

LÁCTEOS Y ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Gabriela Carrasco N¹., Alexander González L²., y Yasna Muñoz C³.

¹Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,
Universidad de Chile, Chile.

²Servicio de Nutrición, Hospital Clínico Universidad de Chile,
Universidad de Chile, Chile.

³Doctorado en Nutrición y Alimentos,
Universidad de Chile, Chile.

Resumen

La inmunidad es uno de los procesos biológicos que permite regular la interacción entre los organismos con el medio ambiente, permitiendo que se generen reacciones inflamatorias frente a estos estímulos. Se ha descrito una relación estrecha entre la nutrición y la generación de algunos marcadores de inflamación. La leche y los productos lácteos representan un grupo de alimentos con importantes características nutricionales. Contribuyen entre un 52-65% a la ingesta diaria de referencia (DRI) de calcio y un 20-28% al requerimiento total de proteínas, dependiendo de la etapa del ciclo vital. En los últimos años se han descrito posibles efectos perjudiciales de su consumo, que podrían tener relación con el desarrollo de trastornos inflamatorios crónicos y enfermedades autoinmunes como la osteoartritis (OA) y la artritis reumatoide (AR). Una de las causas más atribuibles que se han descrito son las altas concentraciones de grasas saturadas y los antígenos dietéticos en la leche de vaca, por lo que algunas recomendaciones de profesionales de la salud han sido su exclusión de la dieta, promoviendo el consumo de dietas veganas o vegetarianas. Los efectos de la exclusión dietética aún son inciertos, ya que los estudios son pequeños y existe un sesgo importante en los ensayos individuales. Por tanto, la asociación entre el consumo de lácteos y la inflamación en seres humanos es controversial y requiere ser analizada, ya que se ha descrito que la inflamación sistémica de bajo grado podría tener un impacto positivo en la salud humana y longevidad.

Palabras claves:

Leche, productos lácteos, inmunidad, osteoartritis, artritis reumatoide.

1. Introducción

La inmunidad es un proceso por el cual los

organismos interactúan con el medio ambiente [1]. Cuando esta respuesta se genera contra los propios tejidos del organismo, da lugar a las

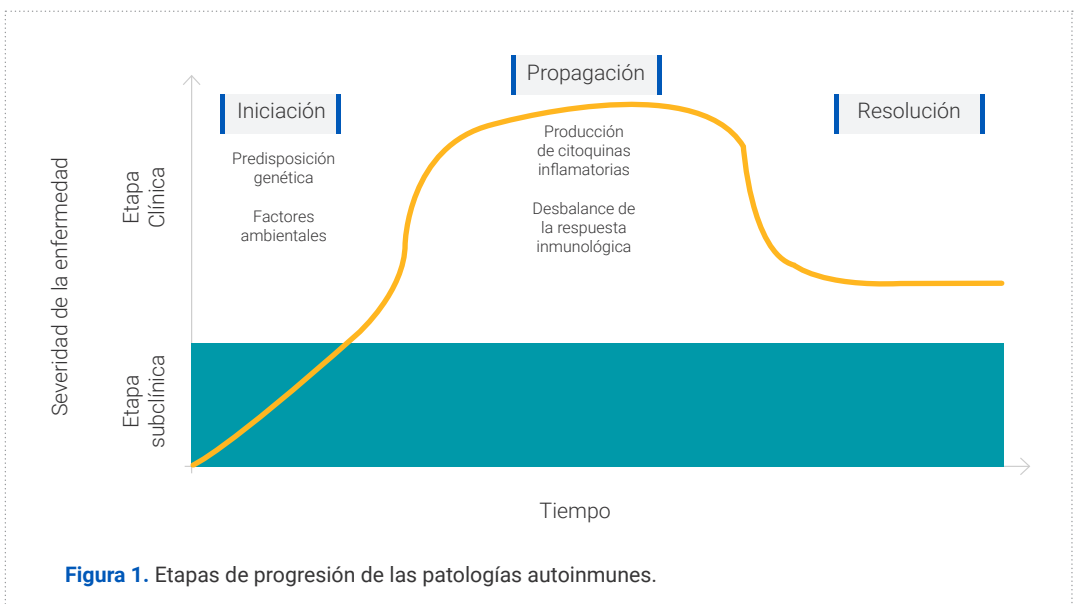
enfermedades autoinmunes o trastornos inflamatorios crónicos [2]. Las enfermedades autoinmunes son un grupo de enfermedades que afectan entre el 7-10% de la población mundial con un creciente aumento en los últimos años [3,4]. Al respecto, durante varios años se ha observado que las enfermedades autoinmunes podrían estar fuertemente influenciadas por alimentos o nutrientes de la dieta [5], por lo que últimas investigaciones han tratado de encontrar una relación entre el consumo de lácteos y el desarrollo de respuestas inflamatorias que puedan favorecer el desarrollo de estas enfermedades [6]. Sin embargo, recientemente no se ha observado una asociación entre el consumo de leche y otros lácteos con el desarrollo de enfermedades autoinmunes [7].

