

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre el papel de la nutrición en las enfermedades autoinmunes

Miembros del Comité Científico

Andreu Palou Oliver, Juan José Badiola Díez, Arturo Anadón Navarro, Albert Bosch Navarro, Juan Francisco Cacho Palomar, Ana María Cameán Fernández, Alberto Cepeda Sáez, Lucas Domínguez Rodríguez, Rosaura Farré Rovira, Manuela Juárez Iglesias, Francisco Martín Bermudo, Manuel Martín Esteban, Albert Más Barón, Teresa Ortega Hernández-Agero, Andrés Otero Carballeira, Perfecto Paseiro Losada, Daniel Ramón Vidal, Elías Rodríguez Ferri, M^º Carmen Vidal Carou, Gonzalo Zurera Cosano.

Secretario

Jesús Campos Amado

Número de referencia: AESAN-2010-007

Documento aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 28 de septiembre de 2010

Grupo de Trabajo

Francisco Martín Bermudo (Coordinador)
Alberto Cepeda Sáez
Manuel Martín Esteban
Elías Rodríguez Ferri
M^º Carmen Vidal Carou
Concepción Becerril Moral (AESAN)

9

revista del comité científico nº 13

Resumen

El sistema inmune está formado por una red compleja de células y órganos que protegen al cuerpo de agentes extraños. El sistema inmune tiene varias líneas de defensa. Una vez que las barreras naturales han fracasado se ponen en marcha la inmunidad innata y la adquirida. La inmunidad innata es la primera en actuar, es natural e inespecífica, no requiere sensibilización previa, está mediada fundamentalmente por células con capacidad fagocítica y células asesinas naturales y, por sí misma, permite controlar a la mayor parte de los agentes patógenos que llegan al organismo. La inmunidad adquirida es específica y posee memoria inmunológica cuando el organismo es expuesto por segunda vez a un antígeno determinado; en ella participan prioritariamente los linfocitos y los anticuerpos y citoquinas liberados por ellos. La mucosa del aparato digestivo es una extensa puerta de entrada a agentes patógenos que también posee un tejido linfoide asociado a ella (GALT), el cual está formado por nódulos linfoides solitarios, apéndice, placas de Peyer y linfocitos individuales de la pared intestinal. Generalmente el sistema inmune responde de forma unitaria, por lo que la división en respuesta inespecífica y específica es más teórica que real. Lo que sí ocurre es que, dependiendo de las circunstancias, en unos casos predomina una u otra. En algunas personas el sistema inmune se encuentra alterado y le cuesta trabajo reconocer a sus propias estructuras celulares y tejidos, por lo que inicia un ataque frente a ellas. Cuando esto ocurre se originan las enfermedades autoinmunes. El ataque autoinmunitario puede estar restringido a tejidos específicos o ser generalizado.

El profundo efecto de la dieta en el sistema inmune es algo claramente reconocido. Una ingesta inadecuada de macronutrientes o determinados micronutrientes puede conducir a deficiencias en el sistema inmune que den lugar a manifestaciones clínicas. Un aspecto menos conocido de la estrecha relación entre la nutrición y el sistema inmune es el papel de los nutrientes en la patogenia, la clínica y la evolución de las enfermedades autoinmunes. En este sentido se ha demostrado que, en pacientes con enfermedades autoinmunes: i) la restricción calórica no mejora la clínica o la evolución de la

enfermedad; ii) el AGPI (ácido araquidónico) parece tener una utilidad clínica en las enfermedades autoinmunes, aunque el mecanismo mediante el cual ejerce sus efectos clínicos no está aclarado; iii) determinados péptidos y proteínas presentes en los alimentos están involucrados en la patogenia de enfermedades autoinmunes como la celiaquía, la diabetes tipo 1 y la artritis reumatoide; iv) todos los ensayos de intervención nutricional realizados en pacientes con enfermedades autoinmunes, en los que se administran vitaminas con actividad antioxidantes, aisladas o en conjunto, han mostrado unos beneficios clínicos muy pequeños o nulos; v) el déficit de vitamina D es un factor predisponente a padecer diabetes tipo 1 y esclerosis múltiple. La suplementación en personas con este déficit corrige esa predisposición y vi) los escasos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y placebo controlados, en los que se administran altas dosis de varias cepas de probióticos, a pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales, muestran una mejoría de la clínica inflamatoria, siempre y cuando se administren simultáneamente con la medicación adecuada.

En general parece existir una relación entre determinados nutrientes y la patogenia, la clínica y la evolución de las enfermedades autoinmunes. De momento, los estudios realizados con modelos animales de experimentación parecen arrojar datos más concluyentes que los ensayos de intervención nutricional llevados a cabo en pacientes, los cuales son escasos. Sería necesario disponer de más estudios, en pacientes, para conocer con más claridad el impacto de la dieta en las enfermedades autoinmunes.

Palabras clave

Sistema inmune, enfermedades autoinmunes, nutrición, nutrientes, probióticos.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the role of nutrition in autoimmune diseases.

Abstract

The immune system is a network of cells, tissues, and organs that work together to defend the body against attacks by "foreign" invaders. If pathogens survive the body's front-line defenses, they still have to find a way to escape a series of general defenses of the innate immune system, which are ready to attack without regard for specific antigen markers. These include patrolling phagocytes, natural killer T cells, and complement. Pathogens that cross the general barriers then confront specific weapons of the adaptive immune system tailored just for them. These specific weapons, which include both antibodies and T cells, are equipped with singular receptor structures that allow them to recognize and interact with their designated targets. Other clumps of lymphoid tissue are found in many parts of the body, especially in the linings of the digestive tract, territories that serve as gateways to the body. These tissues form the gut-associated lymphoid tissue and include the tonsils, adenoids, Peyer's patches, lymphoid aggregates and appendix. The immune system works as a unit, thus the distinction between innate and adaptive is not completely real. In abnormal situations, the immune system can mistake self for non-self and launch an attack against the body's own cells or tissues. The result is called an autoimmune disease. The immune attack may be restricted to certain organs or involve a particular tissue in different places.

The profound effect of diet on the immune system is well-known since many years ago. Lack of adequate macronutrients or selected micronutrients can lead to clinically significant immune deficiencies. However, the relationship between nutrition and autoimmune diseases is not clearly established. In this regard, it has been established that: i) it is not yet possible to conclude whether caloric restriction improves the pathology of human autoimmune diseases; ii) polyunsaturated fatty acids seem to reduce autoimmune disease severity, however, its mechanisms of action is still unclear; iii) some dietary peptides and proteins are capable of inducing autoimmune diseases, such as celiac disease, type 1 diabetes and rheumatoid arthritis; iv) human studies investigating the effects of antioxidant vitamins, administered alone or together, have shown not quite significant benefits on clinical symptoms; v) vitamin D deficiency is associated with a higher risk of type 1 diabetes and multiple sclerosis. Deficiency supplementation ameliorates this predisposition and vi) the few randomised, double-blind placebo-controlled trials, with high doses of several probiotics strains, carried on patients with inflammatory bowel diseases, show a decrease in clinical inflammatory score, in medically treated patients.

Taken together, various dietary components have been suggested to impact on autoimmune diseases. To date, human studies are encouraging, but not as straightforward as expected from experiences with experimental animal models. There is a clear need for more good-quality studies assessing the putative effects of nutritional compounds on autoimmune diseases.

Key words

Immune system, autoimmune diseases, nutrition, nutrients, probiotics.

Introducción

En los últimos años la aparición de alimentos con propiedades funcionales ha aumentado considerablemente. En algunas ocasiones, a estos alimentos se les atribuyen propiedades beneficiosas sobre el sistema inmune. Este aspecto podría llevar a confusiones sobre los posibles efectos de los nutrientes en las enfermedades autoinmunes. Por estas razones, el objetivo de este informe es analizar y evaluar el papel que tiene la nutrición sobre la patogenia y la evolución clínica de las enfermedades autoinmunes.

El sistema inmune esta formado por una intrincada red de tejidos especializados, órganos, células y sustancias químicas que protegen de los agentes infecciosos, las toxinas, las células cancerosas y los tejidos extraños. Existen muchas variaciones individuales en las funciones inmunes originadas por la dotación genética, el estado nutricional del individuo, el estrés, la edad y los hábitos de conducta. Algunos de estos factores podrían ser la causa de que en determinados individuos el sistema inmunitario sufra alteraciones llegando a no establecer diferencias entre el tejido propio y los agentes extraños. El resultado es una respuesta inmunitaria que altera y destruye los tejidos corporales normales de las personas que lo padecen, originando las enfermedades autoinmunes.

