

Patofisiología del inflammaging y prevención a través de la nutrición. Una revisión de las evidencias científicas

Treball Final de Màster Nutrició i Salut

Autor: Eugenio Alcolea Martínez Directora: Perla Kaliman

03 de julio del 2015

Índice

1. Resumen/Abstract.....	3
2. Introducción.....	4
3. Materiales y métodos.....	6
4. Resultados y discusión.....	6
5. Conclusiones.....	20
6. Bibliografía.....	23

1. Resumen / Abstract

Resumen

El proceso de envejecimiento está caracterizado por la existencia de un estado pro-inflamatorio al que se ha denominado *inflammaging* y que se encuentra determinado por una inflamación de bajo grado, controlada, asintomática, crónica y sistémica. Este vínculo entre inflamación y envejecimiento es de carácter multifactorial y en él se encuentran involucrados diferentes mecanismos de funcionamiento entre los que se destaca la presencia de un componente genético, la inmunosenescencia o la disminución de la capacidad de autofagia. La mayoría de las enfermedades relacionadas con la edad (Alzheimer, arteriosclerosis, cáncer, entre otras) están caracterizadas en su patogenia por tener una base inflamatoria, lo que hace que el *inflammaging* se constituya en un factor de riesgo importante tanto en la morbilidad como en la mortalidad de la personas mayores. En este sentido, diferentes estudios sobre este estado inflamatorio han revelado la existencia de varios biomarcadores válidos como medidas de *inflammaging* como son entre otros: un aumento de los niveles séricos de citocinas pro-inflamatorias, un aumento del ADN mitocondrial circulante o la participación de los microARN circulantes en este estado. La búsqueda de intervenciones efectivas para poder comprender y paliar los efectos del *inflammaging* se postula como una vía de investigación importante en la que se destaca el papel de la nutrición como factor modulador del *inflammaging* y su posible papel protector frente a enfermedades crónicas relacionadas con el envejecimiento.

Abstract

The process of aging is characterized by the existence of a pro-inflammatory state that has been named "inflammaging" and this state is determined for a low-grade, controlled, asymptomatic, chronic and systemic inflammation. This link between inflammation and aging has a multifactorial character, in which different operational mechanisms are involved. Some of these mechanisms can be the presence of a genetic component, the immunosenescence or the decrease of autophagy ability. The majority of the diseases related with the age (Alzheimer, arteriosclerosis, cancer, among others diseases) are characterized to have an inflammatory basis according to its pathogenesis. This meant that the inflammaging constitutes an important risk factor in both, the morbidity and mortality in old people. In a sense, different studies about this inflammatory state have revealed the existence of several valid biomarkers like measures of inflammaging. Some of these valid biomarkers to measure the inflammaging are: an increase of serum levels of pro-inflammatory cytokines, an increase of the circulating mitochondrial DNA or the participation of the circulating microARN in this state. The research of effective interventions to be able to understand and palliate the effects of the inflammaging is postulated as an important channel of research it highlights the paper of the nutrition as a modulate factor of the inflammaging and its possible protective role on chronic diseases related with the aging.

2. Introducción

“El envejecimiento es un proceso de desorganización gradual e irreversible que ocurre con el paso del tiempo, causa una pérdida progresiva de la capacidad bioenergética y el rendimiento funcional e imposibilita la supervivencia ilimitada de los sujetos humanos y miembros de otras especies de metazoos, incluso en un hábitat óptimo” (1)

El envejecimiento es el resultado de la suma de toda una serie de alteraciones que se producen en el organismo con el paso del tiempo y que conducen a pérdidas funcionales y a la muerte (2). Es un proceso biológico de carácter irreversible e involutivo que se manifiesta de forma continua, armónica y progresiva a nivel de células, órganos y sistemas (3). El envejecimiento es un fenómeno complejo en el que se hayan involucrados componentes medioambientales, procesos estocásticos y factores genéticos y epigenéticos entre otros (4). Este fenómeno se halla acompañado por el deterioro de una serie de sistemas fisiológicos siendo los más importantes el sistema inmunitario, el sistema nervioso y el sistema endocrino (5). Este deterioro provoca una respuesta reducida a los estímulos ambientales y se asocia con un aumento en la predisposición a padecer una enfermedad o con una menor esperanza de vida (6). Además, el proceso de envejecimiento está caracterizado por la existencia de un estado pro-inflamatorio (inflamación crónica) al que se ha denominado *inflammaging* (7) y que se encuentra determinado por un estado inflamatorio de bajo grado, controlado, asintomático, crónico y sistémico (8). Este complejo conjunto de condiciones hacen que el *inflammaging* difiera significativamente de los tradicionales signos de la inflamación, caracterizada por enrojecimiento, hinchazón, rubefacción, dolor y pérdida de la funcionalidad (9). Esta inflamación crónica característica del envejecimiento, junto con el daño tisular que condiciona, provoca un aumento en la mortalidad y morbilidad en personas ancianas (10) y se asocia con diversas enfermedades entre las que se incluyen el cáncer, enfermedades metabólicas, la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson (11).

Las evidencias acumuladas en los últimos años indican la existencia de un fuerte vínculo causa – efecto entre *inflammaging*, desregulación de los sistemas inmunitario y neuroendocrino, estrés oxidativo e inmunosenescencia como factores con un papel reconocido en las diferentes patologías relacionadas con el envejecimiento (12), aunque todavía no es posible saber con certeza en qué medida estos factores son causa o consecuencia de estos procesos patológicos (5).

Con el incremento actual de la esperanza de vida del hombre y el consecuente aumento del envejecimiento de la población, el estudio del *inflammaging* constituye un

tema de actualidad con un interés creciente en el área de la investigación (13) y que se revela como fundamental en la investigación y desarrollo de nuevas medidas que busquen garantizar un envejecimiento saludable (10). En este sentido, la búsqueda de intervenciones y tratamientos que puedan impedir o inhibir la dinámica de esta inflamación crónica son también áreas muy prometedoras de estudio (4). Un área importante de intervención es la nutricional, en la que se intenta atenuar los efectos del *inflammaging* interviniendo a través de la dieta con la finalidad de controlar los factores desencadenantes o reguladores de la inflamación (14). Otras áreas son las intervenciones a partir de: i) el ejercicio físico, el cual provoca un incremento de los niveles séricos de interleucina-6 (IL-6) que a su vez desencadena una reacción compensatoria produciendo citocinas que inducen a equilibrar el balance inflamatorio (10); en este mecanismo también se propone al coactivador transcripcional PGC-1alfa como un controlador de la plasticidad muscular que suprime una amplia respuesta inflamatoria (15), ii) la proteína sirtuina-1 que participa en los procesos de envejecimiento y de inflamación y, cuya regulación a partir de fármacos activadores o factores dietéticos, se muestra como una intervención terapéutica útil en la progresión de las enfermedades asociadas con el *inflammaging* (16,17), iii) los microRNA entre los que miR-21, miR-146a y miR-126 emergen, según datos recientes, como reguladores de algunas vías relacionadas con la inflamación, el envejecimiento y el desarrollo de enfermedades (18).

Partiendo de esta premisa común de una inflamación crónica que acompaña tanto el envejecimiento progresivo y natural de los tejidos como el curso de muchas enfermedades crónicas relacionadas con la edad, la identificación de las diferentes vías y múltiples sistemas que controlan esta inflamación es importante para lograr entender qué tratamientos pueden ayudar a modular esta inflamación de una manera beneficiosa para las personas ancianas (4). Desde esta perspectiva, este trabajo tiene como objetivo realizar una revisión para establecer una visión global del proceso de envejecimiento con especial enfoque en el rol que juega la inflamación en distintas enfermedades crónicas, a la vez que se contrasta la información de las evidencias científicas que definen el *inflammaging* y su regulación a través de la nutrición. De forma más específica se quiere conseguir: establecer algunos de los vínculos multifactoriales del proceso de envejecimiento e *inflammaging* y sus mecanismos de funcionamiento, estudiar los mecanismos subyacentes al *inflammaging*, revisar los diferentes biomarcadores y medidores válidos como medidas de *inflammaging* y revisar el papel de la nutrición como factor modulador del *inflammaging* y su posible papel protector frente a enfermedades crónicas relacionadas con el envejecimiento.