Los lácteos proporcionan un aporte de nutrientes claves, entre los que se encuentran las proteínas, calcio, potasio y fósforo que cumplen con funciones esenciales a lo largo del ciclo vital [8]. Aportan entre el 52 y 65% de la ingesta dietética de referencia (DRI) de calcio y entre el 20-28% de las necesidades de proteínas en base al grupo etario para la población general [9-12]. En países occidentales, cerca de 2/3 de la ingesta de calcio es aportada por productos lácteos [13,14]. Su gran potencial nutricional genera que

su consumo sea recomendado en todos los grupos etarios, mientras que la evidencia de sus efectos nocivos sigue siendo limitada.

2. Enfermedades autoinmunes o trastornos inflamatorios crónicos

La inmunidad es un proceso mediante el cual los organismos interactúan con el medio ambiente y los agentes externos son rechazados o internalizados por el organismo. Como respuesta a estos estímulos se genera una respuesta inflamatoria [1,15]. Cuando esta respuesta se genera contra los propios tejidos del organismo, da lugar a las enfermedades autoinmunes o trastornos inflamatorios crónicos [2]. Las enfermedades autoinmunes son un grupo de enfermedades que afectan entre el 7-10% de la población mundial con un creciente aumento en los últimos años [3], siendo las mujeres las más afectadas [16]. Si bien su diagnóstico es complejo debido a los síntomas inespecíficos que presentan las personas, se establece que este tipo de enfermedades se presentan en tres fases: iniciación, propagación y resolución (**Figura 1**).



Las reacciones autoinmunes reflejan un desequilibrio entre las respuestas inmunitarias efectoras y reguladoras que se desarrollan en las etapas de iniciación y propagación, que pueden producir fases de resolución o también conocidas como fases de remisión, como además, exacerbaciones o brotes sintomáticos [17]. Si bien se han desarrollado varios tratamientos que han mejorado los resultados clínicos, no existe una cura conocida para ellas [18]. La mayoría de los tratamientos solo se enfocan en la fase terminal de la enfermedad, por lo que su terapia continua genera variadas complicaciones asociadas.

Durante varios años, se ha observado que las enfermedades autoinmunes podrían estar fuertemente influenciadas por los nutrientes de la dieta [5], ya que luego de la ingesta de alimentos, la oxidación y metabolismo de los nutrientes están vinculados a procesos inflamatorios como una reacción normal de estrés celular [19]. Es por esto que conocer cuáles son los factores de la dieta que pueden modular o exacerbar la respuesta inflamatoria se convierte en un ámbito de interés en investigación como una posible respuesta al desarrollo de estas patologías.

3. Leche, productos lácteos e inflamación

La leche y los productos lácteos son alimentos importantes en la nutrición humana y representan el 14% de la ingesta de calorías en países desarrollados [20]. Proporcionan un aporte de nutrientes claves, entre los que se encuentran las proteínas, calcio, potasio y fósforo [8]. Aportan entre el 52-65% de la ingesta dietética de referencia (DRI) de calcio y entre el 20-28% de las necesidades de proteínas en base al grupo etario [9-12]. En países occidentales, cerca de 2/3 de la ingesta de calcio es aportada por productos lácteos [13,14].