1. El sistema inmune

Los primeros mecanismos de defensa destinados a combatir y eliminar los elementos extraños implican factores físicos, químicos y biológicos tales como la barrera de la piel, las mucosas, el pH del estomago, las enzimas digestivas, la biota normal de ciertos tejidos y otros. Cuando estos mecanismos fallan o son superados, actúa el sistema inmune.

El sistema inmune posee dos vías interactivas: la inmunidad innata o inespecífica y la inmunidad adquirida o específica. Ambas están mediadas por proteínas y células procedentes de los órganos linfoides (timo, bazo, nódulos linfoides y placas de Peyer) que son transportadas a los lugares diana a través del torrente circulatorio y linfático.

Inmunidad innata

Es la primera en actuar. Es de naturaleza inespecífica, es decir, su actuación no necesita una exposición previa al patógeno y no aumenta por la exposición reiterada a los mismos. Existen varias respuestas de inmunidad innata:

- La respuesta inflamatoria, cuya consecuencia final es el fenómeno de eliminación por fagocitosis, de elementos extraños y que está a cargo de los monocitos o macrófagos y los neutrófilos, según tenga lugar en la sangre o en los tejidos. Ante una agresión las células liberan sustancias mediadoras de la inflamación (histamina, prostaglandinas, leucotrienos, etc.) que actúan sobre: i) los capilares provocando su vasodilatación y un aumento de su permeabilidad y ii) sobre los fagocitos activando la síntesis de las enzimas digestivas y quimiotaxis. Las células fagocíticas activadas salen de los capilares, se dirigen hacia la lesión y allí aíslan, fagocitan y destruyen los elementos extraños.
- El mecanismo del interferón (IFN). El interferón es un grupo de glicoproteínas séricas que intervienen en el rechazo y control de la infección vírica y, en general, de los patógenos intracelulares, cualquiera que sea su origen (virus o bacterias). Además, pueden ser inducidas por ARNbc (ARN

producidos como parte del proceso de replicación/transcripción del ARN vírico), antígenos de muchos tipos, lipopolisacáridos y mitógenos, con capacidad para inhibir la replicación del patógeno en células de la misma especie, o relacionadas. Las células infectadas por virus liberan IFN que es captado por las células próximas sin infectar, las cuales sintetizan enzimas que impiden la multiplicación del genoma viral y la síntesis de proteínas virales, frenando así la propagación de la infección. El IFN también inhibe la proliferación celular, participa en el rechazo de tejidos, activa los macrófagos, e interviene en la inmunidad específica. Existen dos tipos generales de interferón: i) el tipo I, del que existen cinco variantes, lo sintetizan los trofoblastos, fibroblastos, monocitos, macrófagos, linfocitos T y células epiteliales y ii) el tipo II, también denominado interferón inmune o γ -interferón, que es producido por linfocitos T y células NK.

- La vía alternativa del Complemento. Se trata de un conjunto de proteínas del suero que se activan en "cascada" y cuya consecuencia final es la lisis bacteriana. Existe una vía clásica del Complemento que puede activarse en ausencia de anticuerpos y cuyo papel puede ser sustituido por la lactoferrina, la cual unida a determinados patógenos activa el C1q e inicia la cascada que termina en la lisis bacteriana.
- Células *natural killer* (NK) que destruyen las células infectadas por patógenos intracelulares, independientemente de cual sea su naturaleza (bacterias, hongos o virus).

Inmunidad adquirida

Este tipo de inmunidad se activa tras el contacto con el patógeno o elemento extraño. Sus características principales son la especificidad y la memoria. Es específica porque va dirigida contra un elemento extraño concreto (antígeno) y tiene memoria porque el segundo y los siguientes contactos desencadenan una respuesta más rápida y potente.

La respuesta inmune específica se lleva a cabo fundamentalmente por parte de los linfocitos T y B. El antígeno es procesado y presentado a los linfocitos T principalmente por los macrófagos, las células dendríticas y las células B.

El resultado del reconocimiento del antígeno es que el sistema inmune reacciona simultáneamente de dos formas:

- Respuesta inmune humoral. Los linfocitos B, estimulados por la presencia del antígeno y por citoquinas proliferan y evolucionan a "células plasmáticas", las cuales secretan inmunoglobulinas (Ig) con actividad anticuerpo. Los principales tipos de anticuerpos que intervienen en la respuesta inmune son las IgG y las IgM, en el suero, y las IgA en las mucosas. Las IgE interviene en fenómenos de hipersensibilidad y las IgD lo hace sirviendo de receptor de antígenos en las células B.
- Respuesta inmune celular. Los linfocitos T son estimulados para reaccionar contra el antígeno. Existen tres subpoblaciones de linfocitos T:
 - Linfocitos T colaboradores (Th o T-CD4). Estos sintetizan citoquinas que estimulan a otras células, que intervienen tanto en la inmunidad innata, como en la adquirida (linfocitos B, LTC, macrófagos, etc.).
 - Linfocitos T citotóxicos (LTC o T-CD8) que destruyen las células infectadas por los patógenos intracelulares.

– Linfocitos T reguladores (T_{reg}). Anteriormente se conocían como linfocitos T supresores. Son fundamentales en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica. Su función más importante es bloquear la activación del sistema inmune y mantener la homeostasis del mismo, así como la tolerancia a los autoantígenos. Su función inmunosupresora se está empezando a utilizar para tratar las enfermedades autoinmunes y aumentar la tolerancia a los trasplantes. Su mecanismo de acción no está claro, pero parece ser que las citoquinas inmunosupresoras interleucina 10 y TGF- β están implicadas en su acción.

Los linfocitos T se activan tras el reconocimiento del antígeno, siempre y cuando este vaya unido a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), del que existen dos clases: i) las de clase I se expresan en todas las células nucleadas y plaquetas y ii) las de clase II están presentes solo en las "células presentadoras de antígeno" (CPA) (macrófagos, células dendríticas, linfocitos B, etc.).

El MHC de clase I sirve de mecanismo de presentación de antígenos intracelulares a los linfocitos CD8, mientras que el MHC II presenta antígenos derivados de microorganismos extracelulares y proteínas a los linfocitos CD4 (Figura 1). La comunicación entre la inmunidad innata y la adquirida tiene lugar a través de interacciones directas célula-célula, implicando a su vez la adhesión de moléculas y la proliferación de mensajeros químicos tipo citoquinas.

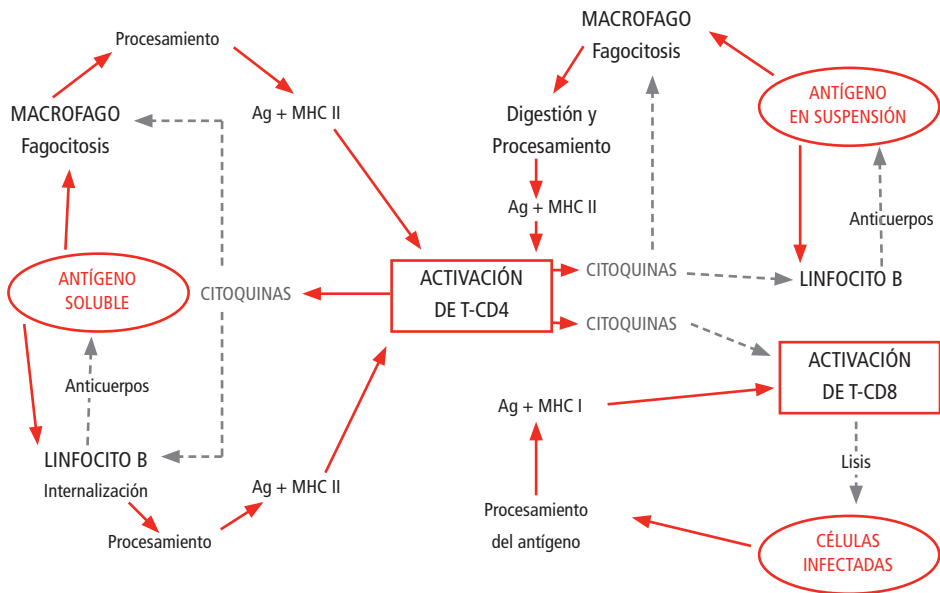


Figura 1. Esquema de los procesos implicados en la respuesta inmune adquirida. Ag= antígeno. MHC I= proteínas de histocompatibilidad de clase I. MHC II=proteínas de histocompatibilidad de clase II. T-CD4=Linfocito T colaborador. T-CD8=Linfocito T citotóxico.

2. Sistema inmunitario y tracto gastrointestinal

Existe una relación estrecha entre el sistema inmune y el tracto gastrointestinal, derivada del hecho de que el intestino es el órgano linfóide más grande del organismo, lo que a su vez está muy relacionado con la gran cantidad de antígenos a los que las células intestinales están expuestas constantemente.

