



**INFLUENCIA DEL PATRÓN DE ALIMENTACIÓN Y DE
FACTORES DIETÉTICOS EN EL LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO (LES)**

Gabriela Pocovi Gerardino

Tesis Doctoral

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

Facultad de Ciencias de la Salud

Universidad de Granada

Granada, 2020



**INFLUENCIA DEL PATRÓN DE ALIMENTACIÓN Y DE FACTORES
DIETÉTICOS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

**THE IMPACT OF EATING PATTERNS AND DIETARY FACTORS IN
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**

Esta tesis doctoral ha sido realizada bajo la dirección y tutela de:

Blanca Rueda Medina

Norberto Ortego Centeno

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Gabriela Pocovi Gerardino
ISBN: 978-84-1306-762-9
URI: <http://hdl.handle.net/10481/66643>

Memoria presentada por D^a Gabriela Pocovi Gerardino para optar por el grado de Doctora por la Universidad de Granada.

El presente trabajo ha sido realizado bajo la supervisión de la Dra. Blanca María Rueda Medina y el Dr. Norberto Ortego Centeno.

El proyecto de investigación presentado ha recibido financiación de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (*Proyecto Lupus y Dieta Mediterránea “LYDIMED” – PI-0523-2016*).

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, por abrazarme en mis momentos de incertidumbre y confusión, por enseñarme a ser compasiva y vulnerable y a perdonar todos mis fallos....

A mi padre, por sostenerme y empujarme a creer en mí, por enseñarme a ser valiente y resiliente...

A mis amistades más cercanas Ro, Mari, Dani, Jesús, Sergio y aquellas que siempre llevo en mi corazón Yasmín, Mariemy, Maro, Pablo; por ser guías y acompañantes en este camino...

A la Dra. María Correa, a quien admiro por su tenacidad y motivación al logro en el trabajo y en la vida, por enseñarme y compartir conmigo tu espíritu investigador, y porque más que mi compañera de trabajo te has vuelto una gran amiga...

A la Dra. Blanca Rueda, de quien he aprendido el fascinante mundo de la investigación y quien con mucha paciencia y comprensión me ha guiado por este camino, gracias maestra...

Al Dr. Norberto Ortego, a quien admiro por su capacidad humana y de entrega por el mundo. Gracias por confiar en mi desde el primer minuto, gracias por darme la oportunidad de poder emprender este camino

cuando muchas puertas se habían cerrado. Porque gracias ti, hoy estoy aquí...

A todo mi grupo de investigación y del equipo Lydimed, José Luis, Raquel, María y Gracia por haberme ayudado y apoyado en este arduo camino de la investigación, siempre entre risas y cafés...

A mi familia, que, aunque lejos, siempre puedo sentir cerca. Abuelos y abuelas, tíos y tías, padrinos, primos y primas, hermano, cuñi y sobri gracias por estar allí siempre, algunos en el cielo y otros en la tierra, pero siempre en mi corazón. Gracias por demostrarme que el amor, no entiende de fronteras...

A mi país, Venezuela, por sentar las bases de mi educación y mis primeros valores, espero algún día verte libre, visitarte de nuevo y devolverte mucho de lo que tú me has dado...

A Granada y a España, mi segundo país, por abrirme las puertas y recibirme con los brazos abiertos. Gracias por hacerme sentir siempre como en casa...

A la vida y a mi Dios, por demostrarme que no existen fronteras cuando se quiere, cada piedra y cada curva en el camino es una prueba para seguir creciendo...

Índice

I. INTRODUCCIÓN	35
1. EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.....	37
1.1. Generalidades	37
1.2. Etiopatogenia del LES	38
1.3. Criterios diagnósticos y clínicos LES.....	42
1.3.1. Diagnóstico del LES.....	42
1.3.2. Actividad del LES.....	44
1.3.3. Daño acumulado en el LES.....	45
1.4. Indicadores y determinaciones útiles en el manejo del LES.....	45
1.4.1. Anticuerpo anti-dsDNA.....	45
1.4.2. Velocidad de sedimentación globular (VSG).....	46
1.4.3. Proteína C reactiva (PCR).....	46
1.4.4. Homocisteína.....	47
1.4.5. Complemento (C).....	47
1.5. Manejo clínico del LES	48

1.6. Morbimortalidad y enfermedad cardiovascular en el LES	50
1.7. Estado nutricional en pacientes con LES	54
2. FACTORES NUTRICIONALES, MICROBIOTA Y AUTOINMUNIDAD....	56
2.1. Fibra Dietética	58
2.2. Sal.....	59
2.3. Microbiota y autoinmunidad	61
2.3.1. Relación dieta - microbiota intestinal: impacto en el proceso inflamatorio y autoinmune.....	67
3. DIETA MEDITERRÁNEA	71
3.1. Conceptos y generalidades	71
3.2. Composición y beneficios de la dieta mediterránea	72
3.3. Dieta Mediterránea, inflamación y enfermedades cardio-metabólicas	74
3.4. Dieta Mediterránea y autoinmunidad	81
3.4.1. Factores nutricionales característicos de la DM y autoinmunidad.....	84
3.4.1.1. Aceite de oliva virgen extra (AOVE) y sus fenoles.....	84
3.4.1.2. Polifenoles.....	85
3.4.1.3. Ácidos grasos.....	88

II. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS Y DISEÑO EXPERIMENTAL	93
1. JUSTIFICACIÓN.....	95
2. OBJETIVOS	97
2.1. Objetivo general.....	97
2.2. Objetivos específicos.....	97
3. DISEÑO EXPERIMENTAL	99
3.1. Población de estudio.....	100
3.2. Procedimiento.....	100
3.2.1. Documento de recogida de datos sociodemográficos y clínicos (Anexo 5).....	101
3.2.2. Valoración antropométrica.....	102
3.2.3. Recordatorio de 24 horas.....	102
3.2.4. Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea (DM)...	103
3.2.5. Actividad física.....	104
3.2.6. Valoración del riesgo cardiovascular.....	105
3.2.6.1. Hábitos tóxicos.....	105
3.2.6.2. Presión arterial.....	105
3.2.6.3. Índice tobillo-brazo (ITB).....	105

3.3. Análisis estadísticos	106
III. PUBLICACIONES	109
1. Dietary intake and nutritional status in systemic lupus erythematosus patients	111
2. Diet Quality and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients with Systemic Lupus Erythematosus.....	131
3. Dietary inflammatory index (DII®) and cardiovascular risk markers in woman with systemic lupus erythematosus.....	155
4. The Relationships of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Homocysteine Levels With Disease Activity, Damage Accrual, and Cardiovascular Risk in Systemic Lupus Erythematosus	187
5. The Prognostic Nutritional Index and Nutritional Risk Index Are Associated with Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus.....	215
6. The impact of obesity on disease activity, damage accrual, inflammation markers and cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus	225
7. Beneficial effect of Mediterranean diet on disease activity and cardiovascular risk in Systemic Lupus Erythematosus patients: a cross-sectional study.....	247
IV. RESUMEN DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	277
1. Evaluación de los hábitos alimentarios y el estado nutricional de los pacientes con LES (publicación 1).....	280

2. Relación entre la calidad de la dieta, riesgo cardiovascular y marcadores de inflamación en pacientes con LES (publicaciones 2 y 3)	282
3. Influencia del estado nutricional de los pacientes con LES sobre los marcadores de inflamación, índices de actividad (SLEDAI) y daño (SDI) (publicaciones 4, 5 y 6).....	286
4. Papel de la Dieta Mediterránea en los pacientes con LES: relación con los índices de actividad (SLEDAI), daño (SDI) y riesgo cardiovascular (publicación 7)	296
V. CONCLUSIONES	303
VI. PERSPECTIVAS A FUTURO	307
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	313
VIII. ANEXOS	359
Anexo 1. Criterios SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) /ACR.....	361
Anexo 2. Índice de actividad lúpica SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000).....	362
Anexo 3. Índice de daño acumulado para el Lupus Eritematoso Sistémico (SLICC/ACR).....	363
Anexo 4. Consentimiento informado dirigido al paciente-participante.....	365
Anexo 5. Documento de recogida de datos sociodemográficos y clínicos.....	367

Anexo 6. Documento de recogida de registro de comidas y bebidas de 25 horas, hábitos tóxicos, antropometría y estimación de riesgo cardiovascular.....	369
Anexo 7. Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea.....	371
Anexo 8. Cuestionario internacional de actividad física (IPAQ) versión corta.....	372
Anexo 9. Otras publicaciones del doctorando.....	373
Anexo 10. Comunicaciones a Congresos.....	374
Anexo 11. Certificado de Comité de Ética.....	376

Índice de figuras

Figura 1. Patogenia del lupus eritematoso sistémico (LES).....	41
Figura 2. Mediadores de la disfunción endotelial en enfermedades inflamatorias y autoinmunes.....	53
Figura 3. Factores dietéticos y su relación con la autoinmunidad.....	57
Figura 4. Mecanismos por los cuales los microbios contribuyen al inicio o la gravedad de la autoinmunidad.....	64
Figura 5. Composición de la microbiota y su relación con las enfermedades autoinmunes sistémicas.....	66
Figura 6. Fibra dietética, ácidos grasos de cadena corta y homeostasis intestinal.....	68
Figura 7. Rol de los macrófagos en la aterosclerosis.....	77
Figura 8. Rol de los linfocitos T en la aterosclerosis.....	78
Figura 9. Inflamación crónica en la insulinoresistencia.....	79
Figura 10. Diversos mecanismos por los cuales la dieta mediterránea podría influenciar en el desarrollo de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.....	83
Figura 11. Principales puntos de acción propuestos de los polifenoles en enfermedades autoinmunes.....	86
Figura 12. Mecanismo de acción de los ácidos grasos provenientes de la dieta sobre las células T.....	90
Figura 13. Diseño experimental seguido en el desarrollo de la presente Tesis Doctoral.....	99