La leche es un alimento que tiene compuestos bioactivos que promueven el crecimiento y desarrollo de los mamíferos [21]. En particular, la leche de vaca y sus derivados son consumidos

ampliamente por los niños y adultos de países occidentales. Es importante señalar que, si bien la leche de vaca contiene nutrientes, minerales y oligoelementos, también contiene no nutrientes, que incluyen inmunoglobulinas (Ig), hormonas, citoquinas, enzimas, productos de descomposición de las proteínas de la leche y factores de crecimiento [22,23]. En este contexto se ha observado que los factores de crecimiento IGF-1 e IGF-2 contenidos en la leche de vaca, son detectables incluso después de los procesos de pasteurización y homogeneización [24] y, además, pueden permanecer bioactivos en los consumidores de leche [22]. Estudios han reportado que el consumo de leche aumenta la proporción de IGF-1/IGFBP-3, generando una mayor biodisponibilidad del IGF-1 [25]. En otros estudios, el alto consumo de lácteos se asoció con un aumento del 10-20% de los niveles circulantes de IGF-1 en adultos y del 20-30% en niños [26-30]. Por otro lado, los lácteos contienen ácidos grasos saturados, que han reportado efectos beneficiosos para la salud, principalmente en la respuesta inmunológica [31]. Las grasas lácteas tendrían un efecto neutro o inverso en los niveles de biomarcadores inflamatorios circulantes [32-36], sin embargo, Melnik y cols. 2009 [21] concluyeron que probablemente, la grasa saturada y los antígenos alimentarios en la leche de vaca, junto a otros alimentos presentes en la dieta, podrían ser una de las principales causas de síndromes inflamatorios crónicos y de enfermedades autoinmunes. Sin embargo, es muy limitada la evidencia científica sobre el rol de los lácteos en los procesos inflamatorios en diversas enfermedades.

3.1. Factor de crecimiento similar a la insulina 1 en la respuesta inmunológica mediada por células T

El factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) junto a su receptor (IGF-1R), desempeñan funciones relacionadas con la estimulación del crecimiento y desarrollo de órganos y tejidos [37-39]. Cerca del 99% del IGF-1 se encuentra ligado al IGFBP3, aumentando su vida media [40-41]. El

timo es un órgano que permite la autotolerancia inmunológica [42]. Los timocitos expresan el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R) [43], que presenta un rol importante en el desarrollo de este órgano [44-45] y en la supervivencia y proliferación de las células T activadas [46]. Los ligandos con los que presenta

mayor afinidad son el IGF-1 e IGF-2 y la insulina, con la que tiene una afinidad menor [47]. IGF-1 al unirse a su receptor, produce su activación por medio de la autofosforilación del dominio tirosina quinasa, que implica la activación de la vía fosfatidilinositol 3 quinasa/Akt (PI3K/Akt) y de la vía Ras-Raf-MAP [48] (**Figura 2**).

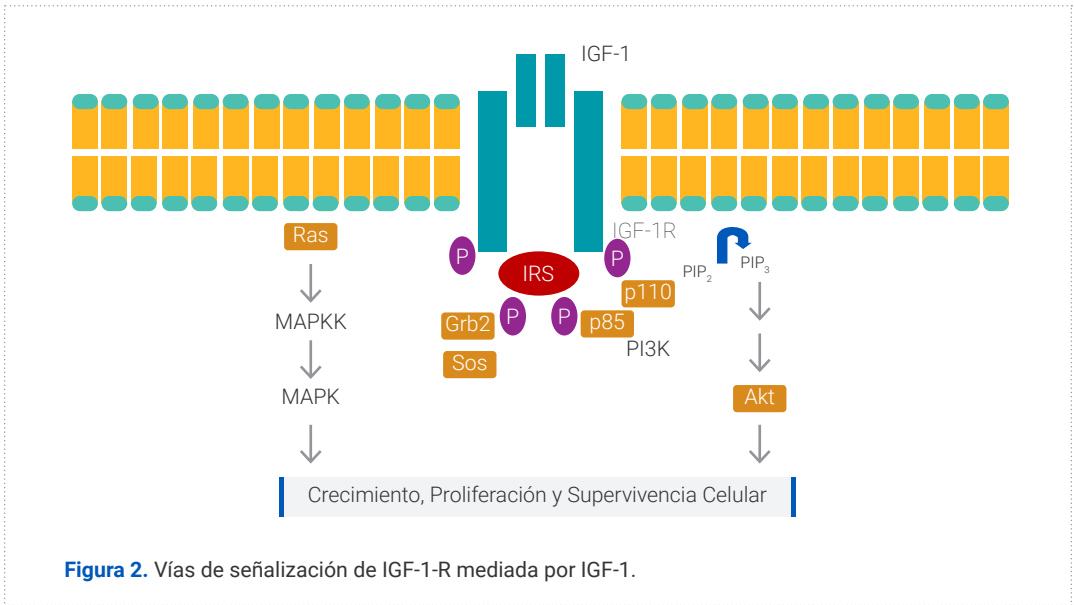


Figura 2. Vías de señalización de IGF-1-R mediada por IGF-1.