La superficie mucosa intestinal está colonizada por una microbiota que alcanza valores muy altos de bacterias, de hasta 10^{11} ufc/g/cm² en el colon y entre 10^5 y 10^7 en el resto. Está abundante masa bacteriana, también variada, contribuye a la protección creando una barrera que impide la colonización de bacterias y hongos patógenos, principalmente, por un principio elemental de exclusión competitiva (competición por espacio y nutrientes). La importancia de la microbiota intestinal, por otra parte, queda de manifiesto cuando se produce su eliminación o una alteración brusca en su composición, facilitando la presencia de patógenos potenciales.

A nivel del estómago, el pH desciende normalmente hasta valores microbicidas, aunque no siempre resulte eficaz. Igualmente, el pH de los primeros tramos del intestino delgado también puede comprometer la vida de los patógenos potenciales, debido al carácter anaerobio facultativo de la microbiota que, en los lactantes, selecciona la presencia de lactobacilos que producen ácido láctico y butírico de la lactosa, lo cual ejerce un efecto bacteriostático sobre muchos patógenos bacterianos. Además, la mucosa del estómago segrega lisozima y en el intestino, las células de Paneth liberan lisozima y criptidinas. Todos ellos tienen propiedades antimicrobianas. Los macrófagos presentes en la mucosa intestinal también liberan lisozima. Además, estos macrófagos aclaran la presencia de patógenos en el lumen mediante su actividad fagocítica y la secreción de citoquinas.

Los mecanismos intestinales de defensa necesitan diferenciar correctamente entre la microflora simbiótica y los patógenos exógenos. Hoy en día, aún no se entiende bien este mecanismo, pero es probable que tanto la respuesta inmunológica innata como la adquirida participen en este proceso.

Se ha explorado *in vitro* la capacidad de las células inmunocompetentes de la mucosa para discernir entre señales emitidas por diferentes tipos de bacterias y se han encontrado, al menos, dos patrones distintos de respuesta innata a las bacterias Gram negativas y Gram positivas. Es posible que la comprensión de estas funciones moduladoras pueda suministrar información para prevenir o corregir problemas intestinales asociados a las alergias alimentarias, la enfermedad inflamatoria del intestino y la autoinmunidad. En este contexto, se están investigando los efectos moduladores de la actividad inmunitaria que puede ofrecer la ingesta de organismos vivos no patógenos (probióticos) que pueden interactuar con la mucosa intestinal y promover efectos protectores, por ejemplo, limitando la intensidad y la extensión de las respuestas inmunitarias en el ámbito de la mucosa (Zaldivar, 2002) (Marcos et al., 2006) (Guarner, 2007) o incrementando en la mucosa intestinal la presencia de linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ y la producción de citoquinas (Naidu et al., 1999).

El tejido linfóide asociado a las mucosas (MALT: *mucosal associated lymphoid tissue*), constituye una parte esencial del sistema inmune de las mucosas. El MALT gástrico y el intestinal (GALT: *gut-associated lymphoid tissue*) engloban nódulos linfoides solitarios, apéndice, placas de Peyer y linfocitos individuales de la pared intestinal. Desde el punto de vista funcional el MALT protege las mucosas frente a la infección y colonización por patógenos, establece tolerancia frente a antígenos derivados de la ingesta alimentaria y previene de respuestas alteradas frente a estos antígenos, en el caso de que sean

capaces de romper y atravesar la mucosa. En las placas de Peyer, las células M (célula membranosa), que representan el tejido linfoide principal del intestino, están especializadas en atrapar antígenos de la luz intestinal y transportarlos a la submucosa (transcitosis), a través del linfoepitelio, donde se liberan al espacio extracelular desde el que son captadas por las células dendríticas y transportadas a otros territorios orgánicos. De hecho, este tipo de células representa la puerta de entrada habitual de patógenos intracelulares facultativos como *Brucella spp*, *Salmonella spp*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia*, *Cryptosporidium*, astrovirus, virus breda y rotavirus.

En el tracto gastrointestinal, como en otras mucosas, los mecanismos protectores incluyen la exclusión y la eliminación inmunes, tareas en las que se reparten los distintos tipos de inmunoglobulinas. La exclusión supone el bloqueo de la penetración del agente extraño a nivel de la mucosa, mientras que la eliminación inmune representa la eliminación propiamente dicha del agente una vez que ha penetrado en la mucosa. En este sentido, la IgA bloquea la unión de las adhesinas bacterianas o víricas a las células epiteliales de la mucosa intestinal (o de otras mucosas) oponiéndose a la colonización y además posee la capacidad de activar el complemento. Finalmente, la IgA actúa a nivel intracelular, en las células epiteliales, las cuales la transportan hacia la superficie mucosa, uniéndose por ejemplo a proteínas víricas, impidiendo la replicación vírica. La IgE y la IgG poseen capacidad para eliminar el antígeno que penetra en la mucosa, destruyéndolo, mediante la activación del sistema del complemento por la vía clásica. Además, la IgE puede unirse a los mastocitos de la pared del intestino, provocando su desgranulación y la liberación de aminas vasoactivas, lo que causa un incremento de la permeabilidad capilar y la extravasación de fluidos ricos en IgG, originando los signos típicos de la inflamación.

Como se ha señalado, el sistema digestivo es la puerta de entrada habitual de muchos antígenos extraños, incluyendo proteínas alimentarias y microorganismos (comensales y patógenos). Aunque la mayor parte son degradados, una pequeña porción de los antígenos alimentarios se absorben de forma intacta, siendo filtrados por las células de Kupffer en el hígado, cuya función es facilitada por la IgA presente en el punto de absorción, que se une al antígeno y estimula la fagocitosis del complejo inmune. El equilibrio, en el aparato digestivo, entre la respuesta frente a agentes patógenos y la tolerancia frente a los nutrientes supone la intervención de linfocitos T reguladores. Estos a dosis bajas de antígenos provocan supresión activa, mientras que a dosis altas originan anergia clonal o apoptosis de linfocitos T específicos.

3. Enfermedades autoinmunes

Uno de los desequilibrios del sistema inmune está representado por las llamadas enfermedades autoinmunes, en las cuales la respuesta inmunitaria va dirigida frente a las propias células del individuo, destruyendo el tejido corporal sano. En muchos casos se desconoce la razón por la que sucede esto, aunque se especula con que la presencia de algunos microorganismos, la ingesta de algunos fármacos, tóxicos y/o determinadas sustancias químicas presentes en los alimentos puedan desencadenarlos, especialmente en el caso de personas nutricionalmente deficientes o que posean más susceptibilidad genética para desarrollar trastornos autoinmunes.

Las enfermedades autoinmunes pueden ser de dos tipos: i) aquellas en las que el daño afecta a varios órganos (sistémicas) y ii) cuando la lesión se encuentra en un solo órgano o tejido (específicas). Sin embargo, dado que en este último caso la lesión a veces se extiende a otros tejidos, de un modo indirecto, la

distinción entre ambos tipos de enfermedades autoinmunes a veces no está muy clara. En la actualidad hay descritas más de 80 enfermedades autoinmunes. Entre las enfermedades autoinmunes sistémicas destacan la artritis autoinmune, el lupus, la esclerodermia, el síndrome de *Sjögren*, la dermatomiositis y el síndrome de *Guillain-Barre*. Dentro de las específicas, las más importantes son la diabetes mellitus tipo 1, la tiroiditis de *Hashimoto*, la enfermedad de *Graves*, la enfermedad celíaca, la enfermedad de *Chron*, la colitis ulcerosa, la esclerosis múltiple, la enfermedad de *Addison* y la miastenia gravis.

4. Estado nutricional y sistema inmune

Es un hecho aceptado desde hace ya más de 75 años, que el sistema inmune está fuertemente influenciado por la ingesta de nutrientes. El desarrollo, mantenimiento y buen funcionamiento del sistema inmunitario depende de una nutrición adecuada y equilibrada. Una nutrición incorrecta afecta a la respuesta inmune innata y adquirida, llegando a alterar la respuesta a la infección, aumentando indirectamente la virulencia de patógenos y favoreciendo el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

La interacción estado nutricional/sistema inmune tiene una gran importancia, no solamente en países en vías de desarrollo donde la ingesta de nutrientes es insuficiente, sino también en los países industrializados, especialmente en personas con dietas restrictivas, tras procesos postoperatorios, con enfermedades infecciosas, en fumadores, en individuos expuestos a estrés medioambiental, individuos con abusos crónicos de alcohol, con obesidad mórbida, con trastornos de la conducta alimentaria, etc. También se ha demostrado la importancia de la relación nutrición/sistema inmune en determinadas etapas de la vida como en la infancia, la vejez, las mujeres embarazadas, la fase de lactancia o en niños prematuros (Wintergerst et al., 2007).