Abreviaturas

ACR Colegio americano de reumatología

ADN ácido desoxirribonucleico

AECA Anticuerpos anti-células endoteliales

AGCC ácidos grasos de cadena corta

AINEs Antiinflamatorios no esteroideos

ANA Anticuerpo antinuclear

Anti-dsDNA anticuerpo anti ADN de doble hélice

AOVE aceite de oliva virgen extra

APLA Anticuerpos antifosfolípidos

AR Artritis Reumatoide

ARN ácido ribonucleico

AZA Azatriopina

BFS bacterias filamentosas segmentadas

BMB Belimumab

C3 Complemento C3

C4 Complemento C4

CDs, células dendríticas

COX ciclooxigenasas

CPAs células presentadoras de antígenos

CT colesterol total

CYC Ciclosporina

DM 1 diabetes mellitus tipo 1

DM Dieta Mediterránea

ECV Enfermedad Cardiovascular

EII enfermedad inflamatoria intestinal

EM Esclerosis múltiple

eNOS Óxido nítrico sintetasa endotelial

ERK-1/2 quinasas reguladas por señal extracelular

EULAR Liga europea contra el reumatismo

GC Glucocorticoides

GV Grasa visceral

HCY Homocisteína

HDL lipoproteínas de alta densidad

ICAM-1 Molécula de adhesión intercelular-1

IFN Interferón

IL interleuquina

ILCs células linfoides innatas

IMC Índice de masa corporal

iNOS óxido nítrico sintetasa

IPAQ Cuestionario internacional de actividad física

ITB Índice tobillo brazo

JAK/STAT Janus-Quinasas

LDL lipoproteínas de baja densidad

LES Lupus eritematoso sistémico

LOX lipoxigenasas

LPS lipopolisacárido bacteriano

MAPK protein quinasas MAP

MFM Micofenolato de mofetilo

MMP-3 metaloproteinasa 3 (MMP-3),

MTX Metrotexato

MUFAs, ácidos grasos monoinsaturados

NaCl cloruro de sodio

NF- κ B Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

Nox1 NADPH oxidasa 1

OA Osteoartritis

ON óxido nítrico

p38 / SAPK proteínas quinasas activadas por estrés

PA Presión Arterial

PAD Presión Arterial Diastólica

PAI-1 factor activador de plasminógeno 1

PAS Presión Arterial Sistólica

PBMC células de sangre periférica

PCR Proteína C reactiva

PGE Prostaglandinas

PI3K / Akt fosfatidilinositol 3-quinasa / proteína quinasa B

PLA 2 fosfolipasa A2

PREDIMED Prevención con Dieta Mediterránea

PUFAs ácidos grasos poliinsaturados

Rec 24 h Recordatorio 24 horas

RNS, especies reactivas de nitrógeno

ROS Especies reactivas de oxígeno

RTX Rituximab

SDI Índice de daño

SFAs ácidos grasos saturados

SLICC Índice clasificatorio del lupus eritematoso sistémico

TAT complejos trombina-antitrombina

TG triglicéridos

TNF- α Factor de necrosis tumoral alfa

Treg T reguladores

VCAM-1 Molécula de adhesión celular vascular-1

VSG Velocidad de sedimentación globular

25-OH VitD 25 hidroxí vitamina D

INFLUENCIA DEL PATRÓN DE ALIMENTACIÓN Y DE FACTORES DIETÉTICOS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una de las enfermedades autoinmunes más representativas caracterizada por una afectación multiorgánica, de curso clínico variable y con una elevada morbimortalidad relacionada con su evolución, complicaciones asociadas (enfermedad cardiovascular o nefritis lúpica, entre otras) y con los efectos secundarios inducidos por los actuales esquemas de tratamiento. La causa exacta del lupus aún se desconoce, pero se sabe que resulta de la interacción entre factores genéticos, hormonales, inmunológicos y ambientales (exposición a rayos UV, tóxicos, estilo de vida) que dan lugar a una respuesta autoinmune crónica, marcada por la producción de autoanticuerpos e inmunocomplejos capaces de afectar a prácticamente cualquier órgano o tejido.

La alimentación y el estilo de vida juegan un papel fundamental en el desarrollo, mantenimiento y funcionamiento de las células del sistema inmunitario. La calidad de la dieta y sus factores nutricionales podrían ejercer un importante papel inmunomodulador debido a su capacidad de generar cambios en el metabolismo, en la diversidad de la microbiota intestinal, en los niveles de inflamación y en el propio sistema inmunológico. En esta línea, está ampliamente avalado que la Dieta Mediterránea (DM) ejerce un efecto protector frente a la aparición de numerosas enfermedades crónicas con un marcado componente inflamatorio (diabetes tipo II, obesidad, riesgo cardiovascular y cáncer). En estudios recientes realizados en patologías como la artritis

reumatoide (AR), la osteoartritis (OA) y la esclerosis múltiple (EM) se está demostrando también que el estilo de vida y la adopción de patrones de alimentación saludables como la DM podrían impactar positivamente en las enfermedades autoinmunes. Sin embargo, hasta la fecha existen pocos estudios que hayan investigado el impacto de la alimentación sobre el LES y en concreto, y hasta dónde llega nuestro conocimiento, ningún estudio ha investigado la influencia del patrón de alimentación y de la DM en el LES.