Varios estudios apoyan que los precursores de las células T que ingresan al timo son eliminados por apoptosis vía PI3K/Akt mediada por IGF-1 [49-51]. Sin embargo, en mujeres, el consumo de leche de vaca durante el embarazo se asoció con un aumento de los niveles de inmunoglobulina E (IgE) y de otros alérgenos alimentarios [52], por lo que es posible que la señalización mediada por IGF-1 pueda generar cambios en el timo fetal y, por ende, de la apoptosis de las células T aumentando el riesgo de enfermedades autoinmunes [21]. Por otra parte, la insuficiente estimulación del IGF-1R se ha relacionado a problemas en el desarrollo del músculo esquelético, cerebro y glándulas mamarias [53], como también a la transformación de células normales a malignas, por lo que se establece una estrecha relación en la etiopatogenia de diferentes enfermedades autoinmunes [43,54,55]. Además, en estudios

preclínicos la administración de IGF-1 aumentó el número de células T CD4+ y de células B en ratones, promoviendo la proliferación de células T [46]. Por otro lado, el IGF-1R generó la activación de las células T favoreciendo la producción de interleuquina 10 (IL-10) e interleuquina 4 (IL-4) e inhibiendo el interferón gamma (IFN-g) [56-58].

4. Evidencias científicas relacionadas al consumo de lácteos y enfermedades autoinmunes

4.1. Osteoartritis

La osteoartritis (OA) es una enfermedad autoinmunitaria que afecta al músculo esquelético,

con una mayor prevalencia en adultos mayores [59]. Es considerada una de las principales causas de discapacidad global en el mundo [60] y se asocia a una alta carga económica por los altos costos del tratamiento y la pérdida de la productividad en quienes la padecen [61]. Las evidencias científicas han mostrado que existen varios factores modificables en el estilo de vida que pueden prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad [62]. Las directrices sobre el tratamiento para la OA se enfocan en el autocontrol, a través de la mantención de un peso óptimo y la práctica regular de ejercicio [8,63]. Algunos estudios sugieren que la dieta occidental y la inactividad física inducen la inflamación de bajo estrés, los que pueden influenciar como factores de riesgo de la OA [64]. Las alteraciones de las vías metabólicas en la articulación osteoarttrítica, son los mecanismos más conocidos en la progresión de la enfermedad y se han asociado al consumo de alimentos y nutrientes específicos [65-68].

La leche y los productos lácteos han sido identificados por contener nutrientes esenciales para la salud musculoesquelética [69]: calcio, vitamina D, fósforo inorgánico junto a las proteínas, son esenciales para el desarrollo y mantenimiento de los huesos y músculos [70]. Sin embargo, en OA la evidencia no es del todo clara. Al respecto, Kaçar y cols. 2004 [71], en un estudio transversal evaluaron la asociación entre algunos factores nutricionales y el diagnóstico de OA de rodilla en 655 sujetos de 50 años y más, encontrando que la frecuencia de síntomas en OA de rodilla fue significativamente menor en aquellas personas que consumían lácteos diariamente. Además, el riesgo de ser diagnosticado fue 3 veces menor en los consumidores diarios de leche, en comparación, con aquellos que no consumían lácteos diariamente.

Lu y cols. 2014 [72], realizaron un seguimiento a 2.148 participantes con OA de rodilla durante 4 años, encontrando una asociación significativa entre la mayor ingesta de leche y la reducción de la anchura del espacio articular evaluado radiológicamente ($p=0,014$). Las disminuciones medias

de la anchura del espacio articular fueron de 0,38 mm, 0,29 mm y 0,26 mm para quienes tenían un consumo de leche menor o igual a 3 vasos/semana, 4-6 vasos/semana y mayor o igual a 7 vasos/semana, respectivamente. Además, se observó una mayor progresión en las mujeres con un mayor consumo de queso en comparación con las que no lo consumían ($p=0,003$) y no hubo asociación con el consumo de yogurt y la ingesta total de lácteos. Si bien la tendencia de los estudios muestra que el consumo de algunos lácteos podría relacionarse a una disminución de la progresión de la OA, las diferencias entre países en cuanto al tipo y cantidad de lácteos consumidos son muy diferentes entre sí [73]. Es por ello que Denissen y cols. 2019 [74] plantearon la hipótesis de que un mayor consumo de lácteos se asociaba a una menor probabilidad de OA de rodilla y evaluaron su hipótesis a partir de la clasificación de 47 productos lácteos en base a contenido de grasa, fermentación o tipo de lácteo. Los resultados del estudio mostraron que el tercil más bajo de ingesta de lácteos enteros y de queso holandés se asoció a un menor riesgo de OA de rodilla. No se encontraron asociaciones significativas para otras categorías de productos lácteos [74].