La primera evidencia científica de que el sistema inmune está fuertemente influenciado por la ingesta de nutrientes fue publicada en 1925 por Jackson. Desde entonces y hasta ahora, se han realizado numerosos estudios experimentales y epidemiológicos, los cuales han demostrado que existe una relación sinérgica entre la malnutrición, del tipo que sea, y las enfermedades infecciosas.

Aunque no se conocen con exactitud alguno de los mecanismos por los cuales actúan determinados nutrientes, ni su papel en el desarrollo o gravedad de las enfermedades autoinmunes, actualmente existen evidencias del papel fundamental que juegan los ácidos grasos esenciales, los aminoácidos esenciales, las vitaminas (A, B6, B9, B12, C y E) y minerales (Se, Zn, Cu y Fe) sobre la función inmune. Además, conviene señalar que cantidades excesivas de algunos nutrientes también pueden perjudicar la función inmunitaria.

Existen varias razones por las cuales el sistema inmune depende de la disponibilidad de nutrientes: i) la respuesta inmune va asociada a la síntesis de nuevas moléculas de naturaleza proteica y a la proliferación celular y ii) los nutrientes actúan como cofactores en muchas vías metabólicas fundamentales para el mantenimiento de la función inmune. Además, pueden regular el estrés oxidativo y la integridad de las membranas celulares.

Influencia de la restricción calórica en las enfermedades autoinmunes

Los primeros estudios del efecto de la restricción calórica en las enfermedades autoinmunes se realizaron en conjunto con la restricción proteica. Los trabajos se llevaron a cabo en modelos de ratones

NZB/W, que desarrollaban lupus eritematoso (Fernandes et al., 1976). En estos animales la restricción dietética les confirió una protección frente al daño renal autoinmune (Friend et al., 1978), menor producción de autoanticuerpos anti-DNA, menor presencia de γ -globulinas en los capilares del glomérulo renal (Fernandes et al., 1978), menor actividad de linfocitos T citotóxicos, menor respuesta del timo a la IL 2 (Jung et al., 1982), menor cantidad de inmunocomplejos circulantes (Izui et al., 1981), menor proliferación de linfocitos (Kubo et al., 1984) y, en general, un retraso significativo en el comienzo de la enfermedad autoinmune (Good, 1981).

Sin embargo, existen contradicciones fuertes entre estos trabajos en animales y los resultados encontrados en humanos. En este sentido, por ejemplo, no se ha encontrado mejoría alguna en los parámetros inmunológicos estudiados en pacientes malnutridos con lupus eritematoso sistémico (Lockshin, 1980) (Lom-Orta et al., 1980). Las discrepancias observadas probablemente se deban a la diferencia en el diseño experimental de los estudios en animales y humanos. Además, se han realizados muy pocos estudios de restricción calórica en pacientes autoinmunes y los pocos disponibles son ya muy antiguos, entre los que destacan dos estudios realizados sobre pacientes con artritis autoinmune (Panush et al., 1983) (Skoldstam et al., 1979) que tuvieron una restricción calórica del 60%, junto con una dieta relativamente elevada en ácidos grasos poliinsaturados; en ninguno de los estudios se demostró un efecto de la restricción calórica sobre la patogenia de las enfermedades autoinmunes o la clínica de las mismas.

Papel de los lípidos en las enfermedades autoinmunes

El efecto de las grasas en la aparición y evolución de las enfermedades autoinmunes comenzó a estudiarse en la década de los años 80. En modelos de animales que desarrollaban lupus eritematoso o síndrome de Sjögren se comprobó que las dietas bajas en grasas producían un retraso significativo en el inicio de la enfermedad (Levy et al., 1982) (Morrow et al., 1985). Trabajos posteriores evidenciaron que lo realmente importante, además de la cantidad de grasa presente en la dieta, era el grado de saturación de las grasas. Las investigaciones que analizaban los efectos de las grasas saturadas versus grasas poliinsaturadas sobre la progresión de las enfermedades autoinmunes, comprobaron que las grasas saturadas: i) adelantaban el inicio de la enfermedad; ii) incrementaban el nivel de autoanticuerpos; iii) aumentaban la actividad y la proliferación de los linfocitos CD8⁺; iv) estimulaban la capacidad de fagocitosis de los macrófagos; v) producían un mayor infiltrado linfocitario en los órganos afectados y vi) causaban niveles elevados de prostaglandinas (PG) en los tejidos linfoides (Levy et al., 1982) (Morrow et al., 1985) (Fernández et al., 1983). Estos últimos resultados hicieron que tomara fuerza la hipótesis propuesta por Mertin y Hunt (1976) que sugería que el efecto de las grasas sobre la autoinmunidad estaba mediado por la vía de la síntesis de las PG y los leucotrienos (LT).

El precursor bioquímico más importantes de las PG es el ácido araquidónico (AGPI), un tipo de ácido graso poliinsaturado (Figura 2). A su vez, en mamíferos el precursor necesario para la síntesis de ácido araquidónico es el ácido linoleico. Se ha visto que, en los ratones NZB, dietas pobres en ácido linoleico reducen las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso y que dietas ricas en ácido araquidónico no incrementan la gravedad de los síntomas (Hurd et al., 1981). Por otro lado, el ácido eicosapentanoico, otro precursor en menor grado del ácido araquidónico, se puede romper en formas de PG y LT con ac-

tividad inflamatoria (Figura 3). En este sentido, en animales de experimentación y en humanos, dietas ricas en aceite de pescado producen una disminución en la proliferación de los linfocitos CD8⁺, menor activación de los macrófagos peritoneales y menor producción de PG E2, tromboxanos y prostacilinas. Además, también producen mejoría en la clínica de las enfermedades autoinmunes (Prickett et al., 1981) (Kelley et al., 1985) (Leslie et al., 1985) (Kremer et al., 1985) (Panush et al., 1983). El mecanismo propuesto es que el ácido eicosapentaenoico induce la formación de PGs con actividad inmunoinhibitoria y disminuye la síntesis de PG proinflamatorias y LT.

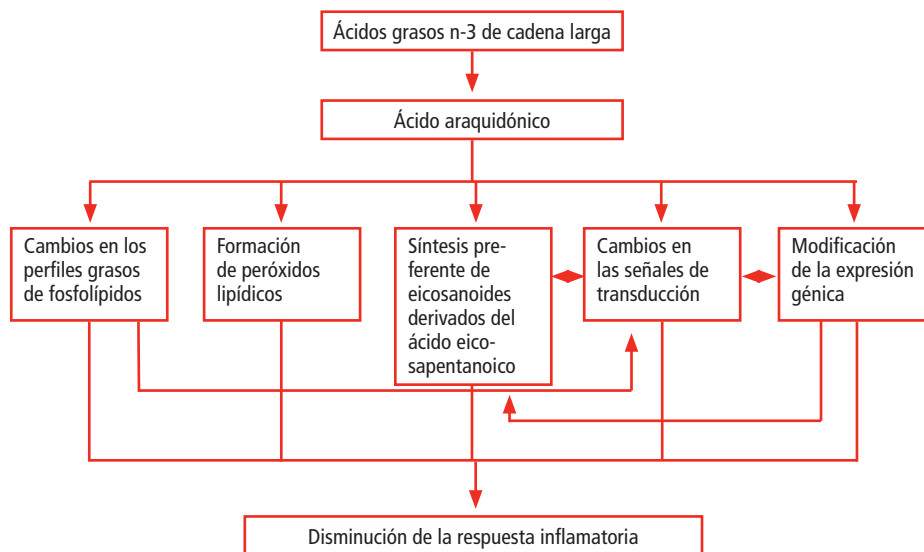


Figura 2. Mecanismo por el cual los ácidos grasos n-3 ejercen un proceso inmunomodulador y una función antiinflamatoria. **Fuente:** (Mataix y de Pablo, 2009).