Considerando la capacidad de ciertos factores dietéticos en general y de la DM en particular, de ejercer efectos beneficiosos sobre enfermedades crónicas y autoinmunes, se planteó como objetivo general de la presente tesis doctoral investigar la influencia de diversos factores dietéticos y del patrón de alimentación en el LES.

Los resultados obtenidos revelan que de forma general que, el patrón de dieta en pacientes con LES se caracteriza por ser de tipo occidental, con baja ingesta de fibra dietética, grasas antiinflamatorias y micronutrientes esenciales (calcio, iodo, magnesio, ácido fólico o vitaminas A/D), así como alta ingesta de carnes y grasas refinadas, aspectos de gran relevancia teniendo en cuenta el alto riesgo de malnutrición, infecciones, osteoporosis y enfermedades cardiovasculares en el LES.

Por otro lado, se encontró que los pacientes con un tipo de dieta proinflamatoria determinada a través del Índice Inflamatorio de la dieta (IID[®]) presentan un perfil lipídico menos favorable. Sin embargo, no se observaron asociaciones significativas entre la dieta, factores dietéticos, IID[®] y marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) o la homocisteína (Hcy). Adicionalmente, observamos que los niveles de estos

dos marcadores proinflamatorios se correlacionan significativamente con un mayor riesgo cardiovascular en los pacientes con LES.

Otro hallazgo de relevante fue que los pacientes con LES que son obesos presentan significativamente mayores índices de actividad de la enfermedad (SLEDAI), acumulación de daños (SDI) y niveles más altos de PCR, triglicéridos (TG) y presión arterial (PA) con respecto a individuos en categorías de sobrepeso o normopeso. De forma similar, el estado inmuno-nutricional medido a través de índices de objetivos como el *Prognostic Nutritional Index* (PNI) y el *Nutritional Risk index* (NRI), se relacionó también con la actividad del LES (SLEDAI) y en concreto el NRI también con el daño acumulado (SDI). De esta forma, nuestros hallazgos sugieren que el estado antropométrico, nutricional y el nivel de inflamación podrían estar influyendo sobre los indicadores clínicos de actividad, acumulación de daños y riesgo cardiovascular en el LES.

Tras analizar por primera vez el papel de la adherencia a la DM en el LES, se ha evidenciado que los pacientes con una mayor adherencia a este patrón de alimentación tenían mejores perfiles antropométricos, menor riesgo cardiovascular y un mejor perfil de marcadores inflamatorios y de inmunidad. Resaltar que además los pacientes con mayor adherencia a la DM presentaron también niveles significativamente menores en las puntuaciones de SLEDAI y SDI, pudiéndose demostrar una asociación inversa entre la adherencia a la DM y el riesgo de tener LES activo o la presencia de daño. Estos efectos beneficiosos de la DM que afectan positivamente el curso y el pronóstico del LES podrían ser reflejo de cambios favorables sobre el sistema inmunitario, marcadores de inflamación y factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) que este patrón dietético estaría modulando.

En conclusión, los hallazgos de esta tesis doctoral apuntan a que la dieta ejercería un importante impacto en el LES, el cual podría explicarse no sólo por sus beneficios en la inflamación y en la disminución de indicadores clínicos de actividad y severidad sino también por su impacto en el nivel de grasa y adiposidad visceral, factores que se han relacionado positivamente con un peor pronóstico de la enfermedad. Por lo tanto, sería interesante considerar el asesoramiento dietético como estrategia importante en el manejo de los pacientes con LES junto con las terapias habituales, para ayudarles a mejorar los hábitos nutricionales e implementar un patrón dietético saludable de tipo mediterráneo en estos pacientes.

THE IMPACT OF EATING PATTERNS AND DIETARY FACTORS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

SUMMARY

Systemic lupus erythematosus (SLE) is one of the most prevalent autoimmune diseases. SLE is an inflammatory disease with a wide range of clinical symptoms affecting multiple organs. It has high morbidity and mortality rates mostly associated with an elevated risk of developing cardiovascular disease (CVD), lupus nephritis and other side effects caused by medical treatment. It remains unknown the exact cause of lupus, but it results from the interaction of genetics, hormonal, immunological and environmental factors (exposure to UV rays, toxins, stress, diet and lifestyle) that may turn into a chronic inflammatory and autoimmune response characterized by the production of autoantibodies and immune complexes towards most organs and tissues.

Diet and lifestyle play a fundamental role in the development, maintenance and function of immune system. Diet quality and its nutritional factors would play an important immunomodulatory role due to its ability to generate changes in metabolism, shaping the diversity of the microbiome and controlling systemic inflammation.