3. Materiales y métodos

Por lo expuesto anteriormente, se han buscado y analizado las publicaciones científicas de los últimos 15 años relacionadas con investigaciones y estudios sobre las evidencias científicas que definen el *inflammaging* en las principales revistas y base de datos electrónicas especializadas como: PubMed central (PMC)-NBCI, Elsevier Journal, Scielo España, Scirus, Science Direct, Medline, The ScientificWorld Journal.

La búsqueda bibliográfica se ha realizado utilizando las palabras clave: *aging, diet, inflammaging, immunosenescence, acute inflammation, chronic inflammation*. E incluye publicaciones y revisiones sobre el tema posteriores al año 2000, incluyendo estudios en humanos y en modelos animales. Para realizar esta búsqueda se han considerado los estudios que relacionan dieta y enfermedad con *inflammaging*. Además se han analizado los vínculos multifactoriales del proceso de envejecimiento y sus mecanismos de funcionamiento para describir con más profundidad los diferentes biomarcadores y medidores válidos como medidas de *inflammaging*. Después de analizar más de 100 artículos, un total de 80 se han utilizado en la redacción de esta revisión por incluir datos más destacados y concluyentes.

4. Resultados y discusión

Vínculos multifactoriales del proceso de envejecimiento e *inflammaging* y sus mecanismos de funcionamiento.

El envejecimiento es un proceso multifactorial en el que diversas teorías involucran diferentes mecanismos muchos de ellos con un fuerte vínculo con respuestas inflamatorias (19). Desde este enfoque, el proceso de envejecimiento se haya caracterizado por un aumento progresivo en el estado pro-inflamatorio o *inflammaging* a la vez que existe una reducción global en la capacidad para hacer frente a diferentes factores de estrés provocado por la presencia de una carga antigénica continua (7). En cualquier caso, en este estado pro-inflamatorio crónico y sistémico se da la situación en la que actúan de forma simultánea tanto los mecanismos de cicatrización como de daño tisular (9). En consonancia con este aspecto, se ha podido observar como las personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), incluso siguiendo una terapia antiretroviral, sufren un envejecimiento prematuro y acelerado (20). A pesar de esta estrecha relación entre envejecimiento e inflamación, las causas y efectos de esta relación no son del todo claras, existiendo varios factores o teorías que intentan determinar el papel de la inflamación crónica en el envejecimiento (19).

También se debe tener en cuenta que la vulnerabilidad de un individuo y su resiliencia a *inflammaging* vienen determinadas por la interrelación entre diversos factores como la edad, la información genética y el entorno (21).

En general, el proceso de envejecimiento está asociado a una disminución de la capacidad de autofagia lo que conlleva a un deterioro en la limpieza celular que acabará conduciendo a una agregación de proteínas y a una acumulación de mitocondrias disfuncionales. Más en detalle, en esta situación se genera un estrés oxidativo y una creación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que pueden estimular y provocar: i) la activación de inflamasomas (en particular NLRP-3) (22), ii) la amplificación de la liberación de citocinas pro-inflamatorias (22) y iii) cambios irreversibles en la estructura y función de las proteínas cuya eliminación también puede estimular respuestas inflamatorias (19). A su vez, el estrés oxidativo, además de relacionarse con una alteración en la funcionalidad de las células inmunitarias, también provoca daños en ácidos nucleicos y un cúmulo de proteínas defectuosas que se asocia con cambios funcionales en las mitocondrias. Todo ello favorece la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B), la producción de citocinas y de otros factores pro-inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) (5,10,12). Todo este conjunto de cambios provoca la pérdida del equilibrio redox en células de los sistemas regulatorios (en concreto el sistema nervioso, endocrino e inmunitario) lo que ocasiona unas pérdidas funcionales y una producción excesiva e incontrolada de radicales libres que puede inducir a una respuesta inflamatoria crónica que determina el *inflammaging* (5). En resumen, durante el envejecimiento se llega a una situación de retroalimentación entre diversos mecanismos determinada por: i) una disminución en la capacidad de autofagia la cual ocasiona un deterioro en las funciones de limpieza del organismo y causa un fenotipo pro-inflamatorio y ii) la existencia de procesos inflamatorios que podrían reprimir aún más la capacidad de autofagia (22).

Otros estudios también sugieren la presencia de un componente genético en la manifestación del *inflammaging* a partir de alelos y genotipos de los genes que codifican marcadores mediadores de la inflamación como son las citocinas y los factores de coagulación (23). Existen pruebas bastante concluyentes que indican que el grado de susceptibilidad a *inflammaging* está determinado genéticamente mediante la presencia de polimorfismos de regiones promotoras de genes que: o bien afectan a las tasas de producción de citocinas, o bien alteran la estructura de estas proteínas para generar una variante funcional (21). En la mayoría de los casos, la influencia de la información genética del individuo sobre el *inflammaging* dependerá de la intensidad

de los diferentes factores de estrés de tipo ambiental a los que un individuo está expuesto durante la vida (7).

Desde esta perspectiva, el rol de las mitocondrias y del genoma mitocondrial en el envejecimiento e *inflammaging*, se ha convertido en un campo emergente de estudio. Las mitocondrias, aparte de tener otras funciones, participan en la síntesis de adenosin trifosfato (ATP), ácidos grasos y en el metabolismo de esteroides. Pero estos procesos siempre generan unos subproductos tóxicos, denominados especies reactivas de oxígeno (ROS), que son componentes clave en el estrés redox y cuya sobreproducción actúa dañando la integridad funcional (daño oxidativo) del ADN mitocondrial (mtADN). Las moléculas de mtADN mutante se suman al declive funcional de las mitocondrias, propio de la edad, para contribuir de una manera decisiva en las disfunciones y enfermedades relacionadas con la edad (24). En este sentido, se ha podido observar como diversos componentes intramitocondriales (que incluyen el mtADN, péptidos N-formil, y lípidos tales como cardiolipina), cuando son liberados extracelularmente, entran en el flujo sanguíneo y pueden actuar como un patrón molecular asociado al daño (DAMP) siendo capaces de activar una respuesta inmune innata y causar inflamación (25).

Estudios recientes también señalan que el propio proceso de respuesta celular al daño tisular y al estrés es uno de los factores contribuyentes de la inflamación crónica. Tanto en células inmunes como en células endoteliales se ha podido documentar el fenómeno en el que las células senescentes no están en reposo sino que más bien podrían alterar su actividad (19) y adquirir un fenotipo específico llamado fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), que se haya caracterizado por un aumento en la secreción de moduladores de estado inflamatorio (26) y que puede contribuir de forma significativa en el *inflammaging* a través de la producción de citocinas pro-inflamatorias (14).

Otro de los factores que caracterizan al envejecimiento es la inmunosenescencia o envejecimiento del sistema inmune, aunque en este caso los nexos de unión con el *inflammaging* no están completamente definidos (27) y las evidencias actuales constatan que el *inflammaging* podría ser, en parte, independiente de los estímulos inmunológicos (28). En contraposición a estas evidencias, se ha observado como esta disminución gradual del sistema inmune asociada al envejecimiento, unida a una exposición continua a antígenos, da como resultado una activación crónica de los macrófagos y de otras células pro-inflamatorias que de forma directa contribuyen al fenotipo de *inflammaging*. Así, parece existir una interacción recíproca causa-efecto

entre la inflamación crónica y la inmunosenescencia (19). En esta línea, otros estudios enmarcan al *inflammaging* como el resultado final de un proceso que estaría caracterizado por la activación de macrófagos y por la expansión de clones específicos (meaclones) de los linfocitos T que se dirigirían hacia antígenos de virus comunes, tales como el citomegalovirus (CMV) o el virus de Epstein-Barr (EBV) (29). Como consecuencia, tanto *inflammaging* como inmunosenescencia se asocian a menudo con un aumento en la morbilidad y mortalidad en las personas mayores. (30)

Enfermedades con componente inflamatorio relacionadas con el envejecimiento. Algunos ejemplos.