Estudios realizados en los últimos años han confirmado que los AGPI de las series n-6 y n-3 son los que tienen mayor importancia en la modulación del sistema inmune e influyen en la gravedad de las enfermedades autoinmunes. Los estudios de enfermedades autoinmunes espontáneas mediadas por autoanticuerpos, realizados en modelos animales, señalan que los AGPI de la serie n-3 presentes en aceites de pescado, reducen de forma significativa la proliferación de linfocitos T y B cuando son estimulados por mitógenos, disminuyendo la producción de diferentes tipos de citoquinas principalmente de tipo proinflamatorio. También están implicados en la inhibición de la actividad de las células NK (Figura 2), además de que mejoran la clínica y la supervivencia. Por el contrario, en modelos experimentales de enfermedades autoinmunes inducidas por linfocitos T, los AGPI de la serie n-3 incrementan la gravedad de la enfermedad, mientras que los de la serie n-6 previenen y reducen la clínica de la enfermedad (Harbige, 2003). Los estudios epidemiológicos llevados a cabo, en personas, han mostrado una incidencia baja de las enfermedades autoinmunitarias, en los esquimales de Groenlandia que

consumen alimentos ricos en AGPI (n-3) de origen marino. También, los ensayos clínicos han mostrado una mejoría en el tratamiento y la prevención de diferentes enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de *Crohn*, colitis ulcerosa o esclerosis múltiple) (OMS, 1997). En este sentido, trabajos de esclerosis múltiple realizados en modelos animales y estudios epidemiológicos y de intervención nutricional llevados a cabo en pacientes parecen concluir que existe una relación significativa entre el consumo de los AGPI, particularmente los n-6, y la patogenia y el tratamiento de la esclerosis múltiple (OMS, 1997) (Harbige y Sharief, 2007). Según parece, alteraciones metabólicas en la producción de ácidos grasos n-6 de cadena larga, como el ácido dihomo- γ -linolénico (DGLA) y el ácido araquidónico (AA), afectan a la integridad fisiológica de las células del sistema inmune, con la consiguiente reducción en la producción de citoquinas proinflamatorias. En el ensayo realizado por Harbige y Sharief (2007), en el que a individuos con esclerosis múltiple se les suministró diferentes dosis de DGLA, se comprobó que a concentraciones altas, se obtenía un efecto terapéutico, disminuyendo significativamente la tasa de recaída y la progresión de la enfermedad.

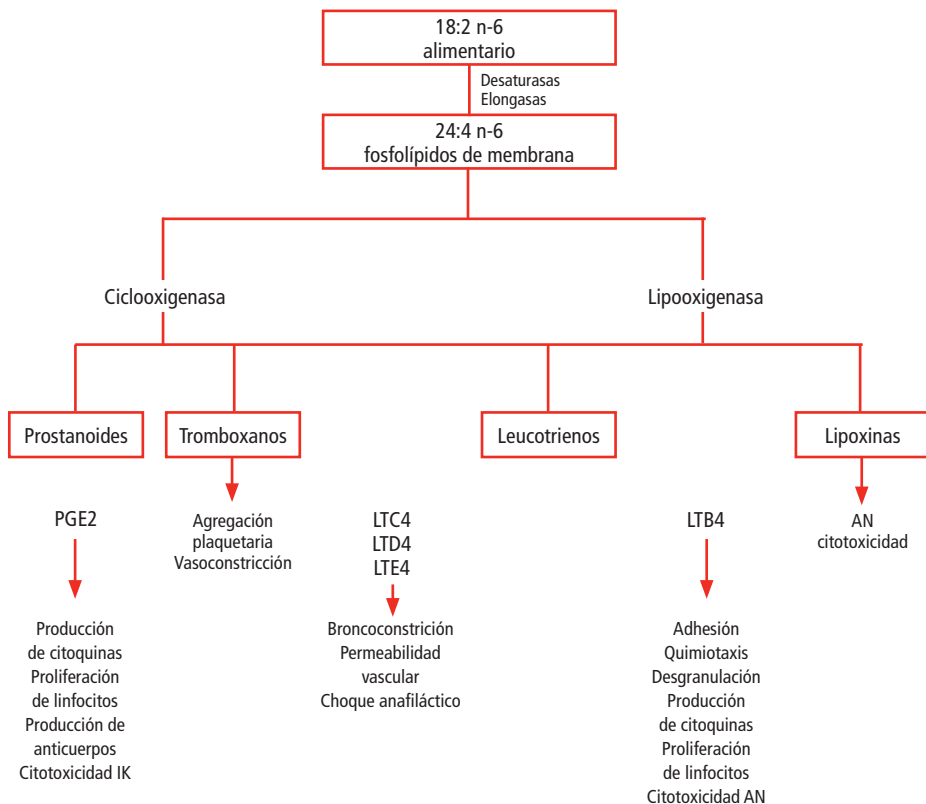


Figura 3. Papel de los ácidos eicosanoicos en la regulación de los procesos inmunológicos e inflamatorios.

Fuente: (OMS, 1997).

No obstante, aunque los AGPI parecen tener una utilidad clínica en las enfermedades autoinmunes, el mecanismo mediante el que ejercen sus efectos clínicos no está aclarado.

También existen evidencias sobre el papel beneficioso de los ácidos grasos monoinsaturados en las enfermedades autoinmunes. Recientemente, se ha descrito que el aceite de oliva tiene un efecto inmunosupresor y antiinflamatorio debido probablemente, aunque no de forma exclusiva, a su principal componente, el ácido oleico. Sin embargo, los componentes polifenólicos que contiene esta grasa, a los cuales se les atribuye una acción antioxidante, parece que intervienen también en la regulación de la respuesta inmune. Estudios epidemiológicos han demostrado que la administración de aceite de oliva en la dieta reduce el riesgo de padecer artritis reumatoide (Mataix y de Pablo, 2009).

Finalmente, otro aspecto importante a considerar es que las células del sistema inmunitario dependen en gran medida de la función de su membrana celular para realizar operaciones tales como secreción de citoquinas y anticuerpos, reconocimiento de antígenos, transformación de linfocitos y lisis por contacto. La importancia de los lípidos en el mantenimiento de la integridad de la membrana parece indicar que estos compuestos pueden ser nutrientes críticos en la regulación de la función inmunitaria y, de hecho, se ha demostrado que las grasas influyen en la gravedad de las enfermedades autoinmunitarias (OMS, 1997).

Importancia de los aminoácidos y proteínas en las enfermedades autoinmunes

Las investigaciones pioneras de Fernández et al. (1976) ya demostraron que una leve restricción proteica (6%) producía una menor tasa de autoanticuerpos, una menor citotoxicidad mediada por células, una mejoría clínica y un retraso en la aparición del lupus eritematoso en el ratón NZB. También, por la década de los años 70 comenzaron a aparecer estudios que relacionaban la restricción selectiva de ciertos aminoácidos, como fenilalanina y tirosina, con la mejoría clínica de los ratones NZB (Dubois, 1974).

Por esos años se comprobó que el empleo de preparaciones con aminoácidos sintéticos en vez de los aminoácidos naturales, en las dietas de los ratones NZB inducía una disminución de los autoanticuerpos, de los inmunocomplejos y una mejoría clínica de los animales (Batsford et al., 1984). Además, en un modelo de ratas que desarrollaban una diabetes tipo 1 de un modo espontáneo (ratas BB), el empleo de los aminoácidos sintéticos reducía la prevalencia de la enfermedad en un 35% (Elliot y Martin, 1984). La propuesta que se hizo fue que la presencia de aminoácidos sintéticos en las dietas hacía que no estuvieran presentes algunas proteínas que ya se habían descrito que tenían un carácter antigénico.

Estos estudios fueron los primeros que establecieron una relación entre la presencia de antígenos proteicos en la dieta y la aparición de enfermedades autoinmunes. Posteriormente, aparecieron estudios que señalaban que los antígenos proteicos podían desencadenar reacciones cruzadas de autoinmunidad, de un modo similar a como hacían agentes infecciosos o determinados fármacos (Cooke et al., 1984). Así pues, se establecieron las primeras relaciones entre gliadinas y celiaquía (Cole y Kagnoff, 1985), reticulina y fibronectina (presentes en el colágeno) y la artritis reumatoide o el síndrome de Sjögren (Lane et al., 1982) (Teppo y Maury, 1984), el aminoácido L-canavanina (presente en ciertos cereales y semillas) y el lupus eritematoso (Roberts y Hayashi, 1983) y las proteínas lácteas y diabetes tipo 1 o artritis reumatoide (Scott, 1991) (Welsh et al., 1985).

En el caso de la diabetes estudios epidemiológicos de caso-control y de cohortes han demostrado que proteínas lácteas como la caseína, la α -lactoalbúmina y la β -lactoglobulina están directamente relacionadas con la aparición de la diabetes tipo 1 e incluso con la edad de aparición de la enfermedad (Peng y Hagopian, 2006) (Luopajarvi et al., 2008).

Otro aspecto importante es que el procesamiento de los alimentos genera compuestos como los de *Maillard* que pudieran estar implicados en la aparición de enfermedades autoinmunes. En este sentido, se han comprobado que los compuestos de *Maillard* tienen estructuras muy similares a algunos alérgenos.

Las vitaminas y las enfermedades autoinmunes

La importancia de las vitaminas en la función inmune está bien documentada desde hace unos 30 años, sin embargo existen muy pocos estudios concluyentes que investiguen el papel de las vitaminas en las enfermedades autoinmunes.

1. Vitaminas con actividad antioxidante

En modelos de ratones NZB se ha visto que el déficit de vitamina A induce una aparición más temprana de autoanticuerpos, así como, una elevación de los mismos (Gerschwin et al., 1985). En estos mismos animales la vitamina E induce retraso de la aparición del lupus eritematoso (Dormandy, 1983). La vitamina C en modelos de animales con encefalomiелitis reduce la linfoproliferación y mejora el infiltrado inflamatorio (Anderson et al., 1980).