4.2. Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica autoinmune crónica que se presenta con mayor frecuencia en mujeres [75]. Su prevalencia oscila entre el 0,5 y 1%, sin embargo, existen diferencias por país [76]. Esta enfermedad afecta al revestimiento de las articulaciones sinoviales, generando discapacidad, muerte prematura y una mayor carga socioeconómica en quienes la padecen [77,78]. Es desencadenada por factores genéticos y ambientales, sin embargo, estos últimos representan cerca del 40% de la patogénesis de la enfermedad y no han sido dilucidados del todo [79]. La AR se ha asociado a una desregulación de la activación de IGF-1R que se expresa en condrocitos, fibroblastos sinoviales y

en los leucocitos que participan en el proceso de inflamación de las articulaciones [80-81]. Es por esto que la modulación de esta vía se ha vuelto de interés para el tratamiento de la patología. Erlandsson y cols. 2017 [39] encontraron que la expresión de IGF-1R en leucocitos de pacientes con AR se asoció a una mayor inflamación sistémica, mayores niveles de IL-6, y mayor dolor reportado por los pacientes.

El impacto de la dieta en los mecanismos involucrados en el proceso de inflamación sigue siendo incierto. La dieta, la nutrición y el mantener un peso óptimo han demostrado ser estrategias que disminuyen la carga de enfermedad asociada a AR [82]. Estudios observacionales han establecido un rol protector en el desarrollo de AR en los ácidos grasos n-3 presentes en los aceites de pescado, soya y girasol [83-84], como también de algunas vitaminas antioxidantes como la E y C [83,85], los que tendrían un efecto antiinflamatorio, disminuyendo la actividad de la AR [86-88].

En varios estudios se ha sugerido que el consumo de lácteos podría considerarse como un factor de riesgo del desarrollo de AR, por las respuestas alérgicas hipersensibles desarrolladas en estudios preclínicos y en dos reportes de casos en humanos [89-91]. Sin embargo, en estudios prospectivos realizados en humanos, el efecto del consumo de estos alimentos no ha podido asociarse al riesgo de la enfermedad [92]. Sundström y cols. 2019 [7], en un estudio recientemente publicado, de 12 años de seguimiento, investigaron si el consumo de lácteos tenía algún impacto en el riesgo de desarrollar AR, sin embargo, no se observaron asociaciones entre el consumo total de leche y productos lácteos y el desarrollo de AR.

5. Conclusión

Las enfermedades crónicas asociadas a inflamación, tales como OA y AR, contemplan

estrategias dietarias para aliviar los síntomas asociados. En personas con este tipo de enfermedades, la manipulación de la dieta por medio del aporte o exclusión de algunos alimentos y/o nutrientes es común para tratar de aliviar los síntomas. La evidencia sobre el consumo de lácteos y sus derivados y su relación con el desarrollo de enfermedades autoinmunes sigue siendo controversial. Si bien se ha observado una asociación con los niveles de IGF-1 y sus vías de activación, no existen pruebas que muestren su implicancia en estas enfermedades. Para ello, se requiere realizar estudios científicos que sean capaces de controlar los factores de sesgo o de confusión que podrían influenciar en los resultados reportados. En síntesis, la evidencia disponible indica que no existen pruebas contundentes para relacionar que el consumo de lácteos podría estar implicado en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes.