La mayoría de las enfermedades relacionadas con la edad van acompañadas de un componente inflamatorio, lo que hace que el *inflammaging* se constituya en un factor de riesgo importante tanto en la morbilidad como en la mortalidad de la personas mayores (4). En estos casos, parece existir un ciclo en el que por un lado la inflamación estimula el avance de la enfermedad pero por otro lado la propia enfermedad conduce a un estado inflamatorio (31). Tomando estos datos en conjunto, el *inflammaging* ya es señalado como uno de los mecanismos patogénicos en enfermedades como el Alzheimer, enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la degeneración macular o la osteoporosis, entre otras (5).

Osteoporosis

Actualmente la osteoporosis es considerada como una condición heterogénea cuya etiología se atribuye a diversos factores genéticos, endocrinos, metabólicos y mecánicos con una contribución muy significativa de la inmunosenescencia (32). Hay hipótesis que sugieren que la pérdida de masa ósea senil está vinculada con muchos de los cambios relacionados con la edad, entre los que se encuentra el *inflammaging*. Diferentes observaciones revelan que este estado pro-inflamatorio caracterizado por el aumento, entre otros, en los niveles de proteína C-reactiva (CRP) o de IL-6 se localiza en áreas coincidentes con la presencia de osteoporosis. Estudios en modelos animales han mostrado su eficacia en el efecto protector contra la osteoporosis a partir del bloqueo de dos de las citocinas principales que parecen mediar en el rol de la inflamación en la pérdida de hueso como son el TNF-alfa y la interleucina 1beta (IL-1beta). Esta asociación entre niveles de marcadores inflamatorios y densidad ósea también se ha podido confirmar en estudios contextualizados en la menopausia en los que se ha encontrado que la disminución de la densidad mineral ósea asociada con *inflammaging* se ha visto acelerada por la menopausia (31). Las evidencias clínicas también apoyan esta asociación y numerosos estudios han demostrado la existencia

de índices elevados de muchas citocinas en la senilidad y su implicación en la regulación de los osteoblastos y osteoclastos (33). En conclusión, el vínculo existente entre recambio óseo e inflamación puede ser una de las claves determinantes de la osteoporosis senil (33), y algunos autores sugieren que podría ser considerada como una enfermedad inmune mediada por un proceso inflamatorio (32).

Enfermedad de Alzheimer

Es una de las formas de demencia más común en la vejez y una de las enfermedades neurodegenerativas que está siendo más estudiada en la actualidad (34). Los datos clínicos y de laboratorio demuestran una asociación entre *inflammaging*, envejecimiento y enfermedad de Alzheimer basándose en una serie de complejos cambios moleculares y celulares de los que aún queda mucho por descubrir y entender. Existen evidencias que sugieren que un entorno pro-inflamatorio en el cerebro puede desencadenar o agravar la evolución de la enfermedad de Alzheimer (9). El origen de este estado pro-inflamatorio es en parte debido a la activación del factor NF- κ B y a la producción del óxido nítrico sintasa inducible (NOSi) inducidas por los depósitos péptidos beta-amiloide, dando lugar a la síntesis de radicales libres que son responsables directos de este estado pro-inflamatorio (10). En este sentido, la importancia del *inflammaging* en esta enfermedad se pone de manifiesto en los análisis realizados en pacientes preclínicos sin antecedentes de demencia ni de fallo cognitivo pero que en la autopsia mostraban un nivel plasmático patológico de beta-amiloide y una presencia elevada de ovillos neurofibrilares intraneuronales (NFTs) en el cerebro. Estos pacientes mostraron solo un modesto incremento en sus niveles de marcadores pro-inflamatorios en comparación con pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer (35,36). Algunos estudios también sugieren que *inflammaging* podría ser un pródromo de la enfermedad de Alzheimer a partir de la hipótesis que señala al estrés oxidativo y a la desregulación mitogénica como factores necesarios para causar la enfermedad de Alzheimer (37).

Degeneración macular

Se trata de una enfermedad de evolución progresiva y de carácter multifactorial que se ha relacionado con la existencia de polimorfismos de genes inflamatorios e inmunológicos, indicadores del rol de la inflamación en la patogénesis de la enfermedad. Aunque moléculas como los factores de transcripción, las citocinas inflamatorias o las enzimas pro-inflamatorias sugieren la existencia de un proceso inflamatorio asociado a la enfermedad, todavía no se sabe con certeza si son la causa o el efecto de la enfermedad (38). Algunas de las observaciones y experimentos han

demostrado la existencia de una inflamación crónica de bajo nivel que precede a la enfermedad. Diversos estudios moleculares sobre las causas de esta enfermedad también han identificado numerosos biomarcadores inflamatorios en este proceso (39) constituyéndose en uno de los factores de riesgo más importantes de la enfermedad (40).

Cáncer

A pesar de que todavía se requiere más investigación, los datos epidemiológicos y experimentales actuales demuestran una fuerte correlación entre *inflammaging* y el desarrollo del cáncer (18), coincidiendo el aumento en este estado pro-inflamatorio con la progresión e incidencia del cáncer en las personas de edad (41). De hecho, una larga serie de revisiones constata la existencia de una amplia gama de condiciones inflamatorias crónicas que predisponen a células susceptibles a la transformación neoplásica (42).

Las células inmunes e inflamatorias producen citocinas durante la progresión tumoral, lo que facilita la supervivencia celular y la proliferación del cáncer. En el microambiente tumoral, estas citocinas inducen a la diferenciación de las células inmunes y a cambios en los factores de transcripción como el NF- κ B que media en las respuestas inmediatas de estrés celular (43). En concreto, *inflammaging* y la producción en exceso de citocinas pro-inflamatorias que lleva asociado, se considera como un mecanismo adicional en el proceso de carcinogénesis. Esta afirmación se sostiene por la observación empírica de una presencia mayoritaria de citocinas de tipo pro-inflamatorio en las regiones tumorales y que se confirma por la proporción de células-T TH1/TH2 existentes en pacientes con cáncer colorectal y de vejiga en comparación con la población sana (34). Otros estudios documentan cómo este exceso de citocinas tiene una relación directa con la gravedad de la enfermedad. Así, por ejemplo, en estudios realizados en pacientes con hiperplasia benigna de próstata, se constató un aumento en los niveles de las citocinas IL-1alfa, IL-6 y TNF-alfa asociados al aumento de los niveles séricos del antígeno específico de la próstata (40).

Enfermedades cardiovasculares

La incidencia de la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca ha sido relacionada con niveles séricos elevados de CRP, IL-6 y TNF-alfa. En concreto, los niveles elevados de IL-6 se relacionan con mayor incidencia de eventos cardiovasculares; los niveles de proteína C reactiva se asocian a la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva y a la producción de disfunción endotelial; y los

niveles de TNF-alfa se relacionan con la enfermedad coronaria (10). Estudios epidemiológicos prospectivos han confirmado esta relación de mayor riesgo vascular con los niveles basales elevados de varios mediadores inflamatorios como citocinas (IL-6 y TNF-alfa), moléculas de adhesión celular (moléculas de adhesión intercelulares ICAM-1 soluble, selectina plaquetaria y selectina endotelial) o proteínas de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno y amiloide A sérico) (44,45). En este sentido, *inflammaging* parece tener un papel importante en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares y la medición de estos marcadores inflamatorios se propone como un método de predicción y estratificación del riesgo existente a sufrir estas enfermedades (46). Además, en numerosos estudios se ha observado que el riesgo a padecer una enfermedad cardiovascular está incrementado en pacientes con una enfermedad inflamatoria preexistente y de una forma más concreta, se ha reforzado la asociación existente entre niveles elevados de CRP, derivados de la enfermedad inflamatoria, con los factores de riesgo cardiovascular (45).

Revisión de los diferentes biomarcadores válidos como medidas de *inflammaging*.

La determinación de los biomarcadores que caracterizan al *inflammaging* constituye uno de los focos de investigación más importante ya que su identificación precoz podría ser una herramienta valiosa para ayudar a prevenir la mayoría de enfermedades crónicas y promover un envejecimiento saludable con beneficios a nivel socioeconómico, individual y poblacional (47). En este sentido, un número creciente de estudios dejan constancia de la complejidad de este estado inflamatorio en el que se haya involucrado un gran número de mediadores entre los que se incluyen: citocinas pro-inflamatorias, proteína C reactiva (CRP), microRNAs, enzimas, moléculas de adhesión, entre otros.