En el caso de humanos, los resultados son contradictorios. Trabajos antiguos señalan que la administración de suplementos de vitamina E inducía remisiones en pacientes que sufrían distintas enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso, esclerodermia y polimiosistis (Ayres y Mihan, 1978) (Mihan y Ayres, 1979). Sin embargo, estudios de metaanálisis recientes indican que la suplementación aislada o conjunta con vitamina A, E o C no induce ninguna mejoría, realmente significativa, en pacientes con artritis reumatoide o enfermedades inflamatorias intestinales (Calder et al., 2009) (Rosenbaum et al., 2010).

Así pues, de un modo general, aunque los antioxidantes presentes en la dieta suponen una defensa importante frente a las lesiones inflamatorias que aparecen en muchas enfermedades autoinmunes, especialmente las enfermedades inflamatorias intestinales y la artritis reumatoide, los ensayos clínicos realizados en pacientes muestran unos beneficios clínicos muy pequeños o nulos.

2. Vitaminas hidrosolubles

La vitamina B12 es esencial para la proliferación de los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺, así como para la actividad de las células NK. Sin embargo, estudios realizados hace ya muchos años no han demostrado que su administración mejore a pacientes con lupus (Goldblatt, 1951) y artritis reumatoide (Rosenberg, 1954). La biotina es necesaria para la producción de anticuerpos y para la proliferación de los linfocitos T. En animales se ha visto que tiene un efecto similar a la vitamina C en modelos de encefalomiелitis (Linthicum et al., 1979).

3. Vitamina D

La vitamina D y sobre todo su metabolito el 1,25-dihidroxicolecalciferol posee una acción inmunoreguladora. La mayoría de las células del sistema inmune, a excepción de las células B, expresan receptores para la vitamina D y sus metabolitos, indicando así, el papel preponderante de esta vitamina en el funcionamiento del sistema inmune. De un modo general, la vitamina D incrementa la inmunidad innata y mejora la regulación de la inmunidad adquirida, lo cual produce un incremento de la tolerancia inmunológica a los propios tejidos (Szodoray et al., 2008). Además, la vitamina D y su metabolito el dihidroxicolecalciferol tienen la capacidad de inhibir la maduración de las células dendríticas y regular la producción de citoquinas. Esta vitamina se ha visto implicada como agente inmunomodulador en enfermedades autoinmunes, tales como la encefalitis autoinmune, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias intestinales, diabetes, prostatitis autoinmune y esclerosis múltiple (Fernández de Abreu et al., 2009). En este sentido, estudios epidemiológicos realizados en niños de corta edad sugieren que el desarrollo de la diabetes tipo 1 está asociada con una baja ingesta de vitamina D en los primeros años de vida y postula que la vitamina D actúa como un agente inmunosupresor, previniendo el exceso de citoquinas inflamatorias (Hyppönen et al., 2001). Además, estudios de intervención nutricional con suplementación con vitamina D, en personas con déficit han concluido que en estas situaciones la suplementación está asociada a una disminución del riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 (EURODIAB, 1999) (Maggini et al., 2007). En lo que respecta a la esclerosis múltiple, una adecuada ingesta de vitamina D reduce la presencia de citoquinas inflamatorias, mediante la regulación de la expresión de genes. Por lo tanto, se sugiere que su deficiencia podría contribuir a la inflamación y la aparición de la enfermedad. Además, parece ser que la suplementación con vitamina D, siempre y cuando haya un déficit de esta vitamina, podría ser beneficiosa para los pacientes con esclerosis múltiple (Mark y Carson, 2006).

Los microminerales y la autoinmunidad

El desarrollo de las técnicas analíticas de la genética molecular ha facilitado la identificación de las funciones moleculares específicas de algunos de los elementos traza en la maduración, activación y función de los mecanismos de defensa de los distintos componentes del sistema inmune (Muñoz et al., 2007). Los elementos más directamente implicados en el mantenimiento de la función del sistema inmune son el cobre, hierro, selenio y el zinc. Sin embargo, entre todos ellos solo se ha demostrado una cierta relación del selenio con las enfermedades autoinmunes.

El selenio es esencial para el buen funcionamiento de la respuesta innata y adquirida del sistema inmune. Se encuentra en grandes cantidades en tejidos tan importantes para la función inmune como el hígado, bazo y nódulos linfáticos. Juega un papel clave en la regulación redox y en la función antioxidante a través de la glutatión peroxidasa. La selenoenzima tioredoxina reductasa afecta la regulación redox de varias enzimas claves, factores de transcripción, y receptores, incluyendo la ribonucleósido reductasa, receptores glucocorticoides, proteínas antiinflamatorias y el factor-kappa B nuclear que activa la expresión de los genes que codifican las proteínas involucradas en la respuesta inmune. La suplementación con selenio ejerce un efecto inmunomodulador que se traduce en un incremento en el número de linfocitos T citotóxicos y en un aumento de la actividad de las células NK. Su deficiencia

baja los niveles de inmunoglobulina y afecta a todo lo referente a la inmunidad mediada por células (Arthur et al., 2003) (Wistergerst et al., 2007) (Magglini et al., 2007). En humanos, el déficit de selenio se ha relacionado con la aparición de la tiroiditis autoinmune (Stazi y Trinti, 2008) y con la evolución de la artritis reumatoide (Tarp, 1995). Sin embargo, si los niveles de selenio, son adecuados, la suplementación no ha producido una mejoría en la evolución de la artritis reumatoide.

Beneficios del uso de probióticos en las enfermedades autoinmunes

Las bacterias de la microbiota intestinal contribuyen a la protección inmunológica creando una barrera que impide la colonización por bacterias patógenas. Se sabe que la administración de probióticos ayuda a mantener la microbiota intestinal. Además, existen evidencias que demuestran que los probióticos actúan directamente sobre el sistema inmune intestinal mejorándolo (Calder y Kew, 2002).

Estudios recientes indican que el origen de las enfermedades inflamatorias del intestino, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, radicarían en una reacción exagerada del sistema inmunitario ante ciertas bacterias presentes en el tracto gastrointestinal, provocando la inflamación del intestino. En este sentido, se ha puesto de manifiesto la capacidad de determinados probióticos como *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus GG*, *VSL#3*, *Escherichia coli Nissle 1917* y *Biifidobacterium longum* (Calder et al., 2009) de modular la respuesta inmune de la mucosa del tubo digestivo, y por tanto, de disminuir la inflamación, tanto en modelos experimentales de colitis crónica, como en enfermedades inflamatorias intestinales en humanos (Di Giacinto et al., 2005) (Pronio et al., 2008) (Thalcave, 2009) (Haller et al., 2010). Tomando en su conjunto todos los estudios realizados en humanos, los resultados demuestran que las intervenciones terapéuticas con probióticos, en enfermedades inflamatorias intestinales son esperanzadores. De momento, los pocos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y placebo controlados, publicados hasta la fecha, demuestran que la ingesta de altas dosis de probióticos de varias cepas combinadas, mejoran la clínica inflamatoria, siempre y cuando se administren simultáneamente con la medicación adecuada para cada enfermedad (Calder et al., 2009).

También se ha investigado el papel de los probióticos en otras enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1. Matsuzaki et al. (2007) utilizaron ratones diabéticos no obesos (ratones NOD) que desarrollan espontáneamente un tipo de diabetes similar a la diabetes mellitus tipo 1. Los citados autores comprobaron que cuando los ratones de cuatro semanas eran alimentados con una dieta que contenía el 0,05% del peso corporal de bacterias del ácido láctico, en particular *Lactobacillus casei*, cepa Shirota, la incidencia de diabetes era significativamente más baja que en el grupo control, revelando una fuerte inhibición en la destrucción inmunológica de las células β secretoras de insulina. También observaron una disminución significativa de las células T CD8⁺ entre los esplenocitos, lo que hacía pensar en la inhibición de las células T autorreactivas. Los autores concluyeron que *L. casei* podría alterar el balance de la producción de citoquinas Th1/Th2 y que esta fuera la causa probable de la menor incidencia de diabetes.

Finalmente, con respecto a la artritis reumatoide se han visto efectos beneficiosos de los probióticos en modelos experimentales animales. En un modelo de ratas con artritis reumatoidea, la administración de *L. casei* mejoró la sintomatología clínica, la infiltración linfocitaria y la destrucción de cartílago. Según parece el efecto se debía a un aumento de la tolerancia oral específica de antígeno y a una

supresión de la respuesta inmune de tipo Th-1 (So et al., 2008). Además, en el mismo modelo experimental de ratas, la administración de *Enterococcus faecium* junto con metotrexato, también indujo el mismo tipo de mejoría que en el caso de *L. casei* (Rovensky et al., 2002). Sin embargo, el único ensayo clínico realizado, a pequeña escala, en pacientes con artritis reumatoide administrando *L. rhamnosus* GG no ha mostrado ningún efecto clínico beneficioso (Hatakka et al., 2003).