Referencias

1. Hunter D.J. y Reddy K.S. Noncommunicable diseases. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:1336-43.
2. Reddy KS, Hunter DJ. Noncommunicable diseases. *N Engl J Med.* 2013;369:2563.
3. Committee ADC. Progress in Autoimmune Diseases Research: Report to Congress. US Department of Health and Human Services. 2005.
4. Arts R.J. y cols. The potential role of trained immunity in autoimmune and autoinflammatory disorders. *Front Immunol.* 2018;9:298.
5. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444:860-7.
6. Ziff M. Diet in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 1983;26:457-61.
7. Sundström B. y cols. Consumption of Meat and Dairy Products Is Not Associated with the Risk for Rheumatoid Arthritis among Women: A Population-Based Cohort Study. *Nutrients.* 2019;11:2825.
8. Rozenberg S. y cols. Effects of dairy products consumption on health: benefits and beliefs—a commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. *Calcif Tissue Int.* 2016;98:1-17.
9. Feskanich D. y cols. Calcium, vitamin D, milk con-

- sumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77:504-11.
10. Chevalley T. y cols. High-protein intake enhances the positive impact of physical activity on BMC in prepubertal boys. *J. Bone Miner. Res.* 2008;23:131-42.
 11. Vissers P.A. y cols. The contribution of dairy products to micronutrient intake in the Netherlands. *J. Am. Coll. Nutr.* 2011;30:415S-21S.
 12. Skinner M.L. y cols. Dietary and total calcium intakes are associated with lower percentage total body and truncal fat in young, healthy adults. *J. Am. Coll. Nutr.* 2011;30:484-90.
 13. Guéguen L. y Pointillart A. The bioavailability of dietary calcium. *J. Am. Coll. Nutr.* 2000;19:119S-36S.
 14. Gueguen L. Calcium, phosphorus. Apports Nutritionnels Conseillés pour la Population Française (Recommended nutrient intakes for the French population). 2001.
 15. Bordoni A. y cols. Dairy products and inflammation: a review of the clinical evidence. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017;57:2497-525.
 16. Cooper G.S. y cols. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J. Autoimmun.* 2009;33:197-207.
 17. Rosenblum M.D. y cols. Mechanisms of human autoimmunity. *J. Clin. Invest.* 2015;125:2228-33.
 18. Shi G. y cols. Systemic autoimmune diseases 2014. *J. Immunol. Res.* 2015;2015.
 19. Hernández-Aguilera A. y cols. Mitochondrial dysfunction: a basic mechanism in inflammation-related non-communicable diseases and therapeutic opportunities. *Mediators Inflamm.* 2013;2013.
 20. Burgess K. Milk and Dairy Products in Human Nutrition (2013), by E. Muehlhoff, A. Bennett and D. McMahon, Food and Agriculture Organisation of the United Nations (FAO), Rome. E-ISBN: 978-92-5-107864-8 (PDF). Available on web-site (publications-sales@fao.org). *International Journal of Dairy Technology.* 2014;67:303-4.
 21. Melnik BC. Milk—the promoter of chronic Western diseases. *Med. Hypotheses.* 2009;72:631-9.
 22. Blum JW, Baumrucker CR. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF binding proteins, and other endocrine factors in milk: role in the newborn. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008;606:397-422.
 23. Collier R.J. y cols. Effects of recombinant bovine somatotropin (rbST) and season on plasma and milk insulin-like growth factors I (IGF-I) and II (IGF-II) in lactating dairy cows. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2008;35:16-23.
 24. Collier R.J. y cols. Factors affecting insulin-like growth factor-I concentration in bovine milk. *J. Dairy Sci.* 1991;74:2905-11.
 25. Hoppe C. y cols. High intakes of milk, but not meat, increase s-insulin and insulin resistance in 8-year-old boys. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005;59:393-8.
 26. Ma J. y cols. Milk intake, circulating levels of insulin-like growth factor-I, and risk of colorectal cancer in men. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001;93:1330-6.
 27. Holmes M.D. y cols. Dietary correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002;11:852-61.
 28. Giovannucci E. y cols. Nutritional predictors of insulin-like growth factor I and their relationships to cancer in men. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2003;12:84-9.
 29. Hoppe C. y cols. Animal protein intake, serum insulin-like growth factor I, and growth in healthy 2.5-y-old Danish children. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;80:447-52.
 30. Gunnell D. y cols. Association of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein-3 with intelligence quotient among 8-to 9-year-old children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Pediatrics.* 2005;116:e681-e6.
 31. Lawrence GD. Dietary fats and health: dietary recommendations in the context of scientific evidence. *Adv. Nutr.* 2013;4:294-302.
 32. Raff M. y cols. A diet rich in conjugated linoleic acid and butter increases lipid peroxidation but does not affect atherosclerotic, inflammatory, or diabetic risk markers in healthy young men. *J. Nutr.* 2008;138:509-14.
 33. Gagliardi A.C.M. y cols. Effects of margarines and butter consumption on lipid profiles, inflammation markers and lipid transfer to HDL particles in free-living subjects with the metabolic syndrome. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010;64:1141-9.
 34. Panagiotakos D.B. y cols. Dairy products consumption is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease in apparently healthy adults: the ATTICA study. *J. Am. Coll. Nutr.* 2010;29:357-64.
 35. Wang H. y cols. Obesity modifies the relations between serum markers of dairy fats and inflammation and oxidative stress among adolescents. *Obesity.* 2011;19:2404-10.
 36. Nestel P. y cols. Circulating inflammatory and atherogenic biomarkers are not increased following single meals of dairy foods. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012;66:25-31.
 37. Adams T.E. y cols. Structure and function of the type 1 insulin-like growth factor receptor. *Cell. Mol. Life Sci.* 2000;57:1050-93.
 38. De Meyts P. y cols. Structural biology of insulin and IGF-1 receptors. *Novartis Foundation symposium;* 2004: Wiley Online Library.
 39. Erlandsson M.C. y cols. IGF-1R signalling contributes to IL-6 production and T cell dependent inflammation in rheumatoid arthritis. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017;1863:2158-70.
 40. Baxter RC. IGF binding protein-3 and the acid-labile subunit: formation of the ternary complex in vitro and in vivo. *Current directions in insulin-like growth factor research:* Springer; 1994. p. 237-44.
 41. Twigg S.M. y Baxter R.C. Insulin-like growth factor