En estados de inflamación leve se detectan unos niveles elevados de biomarcadores inflamatorios y las evidencias epidemiológicas señalan que este estado es predictivo de muchos fenotipos de envejecimiento como por ejemplo, cambios en la composición del cuerpo, en la producción y utilización de energía, en la inmunosenescencia o en la salud neuronal (4). Un aumento de los niveles séricos de citocinas pro-inflamatorias (interleucinas: IL-6, IL-15, IL-8), de factores de coagulación, de CRP, de factor de necrosis tumoral-alfa y de interleucina-1beta constituyen indicadores válidos de la inflamación (9,13).

Entre los biomarcadores más caracterizados se encuentran las citocinas, un grupo heterogéneo de pequeñas moléculas que tienen en común su participación en las

reacciones inflamatorias y que abarcan varias subfamilias entre las que se incluyen las interleucinas (IL), los interferones, los factores de necrosis tumoral (TNF), los factores de crecimiento y las quimiocinas (39). La IL-6 y el TNF-alfa son indicadores útiles del factor de riesgo para la fragilidad en los ancianos (48).

La CRP, que es producida en el hígado como respuesta a la presencia de IL-6, es uno de los marcadores más usado en la práctica clínica como indicador útil del *inflammaging* (21). Niveles elevados de esta proteína se relacionan con un mayor riesgo de padecer enfermedades asociadas al envejecimiento y la evaluación del nivel de CRP es una herramienta de cribado para determinar la necesidad de una intervención con el fin de evitar una pérdida de rendimiento físico en personas mayores (49). Sin embargo, algunos estudios evidencian cómo el simple uso de un único marcador inflamatorio puede conducir a resultados engañosos y se propone el uso de un conjunto de marcadores como la mejor vía para la obtención de una correlación real con la enfermedad crónica (50).

Estudios recientes han investigado el uso de microRNAs como biomarcadores de diagnóstico y pronóstico relevantes para enfermedades relacionadas con la edad y el envejecimiento (14). Los microRNAs son genes reguladores no codificantes implicados en la regulación epigenética de la expresión génica. Los microRNAs actúan como represores post-transcripcionales bloqueando o disminuyendo el proceso de traducción de ARNs mensajeros en proteínas. Recientemente se ha descubierto la participación de ciertos microRNAs en la modulación de la senescencia celular y en la respuesta al estrés oxidativo (51), así como su influencia en la capacidad de respuesta de las células inflamatorias y en la activación de vías pro-inflamatorias (52). Estudios en animales han sugerido como los miRNAs pueden modular la señalización de los receptores tipo Toll (TLRs) durante el envejecimiento y contribuir al *inflammaging* observado durante el envejecimiento normal (26). Importante es el papel que juegan miR-21, miR-126 y miR-146a en la modulación de la señalización de NF- κ B, factor de transcripción relacionado con la senescencia celular, inflamación y el desarrollo de enfermedades asociadas al envejecimiento (18). Mientras que los niveles de CRP, IL-6 e IL-8 se han correlacionado con la expresión de miR-21, la inflamación en células vasculares senescentes se ha asociado con miR-146a (14). Estudios en ratones indican que una deficiencia de miR-146a en células T convencionales podría conducir de forma autónoma a un estado de inflamación crónica y que la deficiencia en miR-146a podría estar inducida por una regulación negativa de miR-155. Por lo tanto, para el fenotipo *inflammaging*, la expresión del gen miR-155 se traduce en una deficiencia en el miR-146a (20). De hecho, y debido a esa capacidad de modular la expresión de

importantes moléculas pro-inflamatorias, son varios los microRNAs que se proponen como nuevos agentes implicados en la inflamación (miR-133b, -106a, -19b, -20a, -34a, -181a, -221) (52).

Otros estudios han descubierto la participación en el mecanismo de inflamación de reguladores de la cromatina que incluye el corepresor COREST (Rcor2) como un posible regulador clave en el *inflammaging*. Se sugiere que Rcor2 podría estar implicado en un programa de supresión inflamatoria y ser a la vez un regulador clave en *inflammaging* y en la neurodegeneración relacionada con la edad. Estos estudios realizados en ratones muestran como, tras aplicar un estímulo inflamatorio en el hipocampo y en células gliales, se obtiene como resultado una respuesta opuesta en los niveles de expresión de Rcor2 y IL-6, lo que sugiere una posible interacción entre las vías involucradas en la regulación de ambos genes (53).

Otro de los biomarcadores recientemente propuesto e indicador de un estado de *inflammaging* es el análisis del glicoma. Alteraciones post-traduccionales en las cadenas de azúcar unidas al residuo amina (N-) del aminoácido asparagina en las proteínas podría estar relacionado, no sólo con la inflamación, sino también con la alteración de rutas metabólicas importantes. Las bases bioquímicas de este proceso son todavía bastante desconocidas, pero algunas de las alteraciones en la composición de los glicanos asociadas a la edad (por ejemplo un aumento de inmunoglobulinas con N-glicanos que no contienen residuos de galactosa en sus ramificaciones) han sido identificados como posibles marcadores del proceso de envejecimiento (54).

En general, en muchas enfermedades crónicas se detecta una activación del sistema inmune y del sistema adaptativo que no siempre está ligada a un aumento de los niveles de marcadores de inflamación. En estos casos, el uso de un panel de biomarcadores múltiples que pueda cubrir todas las facetas presentes en la inflamación (activación del sistema inmune, marcadores del daño celular específico,...) se propone como un indicador válido que permita caracterizar de una forma más precisa un estado de *inflammaging* (19).

Papel de la nutrición como factor modulador del *inflammaging* y su impacto sobre el envejecimiento.

La intervención a través de la dieta en los factores desencadenantes o reguladores de la inflamación constituye una importante vía de investigación para poder comprender y atenuar los efectos del *inflammaging* (14). Por ejemplo, la inflamación crónica

asociada a la obesidad es modulable a través de intervenciones nutricionales destinadas a controlar el peso (4). Además, existe un consenso generalizado en el que se muestra la intervención dietética como una vía que puede contrarrestar el proceso de envejecimiento afectando positivamente los parámetros relacionados con *inflammaging* (14). Pero la determinación empírica de esta asociación positiva entre una correcta intervención dietética y una disminución de los efectos de *inflammaging* se encuentra sesgada por la existencia de una respuesta muy heterogénea al envejecimiento biológico en la que, aparte de la nutrición, también puede influir el entorno, la genética o los factores de estilo de vida no relacionados con la nutrición. Esta multifactorialidad presente en el envejecimiento biológico impide una correcta identificación de los efectos de los diferentes componentes de los alimentos en esta población (55). A pesar de ello, varios estudios han podido demostrar como diferentes tipos de dietas tienen un efecto sobre los biomarcadores relacionados con el sistema inmune y la inflamación (56). Numerosas investigaciones recientes han comenzado a relacionar el consumo de alimentos con la inflamación y a partir de la recopilación y ponderación de algunos de estos estudios se ha desarrollado un índice inflamatorio dietético en el que se agrupan 45 nutrientes y fitoquímicos en función de su capacidad para aumentar o disminuir la inflamación (57,58). Este índice inflamatorio dietético considera diferentes datos nutricionales y en él se sitúa a las grasas saturadas y las grasas *trans* entre los componentes pro-inflamatorios más fuertes presentes en los alimentos. Por el contrario, el magnesio, la fibra, los carotenoides, los flavonoides o la cúrcuma se encuentran en la parte más baja del índice (59).

En este sentido, el proyecto NU-AGE, financiado por la UE, tiene como objetivo analizar la función de la dieta en las inflamaciones asociadas a la edad durante los próximos 5 años. NU-AGE estudiará el modo en que la dieta puede mejorar la salud de las personas mayores y tendrá como objetivo demostrar la posibilidad de contrarrestar y ayudar a prevenir los procesos relacionados con la fisiopatología del proceso de envejecimiento humano a partir de una intervención dietética (60).