Conclusiones del Comité Científico

1. A lo largo de las últimas cinco décadas se han ido acumulando numerosas evidencias científicas que señalan que el sistema inmune está fuertemente influenciado por la ingesta de nutrientes. De hecho, el desarrollo, mantenimiento y buen funcionamiento del sistema inmunitario depende de una nutrición adecuada y equilibrada.
2. En los modelos experimentales animales de enfermedades autoinmunes, determinados nutrientes (AGPI, vitaminas A, E, C, D y B12) y probióticos producen una mejoría clínica y un retraso en la aparición de la enfermedad significativos.
3. En los pacientes con enfermedades autoinmunes, algunos estudios de intervención nutricional realizados sugieren que varios componentes dietéticos, especialmente los AGPI, la vitamina D y el selenio, así como, la administración de varios probióticos combinados pueden tener un impacto sobre la mejoría clínica de los pacientes. Sin embargo, el número de estudios llevados a cabo con los adecuados controles es todavía muy escaso. Por otro lado, en casi todos los casos se desconocen los mecanismos por los que se producen las mencionadas mejorías clínicas.
4. Actualmente es necesario disponer de más estudios y de mejor calidad para conocer con más claridad el impacto de la nutrición y de los nutrientes en la patogenia, la clínica y la evolución de las enfermedades autoinmunes.

Referencias

- Anderson, R., Oosthuizen, R., Maritz, R., Theron, A. y Van Rensburg, A.J. (1980). The effect of increasing weekly doses of ascorbate on certain cellular and immune functions in normal volunteers. *American Journal of Clinical Nutrition*, 33, pp: 71-76.
- Arthur, J.R., McKenzie, R. y Beckett, G.J. (2003). Selenium in the immune system. *Journal of Nutrition*, 133, pp: 1457-1459.
- Ayres, S. y Mihan, R. (1978). Is vitamin E involved in the autoimmune mechanism? *Cutis*, 21, pp: 321-325.
- Batsford, S., Schwedtfeger, M., Rohrbach, R., Cambiaso, C. y Kluthe, R. (1984). Synthetic amino acid diet prolongs survival in autoimmune murine disease. *Clinical Nephrology*, 21, pp: 60-65.
- Calder, P.C. y Kew, S. (2002). The immune system: a target for functional foods? *British Journal of Nutrition*, 88, pp: S165-S176.
- Calder, P.C., Albers, R., Antoine, J.M., Blum, S., Bourdet-Sicard, R., Ferns, G.A., Folkerts, G., Friedmann, P.S., Frost, G.S., Guarner, F., Løvik, M., Macfarlane, S., Meyer, P.D., M'Rabet, L., Serafini, M., Van Eden, W., Van Loo, J., Vas Dias, W., Vidry, S., Winkhofer-Roob, B.M. y Zhao, J. (2009). Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *British Journal of Nutrition*, 101, pp: S1-S45.
- Cole, S.G. y Kagnoff, M.F. (1985). Celiac disease. *Annual Review of Nutrition*, 5, pp: 241-266.
- Cooke, A., Lydyard, P.M. y Roitt, I.M. (1984). Autoimmunity and idiotypes. *Lancet*, 79, pp: 723-725.
- Di Giacinto, C., Marinaro, M., Sanchez, M., Strober, W. y Boirivant, M. (2005). Probiotics ameliorate recurrent th1-

- mediated murine colitis by inducing IL-10 and IL-10-dependent TGF-beta-bearing regulatory cells. *Journal of Immunology*, 174, pp: 3237-3246.
- Dormandy, T.L. (1983). An approach to free radicals. *Lancet*, 29, pp: 1010-1014.
- Dubois, E.L. (1974). Lupus erythematosus: a review of the current status of discoid and systemic lupus erythematosus and their variants. *University of South California Press*, Los Angeles.
- Elliot, R.B. y Martin, J.M. (1984). Dietary proteins: a trigger of insulin-dependent diabetes in BB rats? *Diabetologia*, 26, pp: 297-299.
- EURODIAB (1999). The Epidemiology and Prevention of Diabetes. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The Substudy 2 Study Group. *Diabetologia*, 42, pp: 51-54.
- Fernandes, G., Yunis, E.J. y Good, R.A. (1976). Influence of protein restriction on immune functions in NZB mice. *Journal of Immunology*, 116, pp: 782-790.
- Fernandes, G., Friend, P., Yunis, E.J. y Good, R.A. (1978). Influence of dietary restriction on immunological function and renal disease in NZB x NZWF1 mice. *Proceedings of the National Academic of Science USA*, 75, pp: 1500-1504.
- Fernandes, G., Alonso, R.A., Tanaka, T., Thaler, H.T., Yunis, E.J. y Good, R.A. (1983). Influence of diet on vascular lesions in autoimmune-prone mice. *Proceedings of the National Academic of Science USA*, 80, pp: 874-877.
- Fernandez de Abreu, D.A., Eyles, D. y Feron, F. (2009). Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology*, 34, pp: 265-277.
- Friend, P.S., Fernandes, G., Good, R.A., Michael, A.F. y Yunis, E.J. (1978). Dietary restriction early and late: effects on the nephropathy of the NZB x NZW mouse. *Laboratory Investigation*, 38, pp: 629-632.
- Gershwin, M.E., Beach, R.S. y Hurley, L.S. (1985). Nutrition and immunity. *Academic Press*, London.
- Goldblatt, S. (1951). Treatment of lupus erythematosus with vitamin B12: preliminary report of 4 cases. *Journal of Investigation Dermatology*, 17, pp: 303-304.
- Good, R.A. (1981). Nutrition and immunity. *Journal of Clinical Immunology*, 1, pp: 3-11.
- Guarner, F. (2007). Prebiotics in inflammatory bowel diseases. *British Journal Nutrition*, 98, pp: 85-89.
- Haller, D., Antoine, J.M., Bengmark, S., Enck, P., Rijkers, G.T. y Lenoir-Wijnkoop, I. (2010). Guidance for Substantiating the Evidence for Beneficial Effects of Probiotics: Probiotics in Chronic Inflammatory Bowel Disease and the Functional Disorder Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Nutrition*, 140, pp: 690-697.
- Harbige, L.S. (2003). Fatty acids, the immune response, and autoimmunity: a question of n-6 essentiality and the balance between n-6 and n-3. *Lipids*, 38, pp: 323-341.
- Harbige, L.S. y Sharief, M.K. (2007). Polyunsaturated fatty acids in the patogénesis and treatment of multiple sclerosis. *British Journal of Nutrition*, 98, pp: 46-53.
- Hatakka, K., Martio, J., Korpela, M., Herranen, M., Poussa, T., Laasanen, T., Saxelin, M., Vapaatalo, H., Moilanen, E. y Korpela, R. (2003). Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis-a pilot study. *Scandinavian Journal Rheumatology*, 32, pp: 211-215.
- Hurd, E.R., Johnston, M.J., Okita, J.R., MacDonald, P.C., Ziff, M. y Guillam, J.N. (1981). Prevention of glomerulonephritis and prolonged survival in NZB/NZWF1 hibrid mice fed with essential fatty acid-deficient diet. *Journal of Clinical Investigation*, 67, pp: 476-485.
- Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A., Järvelin, M.R. y Virtanen, S.M. (2001). Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*, 358, pp: 1500-1503.
- Izui, S., Fernandes, G., Hara, I., McConahey, P.J., Jensen, F.C., Dixon, F.J. y Good, R.A. (1981). Low caloric diet selectively reduces expression of retroviral envelop glycoprotein gp70 in sera of NZB x NZWF1 mice. *Journal of Experimental Medicine*, 154, pp: 1116-1124.
- Jackson, C.M. (1925). The effect of inanition and malnutrition upon growth and structure. *Blakiston's Son y Co.*, Philadelphia.
- Jung, L.K.L., Palladino, M.A., Calvano, S., Mark, D.A., Good, R.A. y Fernandes, G. (1982). Effect of caloric restriction

