectin, citokines, weight loss, polyphenols, carbohydrate restriction, cardiovascular diseases.

Fernández ML. Inflammation markers and cardiovascular disease. Medicina & Laboratorio 2008, 14: 547-556.

Module 13 (Clinical chemistry), number 11. Editora Médica Colombiana S.A., 2008®

Received on July 18, 2008; accepted on August 28, 2008.

Bibliografía

1. **Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Mensah GA.** Serum total cholesterol concentrations and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2000. Circulation 2003; 107: 2185-2189.
2. **Ross R.** Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-126.
3. **Chapman MJ, Guerin M, Bruckert E.** Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches. Eur Heart J 1998; 19 Suppl A: A24-30.
4. **Ekmekci H, Ekmekci OB.** The role of adiponectin in atherosclerosis and thrombosis. Clin Appl Thromb Hemost 2006; 12: 163-168.
5. **Fantuzzi G.** Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 326-330.
6. **Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC, Yoshida M, Ding HA, Gimbrone MA, Jr., et al.** MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. Nature 1999; 398: 718-723.
7. **Schultz DR, Arnold PI.** Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, and fibrinogen. Semin Arthritis Rheum 1990; 20: 129-147.
8. **dos Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC.** Risk factors for the development of atherosclerosis in childhood and adolescence. Arq Bras Cardiol 2008; 90: 276-283.
9. **Nicklas BJ, You T, Pahor M.** Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training. Cmaj 2005; 172: 1199-1209.
10. **Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al.** Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. Circulation 2003; 107: 671-674.
11. **Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas I, Stefanadis C.** Five-year incidence of cardiovascular disease and its predictors in Greece: the ATTICA study. Vasc Med 2008; 13: 113-121.
12. **King DE, Mainous AG, 3rd, Egan BM, Woolson RF, Geesey ME.** Fiber and C-reactive protein in diabetes, hypertension, and obesity. Diabetes Care 2005; 28: 1487-1489.
13. **Chun OK, Chung SJ, Claycombe KJ, Song WO.** Serum C-reactive protein concentrations are inversely associated with dietary flavonoid intake in U.S. adults. J Nutr 2008; 138: 753-760.
14. **Azadbakht L, Atabak S, Esmaillzadeh A.** Soy protein intake, cardiorenal indices, and C-reactive protein in type 2 diabetes with nephropathy: a longitudinal randomized clinical trial. Diabetes Care 2008; 31: 648-654.
15. **Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmaillzadeh A, Padyab M, Hu FB, et al.** Soy inclusion in the diet improves features of the metabolic syndrome: a randomized crossover study in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 2007; 85: 735-741.
16. **Tsitouras PD, Gucciardo F, Salbe AD, Heward C, Harman SM.** High omega-3 fat intake improves insulin sensitivity and reduces CRP and IL6, but does not affect other endocrine axes in healthy older adults. Horm Metab Res 2008; 40: 199-205.

17. **Kim SK, Jung I, Kim JH.** Exercise reduces C-reactive protein and improves physical function in automotive workers with low back pain. J Occup Rehabil 2008; 18: 218-222.

18. **Campbell KL, Campbell PT, Ulrich CM, Wener M, Alfano CM, Foster-Schubert K, et al.** No reduction in C-reactive protein following a 12-month randomized controlled trial of exercise in men and women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17: 1714-1718.

19. **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: 365-369.

20. **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.

21. **Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB.** The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. J Clin Invest 1995; 95: 2111-2119.

22. **Jovinge S, Hamsten A, Tornvall P, Proudler A, Bavenholm P, Ericsson CG, et al.** Evidence for a role of tumor necrosis factor alpha in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. Metabolism 1998; 47: 113-118.

23. **Hotamisligil GS, Spiegelman BM.** Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. Diabetes 1994; 43: 1271-1278.

24. **Qin B, Anderson RA, Adeli K.** Tumor necrosis factor-alpha directly stimulates the overproduction of hepatic apolipoprotein B100-containing VLDL via impairment of hepatic insulin signaling. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008; 294: G1120-1129.

25. **Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Vidal H, Hainque B.** Variations in plasma soluble tumour necrosis factor receptors after diet-induced weight loss in obesity. Diabetes Obes Metab 2000; 2: 323-325.