Existen evidencias que revelan una correlación compleja entre los componentes alimentarios con diferentes factores epigenéticos (modificación de las histonas, la metilación del ADN o la remodelación de la cromatina) y cómo estos factores pueden influir en el fenotipo *inflammaging* y traducirse en patrones epigenéticos estables de la expresión génica (55). Esta correlación afecta en particular a los genes implicados en la respuesta inflamatoria e inmunológica y en la actividad antioxidante al ser los que tienen una mayor implicación en los principales trastornos geriátricos (61). Algunos estudios han podido verificar cómo los nutrientes con efectos antioxidantes y anti-

inflamatorios presentes en la dieta, tienen una capacidad para influir y modular la expresión de los microRNAs específicos de la inflamación (62).

Las estrategias dietéticas anti-inflamatorias propuestas por diversos estudios incluyen en sus recomendaciones: i) una ingesta adecuada de ácidos grasos omega-3, ii) una reducción en el uso de grasas saturadas, grasas *trans*, almidones refinados y azúcar y iii) una alimentación rica en frutas, verduras, frutos secos y granos enteros en la dieta (63). En caso contrario, las observaciones señalan un desequilibrio entre el nivel de citocinas anti-inflamatorias y pro-inflamatorias que favorece estados de inflamación y estrés oxidativo (63).

En general, el consumo de dietas ricas en alimentos naturales de origen vegetal hace que la concentración en el organismo de compuestos bioactivos de carácter anti-inflamatorio y antioxidante aumente y que disminuya la presencia de radicales libres lo que conlleva una modulación en la vía de señalización inflamatoria en las células (40). Desde este enfoque, son varios los estudios que asocian la dieta Mediterránea con una menor concentración de biomarcadores inflamatorios y de disfunción endotelial (63). En estudios realizados entre 2005 y 2010 se correlacionó la adherencia a la dieta Mediterránea con una reducción en el número de leucocitos y de plaquetas lo que sugiere un efecto anti-inflamatorio y protector en muchas de las enfermedades con origen inflamatorio por parte del conjunto de alimentos que componen la dieta Mediterránea (43). En un estudio noruego donde se realizó un seguimiento de tres años de adherencia a un patrón de dieta Mediterránea, se estableció una reducción en IL-18 pero no en otros marcadores inflamatorios (64). Otros estudios basados en la dieta de Okinawa, han destacado a los fitoquímicos de soja (isoflavonas, saponinas, o inhibidores de tripsina) por sus efectos anti-inflamatorios y han señalado a los productos hidrolizados de proteínas de soja como componentes que, en experimentos *in vitro*, pueden disminuir la expresión de genes inflamatorios y que por lo tanto podrían tener aplicaciones clínicas potenciales (65). Estos estudios basados en la dieta de Okinawa también han demostrado unas propiedades anti-inflamatorias y antioxidantes significativas en los nutrientes de la patata dulce o batata (incluyendo las hojas) y su posible utilidad en la reducción de la inflamación asociada a la edad (65).

En contrapartida, una dieta con una baja ingesta de frutas, verduras y fibra y un alto consumo de granos procesados y grasas saturadas, se haya asociada a una elevación de CRP y por tanto a un mayor riesgo de inflamación crónica (19).

En resumen, las evidencias científicas actuales indican que el consumo de una dieta con alimentos ricos en magnesio, fibra, ácidos grasos omega-3, flavonoides y

carotenoides está asociado con una disminución en los niveles de marcadores inflamatorios, mientras que el consumo de ácidos grasos saturados, ácidos grasos *trans*, carbohidratos de un índice glucémico elevado y un consumo de proporciones elevadas de ácidos grasos omega-6 en relación con los ácidos grasos omega-3 están relacionados con un aumento en los niveles de inflamación. Desde esta visión, el patrón de dieta Mediterránea se alinea con la mayoría de estos requisitos, pudiendo mejorar su carácter anti-inflamatorio a partir de la inclusión de algunos alimentos específicos como el té, la batata o la cúrcuma (64).

Efectos de algunos nutrientes y alimentos sobre inflammaging.

Ácidos grasos

Es reconocida la actividad anti-inflamatoria de los ácidos grasos omega-3 y hoy en día su uso ya está recomendado en el caso de enfermedades como la artritis reumatoide o la enfermedad de Crohn (63). A pesar de ello, son muchos los estudios clínicos que no son concluyentes y aunque los ácidos grasos omega-3 pueden inhibir la síntesis de citocinas pro-inflamatorias, tales como TNF-alfa, IL-1 o IL-2, su impacto sobre los marcadores inflamatorios es todavía tema de debate e investigación (63). Las membranas de las células contienen una proporción baja de ácidos grasos omega-3 y elevada de ácidos grasos omega-6 entre los que predomina el ácido araquidónico que es un precursor de prostaglandinas de la serie 2 y leucotrienos de la serie 4, que son unos mediadores de la inflamación. Uno de los mecanismos de funcionamiento anti-inflamatorio de los ácidos grasos omega-3 se basa en que se produce una substitución parcial del ácido araquidónico presente en las membranas de las células (principalmente eritrocitos, neutrófilos, monocitos y células del hígado) por ácidos grasos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexanoico (DHA) (43,66), la cual cosa inhibe la agregación plaquetaria y la formación de coágulos y citocinas pro-inflamatorias (IL-1beta, TNF-alfa, IL-6), quimiocinas (IL-8) y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (67) y puede regular la actividad de NF-kB (66). Este mecanismo ha estado parcialmente confirmado en algunos estudios de intervención que han evaluado la ingesta de ácidos grasos omega-3 y su relación con los niveles de marcadores inflamatorios, encontrándose una disminución significativa de IL-6 (64).

Algunos estudios longitudinales recientes apoyan la hipótesis de que los ácidos grasos monoinsaturados podrían desempeñar un papel protector en el desarrollo de deterioro cognitivo y demencia (68). Otros ensayos controlados y randomizados han demostrado los efectos beneficiosos sobre los procesos inflamatorios y enfermedades inflamatorias que tienen los ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados (69).

Granos enteros

Su uso provoca un aumento lento de la glucosa postprandial en sangre (índice glucémico bajo) y asegura una ingesta adecuada de fibra. Este índice glucémico bajo provoca una demanda más baja en las células beta del páncreas (limita la secreción de insulina) y disminuye la producción de lipoproteínas aterogénicas y de marcadores inflamatorios (43,70,71). Esta disminución de marcadores inflamatorios ha sido confirmada en estudios que han podido asociar el consumo de granos enteros con una disminución de los niveles plasmáticos de CRP y de TNF-alfa (72). En contrapartida, datos recientes indican que un elevado índice glucémico provoca un rápido incremento de la glucosa en sangre lo que constituye una señal para las células beta de páncreas para aumentar la secreción de insulina y estimula la inflamación aumentando los niveles circulantes de radicales libres y de citocinas pro-inflamatorias, como la IL-6, IL-18 y TNF-alfa (63).

Aunque el mecanismo existente entre el consumo de fibra dietética y su efecto anti-inflamatorio todavía no está claro, una ingesta adecuada de fibra dietética se asocia con una disminución de la oxidación de los lípidos lo que conlleva a su vez una disminución de la inflamación. La fibra también contribuye favorablemente en el mantenimiento de la microbiota intestinal lo que ayuda a prevenir la inflamación (73). De esta forma, la fibra dietética colabora por su acción anti-inflamatoria, en la disminución de los biomarcadores inflamatorios como la CRP, IL-6 y TNF-alfa (43). Algunos estudios han encontrado resultados significativos que muestran una relación inversa entre la ingesta de fibra dietética y la concentración de CRP, IL-6 y TNF-alfa (64,74). Por el contrario, otros estudios han demostrado que una dieta baja en fibra y rica en carbohidratos refinados puede contribuir decisivamente en cuadros de hiperglucemia con un aumento en los niveles de NF-kB, IL-18, IL-6 y CRP (73).