In this line, it has been shown that the Mediterranean Diet (Med Diet), a traditional dietary pattern based on minimally processed foods and a high intake of vegetables, fruits, whole grains, fish, and (cold pressed extra virgin) olive oil exerts a protective effect towards several chronic, autoimmune and inflammatory conditions including type 2

diabetes, obesity, cancer and cardiovascular disease (CVD). Also, recent studies have demonstrated that Med Diet may increase physical function, quality of life and vitality in autoimmune conditions such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and multiple sclerosis. However, to date there are few studies investigating the impact of diet on SLE and specifically, to our knowledge, no study has related the influence of eating patterns and Med Diet on SLE.

Bearing the above in mind, the main objective of the doctoral thesis is to assess the influence of the diet and eating patterns on SLE.

Our results show that diet pattern in patients with SLE is characterized by being western-like, with low intake of dietary fiber, anti-inflammatory fats and essential micronutrients (calcium, iodine, magnesium, folic acid or vitamins A / D), and a high intake of red meats and saturated/hydrogenated fats which would be very important considering the high risk of malnutrition, infections, osteoporosis and cardiovascular diseases in SLE.

On the other hand, it was found that a pro-inflammatory diet measured through the Inflammatory Diet Index (IID[®]) is associated with an unfavorable lipid profile in SLE patients. However, no significant associations were found between diet, dietary factors, IID[®], and inflammation markers such as C-reactive protein (CRP) and homocysteine (Hcy). Additionally, both CRP and Hcy levels were significantly correlated with increased cardiovascular risk in SLE patients. It was also observed that patients with SLE who are obese have higher disease activity and damage, measured through the SLEDAI and SDI respectively, and also presented higher levels of CRP, triglycerides (TG) and blood pressure

(BP) with respect to individuals in overweight or normal categories. The immuno-nutritional status measured through the Prognostic Nutritional Index (PNI) and the Nutritional Risk index (NRI) were also related to SLE activity (SLEDAI) and, in particular, the NRI was also associated with damage (SDI). In this way, the anthropometric and nutritional status and the inflammatory levels may influence SLE activity, damage accrual and cardiovascular risk.

After analyzing for the first time the role of Med Diet on SLE, we observed that patients with greater adherence to this diet pattern had better anthropometric profiles, lower CVD risk and a better profile of inflammatory and immunity markers. Patients with greater adherence to Med Diet had also lower SLEDAI and SDI scores, and an inverse association was found between Med Diet and the risk of having an active SLE or damage accrual. The beneficial effects of Med Diet on SLE could be explained by positive changes in the immune system, modulation of the inflammation and a reduction of CVD risk factors.

In conclusion, the results of the present doctoral thesis reveal that, diet would have an important impact on SLE, which could be explained not only by its benefits on inflammation and the significant reduction in clinical indicators of activity and damage, but also by its impact on lowering body fat and visceral adiposity, both markers associated with a worsened prognosis of the disease. Therefore, it would be important to consider dietary advice as part of an effective management of SLE patients, which would help to improve their diet quality and to practice healthy dietary patterns such as the Med Diet.

I. INTRODUCCIÓN

1. EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

1.1. Generalidades

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una de las enfermedades autoinmunes sistémicas más representativas con un curso clínico increíblemente variable, impredecible e intermitente. Se caracteriza principalmente por la producción de una gran cantidad y variedad de autoanticuerpos dirigidos principalmente contra los antígenos nucleares, los cuales ejercen el rol central en la patogenia del LES pudiendo afectar a prácticamente todos los órganos y sistemas (Azevedo, Murphy, & Isenberg, 2014). Algunas de las principales manifestaciones que presentan los pacientes son: mucocutáneas, hematológicas, neuropsiquiátricas, osteomusculares, serositis, fiebre y la nefritis lúpica que afecta a cerca del 70% de los casos (Tamirou et al., 2018). Su carácter crónico, inflamatorio y multi-orgánico hace que tenga una elevada morbimortalidad relacionada principalmente con el fallo renal (Tamirou et al., 2018), infecciones y la afectación cardiovascular (Azevedo et al., 2014), no sólo por la propia evolución de la enfermedad sino también por los efectos secundarios inducidos por los fármacos usados para su tratamiento (Bengtsson & Rönnblom, 2017).

Las estimaciones de prevalencia e incidencia varían mucho según la población de referencia a lo largo del mundo. La mayor incidencia se observa en Norte América (23.2 casos/100 000 personas por año) y las menores en África y Ucrania (0.3 casos/100 000 personas por año) (Rees, Doherty, Grainge, Lanyon, & Zhang, 2017). De forma general, Europa presenta una baja incidencia del LES, mientras que Asia, Australia y América tienen mayores cifras (Rees et al., 2017). En España se calcula una

incidencia de 2-4 por cada 100,000 personas por año (Rees et al., 2017). Factores como el sexo, la edad y la raza están relacionados con la patogenia de la enfermedad, que es mucho más frecuente en mujeres en edad fértil, con una relación 9:1 frente a hombres (Rubtsov, Rubtsova, Kappler, & Marrack, 2010) y en personas de raza africana (Lim & Drenkard, 2015). La edad de comienzo puede oscilar entre los 16 y los 55 años (Tamirou et al., 2018), pero el 10-20 % de los casos aparecen antes de esa edad y el 8-15 % después (Bertsias, Pamfil, Fanouriakis, & Boumpas, 2013; Ponst-Estel, Alarcón, Scofield, Reinlib, & Cooper, 2010). No obstante, puede aparecer en personas de ambos sexos y de cualquier edad con manifestaciones clínicas muy diversas y con un curso altamente variable (Von Feldt, 1995).