26. **Lambert CP, Wright NR, Finck BN, Villareal DT.** Exercise but not diet-induced weight loss decreases skeletal muscle inflammatory gene expression in frail obese elderly persons. J Appl Physiol 2008; 105: 473-478.

27. **Miller GD, Nicklas BJ, Loeser RF.** Inflammatory biomarkers and physical function in older, obese adults with knee pain and self-reported osteoarthritis after intensive weight-loss therapy. J Am Geriatr Soc 2008; 56: 644-651.

28. **Castellano V, Patel DI, White LJ.** Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis. J Appl Physiol 2008; 104: 1697-1702.

29. **Zern TL, Wood RJ, Greene C, West KL, Liu Y, Aggarwal D, et al.** Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. J Nutr 2005; 135: 1911-1917.

30. **Puglisi MJ, Vaishnav U, Shrestha S, Torres-Gonzalez M, Wood RJ, Volek JS, et al.** Raisins and additional walking have distinct effects on plasma lipids and inflammatory cytokines. Lipids Health Dis 2008; 7: 14.

31. **Ratliff JC, Mutungi G, Puglisi MJ, Volek JS, Fernandez ML.** Eggs modulate the inflammatory response to carbohydrate restricted diets in overweight men. Nutr Metab (Lond) 2008; 5: 6.

32. **Fantuzzi G.** Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 911-919; quiz 920.

33. **Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K.** Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. J Clin Invest 2006; 116: 1784-1792.

34. **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: 1048-1054.

35. **Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al.** Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. Hypertension 2004; 43: 1318-1323.

36. **Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al.** Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. Lancet 2003; 361: 226-228.

37. **Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA.** Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function. Diabetes Care 2004; 27: 547-552.

38. **Gable DR, Hurel SJ, Humphries SE.** Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. Atherosclerosis 2006; 188: 231-244.

39. **Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al.** Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. Circulation 2001; 103: 1057-1063.

40. **Lofgren IE, Herron KL, West KL, Zern TL, Brownbill RA, Ilich JZ, et al.** Weight loss favorably modifies anthropometrics and reverses the metabolic

syndrome in premenopausal women. J Am Coll Nutr 2005; 24: 486-493.

41. **Lofgren I, Herron K, Zern T, West K, Patalay M, Shachter NS, et al.** Waist circumference is a better predictor than body mass index of coronary heart disease risk in overweight premenopausal women. J Nutr 2004; 134: 1071-1076.

42. **Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM.** Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. Circulation 1990; 82: 495-506.

43. **Krauss RM.** Atherogenic lipoprotein phenotype and diet-gene interactions. J Nutr 2001; 131: 340S-343S.

44. **Fernandez ML.** The metabolic syndrome. Nutr Rev 2007; 65: S30-34.

45. **Morrow JD.** Quantification of isoprostanes as indices of oxidant stress and the risk of atherosclerosis in humans. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 279-286.

46. **Parker TL, Wang XH, Pazmino J, Engeseth NJ.** Antioxidant capacity and phenolic content of grapes, sun-dried raisins, and golden raisins and their effect on ex vivo serum antioxidant capacity. J Agric Food Chem 2007; 55: 8472-8477.

47. **Volek JS, Sharman MJ, Forsythe CE.** Modification of lipoproteins by very low-carbohydrate diets. J Nutr 2005; 135: 1339-1342.

48. **Feinman RD, Volek JS.** Low carbohydrate diets improve atherogenic dyslipidemia even in the absence of weight loss. Nutr Metab (Lond) 2006; 3: 24.

49. **Wood RJ, Fernandez ML, Sharman MJ, Silvestre R, Greene CM, Zern TL, et al.** Effects of a carbohydrate-restricted diet with and without supplemental soluble fiber on plasma low-density lipoprotein cholesterol and other clinical markers of cardiovascular risk. Metabolism 2007; 56: 58-67.

50. **Klein JH, Hegele RA, Hackam DG, Koschinsky ML, Huff MW, Spence JD.** Lipoprotein(a) is associated differentially with carotid stenosis, occlusion, and total plaque area. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 1851-1856.

51. **Mutungi G, Ratliff J, Puglisi M, Torres-Gonzalez M, Vaishnav U, Leite JO, et al.** Dietary cholesterol from eggs increases plasma HDL cholesterol in overweight men consuming a carbohydrate-restricted diet. J Nutr 2008; 138: 272-276.

Atardecer en Phuket, Tailandia. 2008
Simón Rascovsky Ramírez