Polifenoles y flavonoides

Diversos estudios observacionales muestran una correlación negativa entre los niveles de los marcadores inflamatorios y la ingesta de alimentos con capacidad antioxidante (principalmente frutas y verduras) pero se necesitan aún más estudios para caracterizar más en detalle esta correlación (63). En una encuesta de población en Estados Unidos, se estableció una relación inversa entre el consumo de flavonoides y los niveles de CRP (64). En este sentido, se han encontrado diferentes evidencias del carácter anti-inflamatorio, cardioprotector y neuroprotector de varios compuestos polifenólicos, tales como el resveratrol (piel de la uva negra), la epigallocatequina-3-galato (té verde) y los flavonoides (frutos rojos, jengibre, cúrcuma, etc) (55). Los

estudios realizados para determinar los mecanismos de acción de los polifenoles señalan que estos mecanismos no solo se limitan a captar radicales libres, sino que también pueden modular los procesos de señalización celular implicados en la respuesta inflamatoria (43).

Diferentes estudios en modelos humanos y animales evidencian el papel de diferentes polifenoles como reguladores eficaces del estado redox de las células y de la expresión génica de los mediadores inflamatorios. Así, compuestos fenólicos presentes en el aceite de oliva virgen o la quercetina interfieren en la expresión, producción y función de diferentes citocinas y quimiocinas como TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-8 o IL-10 ejerciendo una gran actividad anti-inflamatoria (43). En concreto, la quercetina (presente en manzanas, uvas, fresas, cebollas, té o vino tinto) se ha mostrado como un agente capaz de reducir la inflamación en el tejido adiposo a partir de la supresión de la activación de NF-kB producida por una reducción en la infiltración de macrófagos (75).

Uno de los flavonoides más estudiado por sus numerosas actividades biológicas que incluyen una capacidad anti-inflamatoria y antioxidante, es la curcumina. Esta capacidad anti-inflamatoria y antioxidante se ha correlacionado con una reducción de la actividad del factor nuclear de transcripción NF-kB, responsable de la regulación de la transcripción de varios genes pro-inflamatorios. Este mecanismo se halla acompañado por una inhibición en la liberación de citocinas pro-inflamatorias (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6) (65). En esta línea, estudios realizados sobre un modelo de ratón transgénico de la enfermedad de Alzheimer han demostrado como la intervención dietética con curcumina dio lugar a una disminución en la acumulación del péptido beta-amiloide así como con una menor concentración en la corteza cerebral de marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo (76).

Siguiendo en esta línea, también se ha observado cómo una serie de polifenoles pueden inducir la producción de sirtuina 1 (43). La sirtuina 1 es capaz de regular la función de NF-kB, lo que resulta beneficioso para la longevidad celular y reduce los efectos negativos de la inflamación crónica (10). Entre estos polifenoles activadores de la sirtuina-1 destaca el resveratrol (que está presente en la piel y las semillas de la uva), aunque los mecanismos farmacocinéticos y bioquímicos que actúan entre estos polifenoles y la modulación de la senescencia celular, actividad de la sirtuina-1 e *inflammaging* son temas actuales de investigación (16). Sin embargo, resultados obtenidos en estudios sobre modelos *in vitro* han creado una cierta controversia ya que sugieren que el resveratrol no es un activador de sirtuina 1 sino, que de forma

contraria, reduce sus niveles (77,78). En otro estudio sobre un modelo *in vitro* también se sugiere que un consumo a dosis elevadas de resveratrol induce a un daño en el ADN lo que pondría en duda su rol beneficioso en el *inflammaging* (79).

Se ha descrito que el polifenol epigallocatequina-3 galato (EGCG) presente en el té verde, ejerce una acción directa o indirecta sobre NF-kB, regulando la inflamación a través de la reducción en la producción de óxido nítrico y la inhibición a las citocinas pro-inflamatorias que desempeñan un papel importante en *inflammaging* (80).

Minerales

Algunos minerales como el zinc, magnesio, cobre o selenio ejercen un papel fundamental en el mantenimiento de un funcionamiento correcto de muchos mecanismos homeostáticos del cuerpo así como una influencia en la expresión de algunos de los genes implicados en la respuesta inflamatoria e inmune y en la actividad antioxidante. Se ha observado que una deficiencia de zinc en la dieta provoca la activación del sistema NF-kB y la activación de la expresión de genes pro-inflamatorios asociados a la aparición o al mantenimiento de *inflammaging*. En este mismo sentido, la administración de suplementos de zinc ayuda a mejorar las funciones inmunes y a disminuir la inflamación (61). En el mismo sentido, se ha determinado una asociación inversa entre el consumo de magnesio con los niveles de CRP, IL-6 y TNF-alfa (64).

5. Conclusiones

El papel de *inflammaging* como un elemento que caracteriza el envejecimiento humano se está reforzando a medida que aumentan los estudios en este campo. No obstante, el carácter multifactorial del envejecimiento hace que sea difícil precisar la etiología de *inflammaging* así como su contribución en las enfermedades relacionadas con la edad y la relación causa–efecto que mantiene con estas enfermedades.

Vínculos multifactoriales del proceso de envejecimiento e inflammaging.

De una manera general, el proceso de envejecimiento y más en concreto el estado de *inflammaging* está asociado a una disminución de la capacidad de autofagia la cual ocasiona un deterioro en las funciones de limpieza del organismo y causa un fenotipo pro-inflamatorio. Diferentes estudios refuerzan el carácter multifactorial del proceso e intentan definir y caracterizar de una forma más precisa la relación entre envejecimiento e inflamación. De esta manera, algunos estudios han demostrado la presencia de un componente genético en la manifestación del *inflammaging* y más en

concreto, las investigaciones sobre el rol del genoma mitocondrial en el *inflammaging* son un campo emergente de estudio. Otros estudios intentan definir el nexo de unión entre la inmunosenescencia e *inflammaging*, y aunque ambos factores se asocian a menudo con un aumento en la morbilidad y mortalidad en las personas mayores, son necesarios un mayor número de estudios para comprender los mecanismos implicados en este nexo.

Enfermedad e inflammaging.

Por su presencia en la mayoría de las enfermedades relacionadas con la edad, *inflammaging* ya está considerado hoy en día como un factor de riesgo importante tanto en la morbilidad como en la mortalidad de las personas mayores. Existe una diversidad importante de estudios en enfermedades como la osteoporosis, la enfermedad de Alzheimer, el cáncer o las enfermedades cardiovasculares que ponen de manifiesto diferentes mecanismos que correlacionan *inflammaging* con el desarrollo de la enfermedad. Estos resultados se ven reforzados por los datos epidemiológicos y experimentales actuales y es de esperar que, a medida que las investigaciones sean más numerosas, se pueda establecer la relación causa–efecto que *inflammaging* mantiene con estas enfermedades.

Biomarcadores válidos como medidas de inflammaging.

La identificación de biomarcadores implicados en el *inflammaging* es uno de los focos de investigación más importante en el que se está avanzando en la actualidad con el fin de establecer un panel de biomarcadores múltiples que permita caracterizar de una forma más precisa un estado de *inflammaging*. En este campo del diagnóstico es importante remarcar la creciente importancia que está adquiriendo el uso de microRNAs que se proponen como nuevos agentes implicados en la inflamación. Otros campos de estudio incluyen el estudio de reguladores de la cromatina y su posible papel clave en la regulación de *inflammaging*. En conclusión, las investigaciones actuales están aumentando las posibilidades y la diversidad de biomarcadores que se suman a los marcadores que hoy en día ya se encuentran bien caracterizados como las citocinas pro-inflamatorias o la CRP.

La nutrición como factor modulador del inflammaging.

Existen evidencias muy claras de cómo *inflammaging* está fuertemente asociado a los factores nutricionales y al estilo de vida. El enfoque de la intervención nutricional a partir del seguimiento de una dieta completa y variada, parece particularmente prometedor en la reducción de la inflamación aunque, con los datos actuales y debido

al complejo papel que juega la nutrición en los mecanismos inflamatorios y sus complejas interacciones, todavía serán necesarios más estudios con el fin de evaluar y caracterizar esta asociación. En este sentido, son diversos los estudios que han podido confirmar como la adherencia a un patrón de dieta Mediterránea o de dieta de Okinawa, con una alta ingesta de frutas, verduras y fibra y un bajo consumo de granos procesados y grasas saturadas, se asocia con una menor concentración de biomarcadores inflamatorios y de disfunción endotelial.