1.2. Etiopatogenia del LES

Los mecanismos fisiopatológicos del LES son comunes a otras enfermedades autoinmunes e involucran la pérdida de tolerancia y reconocimiento de las células propias. El inicio clínico del LES requiere una interacción de factores genéticos, ambientales y hormonales sumados a la inmunidad propia del huésped (Fava & Petri, 2019). La susceptibilidad genética se estima en un 11 a 50% en gemelos monocigotos y en familias de alto riesgo (Generalì, Ceribelli, Stazi, & Selmi, 2017). El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) fue el primer locus de riesgo asociado con el LES y la presencia de sus alelos confiere la mayor susceptibilidad genética para el desarrollo de la enfermedad (Tsokos, Lo, Reis, & Sullivan, 2016). Este hallazgo apoya la teoría de que la patogenia de la enfermedad está asociada a los linfocitos T, ya que su activación depende de las proteínas MHC (Tsokos et al., 2016). En la última década, se han realizado numerosos estudios de asociación genética habiéndose encontrado más de 40 de riesgo para el LES. Los datos de estudios de asociación del genoma han identificado tres vías celulares

principalmente: señalización por linfocitos T y B; vías de señalización a través del interferón (IFN) que implica la detección de ácidos nucleicos o la producción y respuesta a los IFN; y mecanismos que involucran la eliminación de inmunocomplejos y otros desechos (Tsokos et al., 2016). Destacar, que muchas de estas regiones del genoma están asociadas también con múltiples enfermedades autoinmunes (Tsokos et al., 2016).

De gran relevancia también, es el papel de la epigenética en el desarrollo del LES, la cual estudia la presencia de cambios en la expresión de genes sin alteración en la secuencia de nucleótidos (Tsokos et al., 2016). En los últimos años, la epigenética está comenzando a recibir atención en el campo de la reumatología y la autoinmunidad por su capacidad de generar cambios en la expresión de genes que pudieran aumentar el riesgo de padecer enfermedades autoinmunes y que explicarían las diferencias encontradas en el desarrollo y pronóstico de la enfermedad en gemelos monocigotos (Tsokos et al., 2016). Los procesos de epigenética estarían altamente influenciados por la exposición a factores ambientales.

En cuanto a los factores ambientales, a pesar de que a la fecha no se conoce ningún desencadenante en concreto, se sugiere que la interacción de estos sumado a la susceptibilidad genética sería de gran relevancia. La luz ultravioleta es el factor ambiental más reconocido, pero también el uso de ciertos fármacos (Gold, 1951), tabaco (Costenbader et al., 2004), infecciones víricas como el Epstein-Barr (Illescas-Montes, Corona-Castro, Melguizo-Rodríguez, Ruiz, & Costela-Ruiz, 2019), exposición a sílica (Parks et al., 2002), mercurio (Crowe et al., 2017), niveles de vitamina D (Hassanalilou et al., 2018), así como el estilo de vida donde se implican el estrés (Song et al., 2018) y la alimentación (Constantin et al., 2018).

I. Introducción

De esta forma, la combinación de factores genéticos, ambientales y hormonales generan estímulos proinflamatorios a través de citoquinas y la pérdida de la tolerancia inmune a los autoantígenos (Tsokos et al., 2016). Las señales generadas por los autoantígenos, a través de receptores de membrana y las citoquinas proinflamatorias producidas por los linfocitos T da lugar a la producción de autoanticuerpos (Zharkova et al., 2017). Estos autoantígenos forman inmunocomplejos con los autoanticuerpos que pueden depositarse en diversos órganos dando lugar a inflamación y daño tisular sistémico, siendo característica en el LES la producción y elevación de los anticuerpos antinucleares (Zharkova et al., 2017). Adicionalmente, la autoinmunidad se ve reforzada por alteraciones en la respuesta inmune innata que impiden eliminar los productos de desecho de la apoptosis celular, junto con trampas extracelulares de neutrófilos, cambios en el perfil de los linfocitos y mecanismos mediados por el interferón (Tsokos et al., 2016).