- on the production and responsiveness to interleukin 2 in NZB x NZWF1 mice. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 25, pp: 295-303.
- Kelley, V.E., Ferretti, A., Izui, S. y Strom, T.B. (1985). A fish oil diet rich in eicosapentanoic acid reduces cyclooxygenase metabolitos and suppresses lupus in MRL/1pr mice. *Journal of Immunology*, 134, pp: 1914-1919.
- Kremer, J., Bigauoette, J., Michalek, A.V., Timchalk, M.A., Lininger, L., Rynes, R.J., Huyck, C., Zieminski, J. y Bartholomew, L.E. (1985). Effects of manipulation of dietary fatty acids on clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 26, pp: 184-187.
- Kubo, C., Day, N.K. y Good, R.A. (1984). Influence of early or late dietary restriction on life span and immunological parameters in MRL/MP-1pr/1pr mice. *Proceedings of the National Academic of Science USA*, 81, pp: 5831-5835.
- Lane, A.T., Huff, J.C. y Weston, W.L. (1982). Detection of gluten in human sera by an enzyme immunoassay: comparison of dermatitis herpetiformis and celiac disease in patients with normal controls. *Journal of Investigation Dermatology*, 79, pp: 185-189.
- Leslie, C.A., Gonnerman, W.A., Ullman, M.D., Hayes, K.C., Franzbalu, C. y Cathcart, E.S. (1985). Dietary fish oil modulates macrophage fatty acids and decrease arthritis susceptibility in mice. *Journal of Experimental Medicine*, 162, pp: 1336-1349.
- Levy, J.A., Ibrahim, A.B., Shirai, T., Ohta, K., Nagasawa, R., Yoshida, H., Estes, J. y Gardner, M. (1982). Dietary fat affects immune response, production of antiviral factors and immune complex disease in NZB/NZW mice. *Proceedings of the National Academic of Science USA*, 79, pp: 1974-1978.
- Linthicum, P.S., Mackay, I.R. y Carnegie, P.R. (1979). Experimental murine autoimmune encephalomyelitis. En libro: *Humoral immunity in neurobiological diseases*, pp: 193-225.
- Lockshin, M.D. (1980). Malnutrition does not ameliorate SLE. *Arthritis Rheumatoid*, 23, pp: 132-133.
- Lom-Orta, H., Diaz-Jouanen, E. y Alarcon-Segovia, D. (1980). *Protein-caloric malnutrition and systemic lupus erythematosus*. *Journal of Rheumatology*, 7, pp: 178-182.
- Luopajarvi, K., Savilahti, E., Virtanen, S.M., Ilonen, J., Knip, M., Akerblom, H.K. y Vaarala, O. (2008). Enhanced levels of cow's milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes later in childhood. *Pediatrics Diabetes*, 9, pp: 434-441.
- Maggini, S., Wintergerst, E.S., Beveridge, S. y Hornig, D.H. (2007). Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *British Journal of Nutrition*, 98, pp: 29-35.
- Marcos, A., Nova, E., Perdigon, G. y Moreno, A. (2006). Nutrición e inmunidad. En libro: *Nutrición y salud pública*. Ed. Elsevier, pp: 482-490.
- Mark, B.L. y Carson, J.A. (2006). Vitamin D and autoimmune disease: implications for practice from the multiple sclerosis literatura. *Journal of the American Dietetic Association*, 106, pp: 418-424.
- Mataix, J. y de Pablo, M. (2009). Sistema de defensa y nutrición. En libro: *Nutrición y alimentación*. Ed. Ergon, pp: 1715-1765.
- Matsuzaki, T., Takagi, A., Ikemura, H., Matsuguchi, T. y Yokokura, T. (2007). Intestinal Microflora: probiotics and autoimmunity. *Journal of Nutrition*, 137, pp: 798S-802S.
- Mertin, J. y Hunt, R. (1976). Influence of polyunsaturated fatty acids on survival of skin allografts and tumor incidente in mice. *Proceedings of the National Academic of Science USA*, 73, pp: 928-931.
- Mihan, R. y Ayres, S. (1979). Lupus erythematosus and vitamin E: an effective and non-toxic therapy. *Cutis*, 23, pp: 49-52.
- Morrow, W.J.W., Ohashi, Y., May, J., Pribnow, J., Hirose, S., Shiraz, T. y Levy, J.A. (1985). Dietary fat and immune function: Antibody responses, lymphocytes and accessory cell function in (NZB x NZWF1 mice. *Journal of Immunology*, 135, pp: 3857-3863.
- Muñoz, C., Rios, E., Olivos, J., Brunser, O. y Olivares, M. (2007). Iron, copper and inmunocompetence. *British Journal of Nutrition*, 98, pp: 24-28.

- Naidu, A.S., Bidlack, B.R. y Clemens, R.A. (1999). Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 38, pp: 13-26.
- OMS (1997). Organización Mundial de la Salud. Grasas y aceites en la nutrición humana. Consulta FAO/OMS de expertos. Estudio FAO Alimentación y Nutrición, nº 57. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/V4700S/v4700S0g.htm> [acceso 15-04-10].
- Panush, R.S., Carter, R.I., Katz, P., Kowsari, B., Longley, S. y Finnie, S. (1983). Diet therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatoid*, 26, pp: 462-471.
- Peng, H. y Hagopian, W. (2006). Environmental factors in the development of type 1 diabetes. *Review Endocrinology Metabolic Disorders*, 7, pp: 149-162.
- Prickett, Jd., Robinson, D.R. y Steinberg, A.D. (1981). Dietary enrichment with the polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid prevents proteinuria and prolongs survival. *Journal of Clinical Investigation*, 68, pp: 556-559.
- Pronio, A., Montesani, C., Butteroni, C., Vecchione, S., Mumolo, G., Vestri, A., Vitolo, D. y Boirivant, M. (2008). Probiotic administration in patients with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis is associated with expansion of mucosal regulatory T cell. *Inflammatory Bowel Diseases*, 14, pp: 662-668.
- Roberts, J.L. y Hayashi J.A. (1983). Exacerbation of SLE associated with alfalfa ingestion. *Lancet*, 308, pp: 1361.
- Rosenbaum, C.C., O'Mathuna, D.P., Chavez, M. y Shields, K. (2010). Antioxidants and anti-inflammatory dietary supplements for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Alternative Therapy Health Medicine*, 16, pp: 32-40.
- Rosenberg, E.F. (1954). Diet and vitamin in rheumatoid arthritis. En libro: Comroe's arthritis and allied conditions. Ed. Lea y Febiger, pp: 89-95.
- Rovensky, J. Svik, K., Stanciková, M., Istok, R., Ebringer, L. y Frencik, M. (2002). Treatment of experimental adjuvant arthritis with the combination of methotrexate and lyophilized *Enterococcus faecium* enriched with organic selenium. *Folia Microbiological*, 47, pp: 573-578.
- Scott, F.W. (1991). Cow milk and insulin-dependent diabetes mellitus: is there a relationship? *American Journal of Clinical Nutrition*, 51, pp: 489-491.
- Skoldstam, L., Larsson, L. y Lindstrom, F.D. (1979). Effects of fasting and lactovegetarian diet on rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatoid*, 8, pp: 249-255.
- So, J.S., Lee, C.G., Kwon, H.K., Yi, H.J., Chae, C.S., Park, J.A., Hwang, K.C. y Im, S.H. (2008). **Lactobacillus casei** potentiates induction of oral tolerance in experimental arthritis. *Molecular Immunology*, 46, pp: 172-180.
- Stazi, A.V. y Trinti, B. (2008). Selenium deficiency in celiac disease: a risk of autoimmune thyroid diseases. *Minerva Medicine*, 99, pp: 643-653.
- Szodorat, P., Nakken, B., Gaal, J., Jonsson, R., Szegedi, A., Zold, E., Szegedi, G., Brun, J.G., Gesztelyi, R., Zeher, M. y Bodolay, E. (2008). The complex role of vitamin D on autoimmune diseases. *Scandinavian Journal of Immunology*, 68, pp: 261-269.
- Tarp, U. (1995). Selenium in rheumatoid arthritis: A review. *Analyst*, 120, pp: 877-881.
- Teppo, A.M. y Maury, C.P.J. (1984). Antibodies to gliadin, gluten and reticulin glycoprotein in rheumatoid disease: elevated levels in Sjögren's syndrome. *Clinical Experimental Immunology*, 57, pp: 73-78.
- Thalcave (2009). Bacterias prebióticas y alimentos probióticos. Disponible en: http://www.accumalaga.es/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=241 [acceso 12-04-10].
- Welsh, C.J.R., Hanglow, Ac., Conn, P., Barrer, T.H.W. y Coombs, R.R.A. (1985). Early rheumatoid-like lesions in rabbits drinking cows' milk. *International Archives of Allergy Applied Immunology*, 78, pp: 145-151.
- Wintergerst, E.S., Maggini, S. y Hornig, D.H. (2007). Contribution of Selected Vitamins and Trace Elements to Immune Function. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 51, pp: 301-323.
- Zaldívar, M. (2002). El sistema inmunológico de las mucosas. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 18 (5). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol18_5_02/mgi1252002.htm#cargo [acceso 15-04-10].