También los estudios centrados en nutrientes específicos como los ácidos grasos omega-3, la fibra, los minerales o los polifenoles y flavonoides han servido para reunir un gran número de datos que confirman su carácter anti-inflamatorio y antioxidante.

Perspectivas futuras.

Con el aumento de la esperanza de vida es de esperar que el impacto de las enfermedades relacionadas con la edad se vaya incrementando en el futuro. Esto hace que el envejecimiento de la población se constituya en un reto tanto para la medicina y la salud pública como para la investigación. Desde esta perspectiva y tomando al *inflammaging* como un elemento que caracteriza el envejecimiento humano, adquiere una especial importancia la identificación precoz como una herramienta valiosa para ayudar a prevenir la mayoría de enfermedades crónicas y promover un envejecimiento saludable con beneficios a nivel socioeconómico, individual y poblacional.

Desde el punto de vista de la nutrición, es muy importante valorar el potencial preventivo que se obtiene con la adherencia a una dieta sana y definir de una manera clara y precisa el impacto de la dieta en la promoción de un envejecimiento saludable y una mayor longevidad. En este sentido la promoción de una educación nutricional debería empezar a ocupar en el futuro un espacio proporcional a su importancia en la prevención de enfermedades y a su impacto positivo en la salud y en el bienestar en las diferentes etapas de la vida.

6. Bibliografía

1. Miquel J. Integración de teorías del envejecimiento (parte I). Rev Esp Geriatr Gerontol. 2006;41(1):55–63.
2. Villagordoa Mesa J. Definición de envejecimiento y síndrome de fragilidad, características epidemiológicas del envejecimiento en México. Rev Endocrinol y Nutr [Internet]. 2007;15(1):27–31. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2007/er071e.pdf>
3. Motta M, Bennati E, Ferlito L, Malaguarnera M, Motta L. Successful aging in centenarians: Myths and reality. Arch Gerontol Geriatr. 2005;40(3):241–51.
4. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci. 2014;69(SUPPL. 1):4–9.
5. Romero-cabrera ÁJ, Amores-hernández L, Fernández E. Artículo de revisión Inmunosenescencia y fragilidad: una mirada actual. 2013;605–11.
6. Candore, G. Caruso, C. Jirillo, E. Magrone, T. Vasto S. Low grade inflammation as a common pathogenic denominator in age-related: novel drug targets for anti-aging strategies and successful ageing achievement. Curr Pharm. 2010;16:584–96.
7. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. Ann N Y Acad Sci. 2000;908:244–54.
8. Giunta S. Is inflammaging an auto[innate]immunity subclinical syndrome? Immun Ageing. 2006;3:12.
9. Giunta B, Fernandez F, Nikolic W V, Obregon D, Rrapo E, Town T, et al. Inflammaging as a prodrome to Alzheimer's disease. J Neuroinflammation. 2008;5:51.
10. Navarrete-Reyes AP, Montaña-Álvarez M. Inflammaging. Envejecimiento de origen inflamatorio. Rev Investig Clin. 2009;61(4):327–36.
11. Woo JY, Gu W, Kim KA, Jang SE, Han MJ, Kim DH. Lactobacillus pentosus var. plantarum C29 ameliorates memory impairment and inflammaging in a d-galactose-induced accelerated aging mouse model. Anaerobe [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;27:22–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.03.003>
12. Cannizzo ES, Clement CC, Sahu R, Follo C. Nu Sc. J Proteomics [Internet]. Elsevier B.V.; 2011;74(11):2313–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2011.06.005>
13. Frank MO, Caceres B a. Inflammaging: A Concept Analysis. J Nurse Pract [Internet]. Elsevier, Inc; 2015;11(2):258–61. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1555415514005339>

14. Santoro A, Pini E, Scurti M, Palmas G, Berendsen A, Brzozowska A, et al. Combating inflammaging through a Mediterranean whole diet approach: The NU-AGE project's conceptual framework and design. *Mech Ageing Dev.* 2014;136-137:3–13.
15. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature.* 2008;454(7203):463–9.
16. Yao H, Rahman I. Perspectives on translational and therapeutic aspects of SIRT1 in inflammaging and senescence. *Biochem Pharmacol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;84(10):1332–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2012.06.031>
17. Rahman I, Kinnula VL, Gorbunova V, Yao H. SIRT1 as a therapeutic target in inflammaging of the pulmonary disease. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;54(SUPPL.):S20–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.11.014>
18. Olivieri F, Rippo MR, Monsurrò V, Salvioli S, Capri M, Procopio AD, et al. MicroRNAs linking inflamm-aging, cellular senescence and cancer. *Ageing Res Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;12(4):1056–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2013.05.001>
19. Jenny N. Inflammation in aging: cause, effect, or both? *Discov Med.* 2012;13:451–60.
20. Yu D. MicroRNAs in Tfh Cells: Micromanaging Inflammaging. *Immunity* [Internet]. 2014;41(4):509–11. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761314003598>
21. Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, Roberts HC. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Heal.* 2013;2(1):8.
22. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Inflammaging: Disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging (Albany NY).* 2012;4(3):166–75.
23. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev.* 2007;128(1):92–105.
24. Franceschi C. Inflammaging as a Major Characteristic of Old People: Can It Be Prevented or Cured? *Nutr Rev.* 2007;65(SUPPL.3).
25. Pinti M, Cevenini E, Nasi M, De Biasi S, Salvioli S, Monti D, et al. Circulating mitochondrial DNA increases with age and is a familiar trait: Implications for “inflamm-aging.” *Eur J Immunol.* 2014;44(5):1552–62.
26. Olivieri F, Rippo MR, Prattichizzo F, Babini L, Graciotti L, Recchioni R, et al. Toll like receptor signaling in “inflammaging”: microRNA as new players. *Immun Ageing* [Internet]. *Immunity & Ageing*; 2013;10(1):11. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3618188&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

27. Steele AK, Lee EJ, Vestal B, Hecht D, Dong Z, Rapaport E, et al. Contribution of intestinal barrier damage, microbial translocation and HIV-1 infection status to an inflammaging signature. *PLoS One*. 2014;9(5).
28. Salvioli, S. Monti, D. Lanzarini, C. Conte M. Immune system, cell senescence, aging and longevity. *Inflammaging reappraisal*. *Curr Pharm*. 2013;19:1675–9.
29. Larbi A, Franceschi C, Mazzatti D, Solana R, Wikby A, Pawelec G. Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity. *Physiology (Bethesda)*. 2008;23:64–74.
30. Prada G. Immunosenescence and Inflamm-aging. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 2014;10(4):537–44.
31. Lencel P, Magne D. Inflammaging: The driving force in osteoporosis? *Med Hypotheses* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;76(3):317–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2010.09.023>
32. Campisi G, Chiappelli M, De Martinis M, Franco V, Ginaldi L, Guiglia R, et al. Pathophysiology of age-related diseases. *Immun Ageing*. 2009;6:12.
33. Yun a. J, Lee PY. Maldaptation of the link between inflammation and bone turnover may be a key determinant of osteoporosis. *Med Hypotheses*. 2004;63(3):532–7.
34. Lang PO, Mitchell W a., Lapenna a., Pitts D, Aspinall R. Immunological pathogenesis of main age-related diseases and frailty: Role of immunosenescence. *Eur Geriatr Med* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2010;1(2):112–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurger.2010.01.010>
35. Smith M a, Kutty RK, Richey PL, Yan SD, Stern D, Chader GJ, et al. Heme oxygenase-1 is associated with the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *Am J Pathol*. 1994;145(1):42–7.
36. Richartz E, Stransky E, Batra A, Simon P, Lewczuk P, Buchkremer G, et al. Decline of immune responsiveness: A pathogenetic factor in Alzheimer's disease? *J Psychiatr Res*. 2005;39(5):535–43.
37. Zhu X, Lee HG, Perry G, Smith M a. Alzheimer disease, the two-hit hypothesis: An update. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2007;1772(4):494–502.
38. Gallenga CE, Parmeggiani F, Costagliola C, Sebastiani A, Gallenga PE. Inflammaging: Should this term be suitable for age related macular degeneration too? *Inflamm Res*. 2014;63(2):105–7.
39. McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and the degenerative diseases of aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1035:104–16.
40. Prasad S, Sung B, Aggarwal BB. Age-associated chronic diseases require age-old medicine: Role of chronic inflammation. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012;54(SUPPL.):S29–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmed.2011.11.011>