En el LES existe entonces una alteración de la inmunidad innata y adaptativa. Se sabe que la autoinmunidad es mediada principalmente por linfocitos del tipo “T helper 2” (Th2), sin embargo a ello se suma una polarización de los linfocitos T hacia un perfil “T helper 17” (Th17) y una menor producción de linfocitos reguladores (Treg) lo cual parece determinar en gran medida la gravedad de la enfermedad (Tsokos et al., 2016). Además, los linfocitos B, estimulados por los linfocitos T y citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el interferón gamma (IFN- γ) y la interleuquina 10 (IL-10) generan cambios en la producción de inmunoglobulinas por parte de las células B y promueven la producción de autoanticuerpos de alta afinidad volviéndose autorreactivos y siendo responsables del daño tisular [21]

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

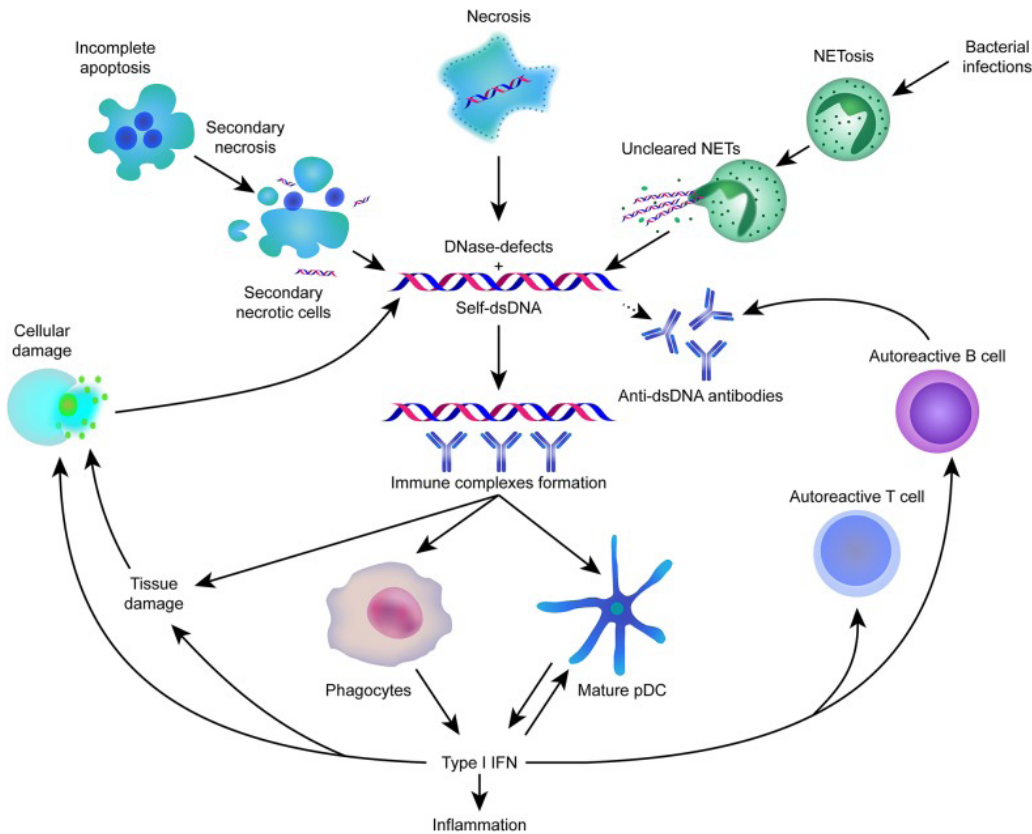


Figura 1. Patogénesis del LES. La patogénesis del LES se produce a través de la interacción de mecanismos que involucran la inmunidad innata y adaptativa. La producción de linfocitos T y B autorreactivos genera la producción de anticuerpos antinucleares (Anti-dsDNA) y de inmunocomplejos que se depositan sobre los órganos diana produciendo el daño tisular. A esto se suma una inadecuada eliminación de los productos de desecho de la apoptosis celular y un aumento de los niveles de interferón. Fuente: Borros Arneith. Systemic Lupus Erythematosus and DNA Degradation and Elimination. Defects. Front. Immunol., 2019 doi: 10.3389/fimmu.2019.01697.

La mayoría de los pacientes con LES tienen autoanticuerpos circulantes en sangre y más del 95% tienen anticuerpos antinucleares (ANA) dirigidos preferentemente, pero no de forma exclusiva, contra componente el núcleo de la célula (Choi & Fritzler, 2019; Petri et al., 2012). El anticuerpo antinuclear más conocido y específico del LES es el anti-ADN bicatenario, en inglés, *anti-double stranded DNA antibodies*

(Anti-dsDNA), presente en el 60 a 70% de los pacientes con SLE (Becker et al., 2019; Choi & Fritzler, 2019; Petri et al., 2012). En general, el título o nivel de anticuerpos anti-dsDNA el cual se correlaciona con la actividad de la enfermedad (Petri et al., 2012). Pero en el LES se han descrito más de 60 autoanticuerpos, entre ellos Otros anticuerpos como los anti-Smith (anti-Sm), de alta especificidad pero baja sensibilidad, pues están presentes en tan solo el 5-30% de los casos , los antinucleosoma, que se han relacionado con actividad de la enfermedad o los anti-U1-RNP dirigidos contra componentes de pequeñas ribonucleoproteínas nucleares (snRNP) (Choi & Fritzler, 2019). En el caso de los anti-U1RNP a pesar de encontrarse en gran proporción en el LES, también han sido reportados en muchas otras enfermedades autoinmunes (Choi & Fritzler, 2019). Otros anticuerpos como los anti-ribosomales (Anti-Rib-P), anti-Ro, anti-LA y los anticuerpos antifosfolípidos: anticardiolipina (aCL), anti beta2 glicoproteína 1 (β 2-GPI) entre otros pueden presentarse también en el LES(Choi & Fritzler, 2019).