- (IGF)-binding protein 5 forms an alternative ternary complex with IGFs and the acid-labile subunit. *J. Biol. Chem.* 1998;273:6074-9.
42. Geenen V. Thymus-dependent T cell tolerance of neuroendocrine functions-Principles, reflections, and implications for tolerogenic/negative self-vaccination. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006;1088:284-96.
 43. Mendes-da-Cruz D.A. y cols. Abnormal T-cell development in the thymus of non-obese diabetic mice: possible relationship with the pathogenesis of Type 1 autoimmune diabetes. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2018;9:381.
 44. Kooijman R. y cols. IGF-I potentiates interleukin-2 production in human peripheral T cells. *J Endocrinol.* 1996;149:351-6.
 45. Chu Y.W. y cols. Exogenous insulin-like growth factor 1 enhances thymopoiesis predominantly through thymic epithelial cell expansion. *Blood.* 2008;112:2836-46.
 46. Walsh PT, O'Connor R. The insulin-like growth factor-I receptor is regulated by CD28 and protects activated T cells from apoptosis. *Eur. J. Immunol.* 2000;30:1010-8.
 47. Bentov Y, Werner H. IGF1R (insulin-like growth factor 1 receptor). *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology.* 2009.
 48. Smith TJ. Insulin-like growth factor-I regulation of immune function: a potential therapeutic target in autoimmune diseases? *Pharmacol. Rev.* 2010;62:199-236.
 49. Resnicoff M, Baserga R. The Role of the Insulin-like Growth Factor I Receptor in Transformation and Apoptosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998;842:76-81.
 50. Kecha O. y cols. Involvement of insulin-like growth factors in early T cell development: a study using fetal thymic organ cultures. *Endocrinology.* 2000;141:1209-17.
 51. Denley A. y cols. Molecular interactions of the IGF system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16:421-39.
 52. Ege M.J. y cols. Prenatal exposure to a farm environment modifies atopic sensitization at birth. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;122:407-12. e4.
 53. Savage MO. Phenotypes, investigation and treatment of primary IGF-1 deficiency. *Hormone Resistance and Hypersensitivity.* 24: Karger Publishers; 2013. 138-49.
 54. Sell C. y cols. Effect of a null mutation of the insulin-like growth factor I receptor gene on growth and transformation of mouse embryo fibroblasts. *Mol. Cell. Biol.* 1994;14:3604-12.
 55. Shi P. y cols. IGF-IR tyrosine kinase interacts with NPM-ALK oncogene to induce survival of T-cell ALK+ anaplastic large-cell lymphoma cells. *Blood.* 2009;114:360-70.
 56. Wynes M.W. y Riches D.W. Induction of macrophage insulin-like growth factor-I expression by the Th2 cytokines IL-4 and IL-13. *J. Immunol.* 2003;171:3550-9.
 57. Bernabei P. y cols. IGF-1 down-regulates IFN-gamma R2 chain surface expression and desensitizes IFN-gamma/STAT-1 signaling in human T lymphocytes. *Blood.* 2003;102:2933-9.
 58. Bilbao D. y cols. Insulin-like growth factor-1 stimulates regulatory T cells and suppresses autoimmune disease. *EMBO Mol. Med.* 2014;6:1423-35.
 59. Pereira D. y cols. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19:1270-85.
 60. Cross M. y cols. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73:1323-30.
 61. Bitton R. The economic burden of osteoarthritis. *Am. J. Manag. Care.* 2009;15:S230-5.
 62. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1343-55.
 63. Litwic A y cols. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br. Med. Bull.* 2013;105:185-99.
 64. Dean E. y Gormsen Hansen R. Prescribing optimal nutrition and physical activity as "first-line" interventions for best practice management of chronic low-grade inflammation associated with osteoarthritis: evidence synthesis. *Arthritis.* 2012;2012.
 65. McAlindon T.E. y cols. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 1996;125:353-9.
 66. McAlindon T.E. y cols. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum.* 1996;39:648-56.
 67. Bergink A.P. y cols. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study. *J. Clin. Rheumatol.* 2009;15:230-7.
 68. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr. Opin. Lipidol.* 2002;13:3-9.
 69. Bonjour J.P. y cols. Dairy in adulthood: from foods to nutrient interactions on bone and skeletal muscle health. *J. Am. Coll. Nutr.* 2013;32:251-63.
 70. Drewnowski A. The contribution of milk and milk products to micronutrient density and affordability of the US diet. *J. Am. Coll. Nutr.* 2011;30:422S-8S.
 71. Kaçar C. y cols. The association of milk consumption with the occurrence of symptomatic knee osteoarthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2004;22:473-6.
 72. Lu B. y cols. Milk consumption and progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:802-9.
 73. Singh G.M. y cols. Global, regional, and national consumption of sugar-sweetened beverages, fruit juices, and milk: a systematic assessment of beverage intake in 187 countries. *PLoS One.* 2015;10.