41. Bonafè M, Storci G, Franceschi C. Inflamm-aging of the stem cell niche: Breast cancer as a paradigmatic example: Breakdown of the multi-shell cytokine network fuels cancer in aged people. *BioEssays*. 2012;34(1):40–9.
42. Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer*. 2007;121(11):2381–6.
43. Ostan R, Lanzarini C, Pini E, Scurti M, Vianello D, Bertarelli C, et al. Inflammaging and Cancer: A Challenge for the Mediterranean Diet. *Nutrients* [Internet]. 2015;7(4):2589–621. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/7/4/2589/>
44. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135–43.
45. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005;96(9):939–49.
46. Ridker P, Hennekens C, Buring J, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342(12):836–43.
47. Collino S, Martin FP, Karagounis LG, Horcajada MN, Moco S, Franceschi C, et al. Reprint of: Musculoskeletal system in the old age and the demand for healthy ageing biomarkers. *Mech Ageing Dev*. 2014;136-137:94–100.
48. Brüünsgaard H. Age related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2003;23:15–39.
49. Yoshida Y, Iwasa H, Kumagai S, Yoshida H, Suzuki T. Association between C-reactive protein (CRP) level and physical performance in community-dwelling elderly in Japan. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;51(2):164–8.
50. Morrisette-Thomas V, Cohen A a., Fülöp T, Riesco É, Legault V, Li Q, et al. Inflamm-aging does not simply reflect increases in pro-inflammatory markers. *Mech Ageing Dev*. 2014;139(1):49–57.
51. Olivieri F, Spazzafumo L, Santini G, Lazzarini R, Albertini MC, Rippo MR, et al. Age-related differences in the expression of circulating microRNAs: miR-21 as a new circulating marker of inflammaging. *Mech Ageing Dev* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2012;133(11-12):675–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2012.09.004>
52. Rippo MR, Olivieri F, Monsurrò V, Prattichizzo F, Albertini MC, Procopio AD. MitomiRs in human inflamm-aging: A hypothesis involving miR-181a, miR-34a and miR-146a. *Exp Gerontol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;56:154–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2014.03.002>
53. Alvarez-López MJ, Molina-Martínez P, Castro-Freire M, Cosín-Tomás M, Cristófol R, Párrizas M, et al. Rcor2 underexpression in senescent mice: a target for inflammaging? *J Neuroinflammation* [Internet]. 2014;11(1):126. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25051986>

54. Dall'Olio F, Vanhooren V, Chen CC, Slagboom PE, Wuhrer M, Franceschi C. N-glycomic biomarkers of biological aging and longevity: A link with inflammaging. *Ageing Res Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;12(2):685–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2012.02.002>
55. Sziczi KS, Declerck K, Vidaković M, Vanden Berghe W. From inflammaging to healthy aging by dietary lifestyle choices: is epigenetics the key to personalized nutrition? *Clin Epigenetics* [Internet]. 2015;7(1):1–18. Available from: <http://www.clinicalepigeneticsjournal.com/content/7/1/33>
56. MacQueen HA, Wassif WS, Walker I, Sadler DA, Evans K. Age-related biomarkers can be modulated by diet in the rat. 2011;2011(October):884–90. Available from: <http://www.scirp.org/journal/fns>
57. Fargo C. Diet and inflammation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;(August):14–7.
58. Galas a, Kulig P, Kulig J. Dietary inflammatory index as a potential determinant of a length of hospitalization among surgical patients treated for colorectal cancer. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;68(November 2013):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25005677>
59. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Nutr.* 2009;139(12):2365–72.
60. Candela M, Biagi E, Brigidi P, O'Toole PW, De Vos WM. Maintenance of a healthy trajectory of the intestinal microbiome during aging: A dietary approach. *Mech Ageing Dev* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2014;136-137:70–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2013.12.004>
61. Mocchegiani E, Costarelli L, Giacconi R, Malavolta M, Basso A, Piacenza F, et al. Micronutrient-gene interactions related to inflammatory/immune response and antioxidant activity in ageing and inflammation. A systematic review. *Mech Ageing Dev* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2014;136-137:29–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2013.12.007>
62. Bacalini MG, Friso S, Olivieri F, Pirazzini C, Giuliani C, Capri M, et al. Present and future of anti-ageing epigenetic diets. *Mech Ageing Dev* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2014;136-137:101–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2013.12.006>
63. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The Effects of Diet on Inflammation. Emphasis on the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(4):677–85.
64. Galland L. Diet and Inflammation. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(6):634–40.
65. Willcox DC, Scapagnini G, Willcox BJ. Healthy aging diets other than the Mediterranean: A focus on the Okinawan diet. *Mech Ageing Dev* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2014;136-137:148–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2014.01.002>
66. Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc.* 2002;61(3):345–58.

67. Maij  M, Clements SJ, Ivory K, Nicoletti C, Carding SR. Nutrition, diet and immunosenescence. *Mech Ageing Dev.* 2014;136-137:116–28.
68. Caracciolo B, Xu W, Collins S, Fratiglioni L. Cognitive decline, dietary factors and gut-brain interactions. *Mech Ageing Dev* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2014;136-137:59–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2013.11.011>
69. Berendsen A, Santoro A, Pini E, Cevenini E, Ostan R, Pietruszka B, et al. Reprint of: A parallel randomized trial on the effect of a healthful diet on inflammageing and its consequences in European elderly people: Design of the NU-AGE dietary intervention study. *Mech Ageing Dev.* 2014;136-137:14–21.
70. Brand-Miller J, Celermajer D. The glycemic index and cardiovascular disease risk. *Curr Atheroscler Rep.* 2007;9:479–85.
71. Willett W, Skerrett PJ, Giovannucci EL, Callahan M. Eat, Drink, And Be Healthy: The Harvard Medical School Guide To Healthy Eating. 2005;154(12):352. Available from: <http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=eKGVGksKdloC&pgis=1>
72. Van Dam R, Lu Q, Liu S, Franz M, Mantzoros C, Hu F. Whole-Grain, Bran, and Cereal Fiber. Intakes and Markers of Systemic. Inflammation in Diabetic Women. *Diabetes Care.* 2006;29(2):207–11.
73. Ma Y, Griffith J a, Chasan-Taber L, Olendzki BC, Jackson E, Stanek EJ, et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(4):760–6.
74. King DE. Dietary fiber, inflammation, and cardiovascular disease. *Mol Nutr Food Res.* 2005;49(6):594–600.
75. Zamboni M, Rossi AP, Fantin F, Zamboni G, Chirumbolo S, Zoico E, et al. Adipose tissue, diet and aging. *Mech Ageing Dev* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2014;136-137:129–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2013.11.008>
76. Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frautschy S a, Cole GM. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci.* 2001;21(21):8370–7.
77. Beher D, Wu J, Cumine S, Kim KW, Lu SC, Atangan L, et al. Resveratrol is not a direct activator of sirt1 enzyme activity. *Chem Biol Drug Des.* 2009;74(6):619–24.
78. Pacholec M, Bleasdale J, Chrnyk B, Cunningham D, Flynn D, Garofalo R, et al. SRT1720, SRT2183, SRT1460, and resveratrol are not direct activators of SIRT1. *J Biol Chem.* 2010;285(11):8340–51.
79. Tyagi A, Gu M, Takahata T, Frederick B, Agarwal C, Siriwardana S, et al. Resveratrol Selectively Induces DNA Damage, Independent of Smad4 Expression, in Its Efficacy against Human Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2011;17(16):5402–11.

80. Gaur S, Agnihotri R. Green tea: A novel functional food for the oral health of older adults. *Geriatr Gerontol Int* [Internet]. 2014;14(2):238–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24261512>