74. Denissen K.F. y cols. Consumption of dairy products in relation to the presence of clinical knee osteoarthritis: The Maastricht Study. *Eur. J. Nutr.* 2019;58:2693-704.
75. Guo Q. y cols. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018;6:1-14.
76. Silman A.J. y Pearson J.E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4:S265.
77. van der Linden M.P. y cols. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3537-46.
78. Cho S.K. y cols. Factors associated with time to diagnosis from symptom onset in patients with early rheumatoid arthritis. *Korean J. Intern. Med.* 2019;34:910.
79. Liao K.P. y cols. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2009;21:279.
80. Verschure P.J. y cols. Chondrocyte IGF-1 receptor expression and responsiveness to IGF-1 stimulation in mouse articular cartilage during various phases of experimentally induced arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1995;54:645-53.
81. Lu M.C. y cols. Increased miR-223 expression in T cells from patients with rheumatoid arthritis leads to decreased insulin-like growth factor-1-mediated interleukin-10 production. *Clin. Exp. Immunol.* 2014;177:641-51.
82. Li S. y Micheletti R. Role of diet in rheumatic disease. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2011;37:119-33.
83. Remans P. y cols. Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: clinical and biochemical effects. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004;58:839-45.
84. Galli C. y Calder P.C. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. *Ann. Nutr. Metab.* 2009;55:123.
85. Mangge J.H. y cols. Diet and rheumatoid arthritis—a review. *Scand. J. Rheumatol.* 1999;28:201-9.
86. Stamp L.K. y cols. Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum.* 2005;35:77-94.
87. Dawczynski C. y cols. Long-term moderate intervention with n-3 long-chain PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Br. J. Nutr.* 2009;101:1517-26.
88. González L.C. y cols. Importance of nutritional treatment in the inflammatory process of rheumatoid arthritis patients; a review. *Nutrición Hospitalaria.* 2014;29:237-45.
89. Parke A. y Hughes G. Rheumatoid arthritis and food: a case study. *Br. Med. J. (Clin Res Ed).* 1981;282:2027-9.
90. Panush R.S. y cols. Food-induced (allergic) arthritis. Inflammatory arthritis exacerbated by milk. *Arthritis Rheum.* 1986;29:220-6.
91. Li J. y cols. The pathogenesis of rheumatoid arthritis is associated with milk or egg allergy. *N. Am. J. Med. Sci.* 2016;8:40.
92. Merlino L.A. y cols. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis & Rheumatism.* 2004;50:72-7.