La acción de los inmunocomplejos en órganos diana se relaciona con la patogenia del LES y dependiendo del órgano afectado la enfermedad puede cursar con un amplio espectro de manifestaciones clínicas incluyendo afectación cutáneo-mucosa, articular, cardiovascular, hematológica, neuropsiquiátrica o renal como la nefritis lúpica, entre otras (La Paglia et al., 2017).

1.3. Criterios diagnósticos y clínicos LES

1.3.1. Diagnóstico del LES

En la práctica clínica, se han establecido diferentes herramientas y marcadores para diagnosticar a los pacientes, así como para clasificar el

estado y progresión de la enfermedad. Los más conocidos y utilizados son los desarrollados por el *American College of Rheumatology* (ACR) creados en 1971, y revisados en 1982 y 1997 (Hochberg, 1997). Más recientemente surgen los criterios SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) /ACR, según los cuales un paciente debe cumplir las siguientes condiciones para ser clasificado/diagnosticado como LES: tener biopsia renal propia de la enfermedad más ANAs o anti-dsDNA (+), o cumplir 4 de 17 criterios (al menos uno clínico y otro inmunológico), que no tienen que aparecer de forma simultánea (Petri et al., 2012) (Anexo 1) y los más recientes de la ACR/EULAR de 2019 en los que la clasificación exige la presencia de ANA positivos a título superior a 1/80 (Aringer, Leuchten, & Johnson, 2020).

Los criterios clínicos incluyen: presencia de alteraciones cutáneas crónicas o agudas, úlceras orales o aftas, alopecia, sinovitis en dos o más articulaciones, serositis, nefropatía, alteraciones neurológicas, anemia hemolítica, leucopenia ($< 4000/\text{mm}^3$) o linfopenia ($< 1000/\text{mm}^3$). Los criterios inmunológicos comprenden: presencia de ANA, anti-dsDNA, anti-Smith (anti-Sm) o anticuerpos antifosfolípidos así como la presencia de niveles bajos de anticuerpos C3, C4 y/o CH50 o positividad en el test de Coombs directo (Petri et al., 2012). En la práctica clínica los criterios no han desplazado unos a otros, sino que se tienden a aplicar de forma conjunta.

1.3.2. Actividad del LES

Para evaluar la actividad de la enfermedad se han desarrollado diferentes índices, de los cuales el más utilizado en la práctica clínica es el SLEDAI-2K (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*) (D. D. Gladman, Ibañez, & Urowitz, 2002). El índice de actividad

I. Introducción

de la enfermedad (SLEDAI) es una lista de 24 ítems o descriptores en los cuales se evalúan 9 órganos o sistemas, 16 de éstos son ítems clínicos y 8 son parámetros de laboratorio. Los valores de cada descriptor van de 1 a 8, lo que permite un valor máximo del índice de 105. Cada descriptor se evalúa en los 10 días previos al de la evaluación (Anexo 2).

Se asignan 8 puntos por la presencia de criterios clínicos graves que incluyen convulsiones, psicosis, síndrome orgánico cerebral, alteraciones visuales, alteraciones de pares craneales, cefalea lúpica, enfermedad cerebro-vascular y vasculitis. Se asignan 4 puntos por la presencia de criterios clínicos como miositis y artritis y alteraciones de laboratorio como presencia de cilindros urinarios, hematuria (>5 hematíes/campo, proteinuria (>5g/24 horas) y piuria (>5 leucocitos/campo en ausencia de infección); 2 puntos por la aparición clínica de algún exantema, alopecia, úlceras bucales, pleuritis o pericarditis y a nivel de laboratorio por disminución de los niveles del complemento (C3, C4 o CH50) o aumento de los niveles de anticuerpo anti-dsDNA por encima de los niveles normales. Por último, se asigna 1 punto por la presencia de fiebre, trombopenia (<100,000 plaquetas/mm³) o leucopenia (<3,000 células/mm³) (D. D. Gladman et al., 2002).

La sumatoria de todos los criterios permite obtener el resultado final. Este índice tiene en cuenta las manifestaciones presentes en el momento actual y hasta 10 días antes del momento de la evaluación. Una puntuación de 6 se considera clínicamente importante. Se ha mostrado como un índice reproducible, incluso en la práctica clínica y por médicos poco expertos. Se ha mostrado sensible al cambio, útil en niños y con valor pronóstico (D. D. Gladman et al., 2002) (Touma, Gladman, & Urowitz, 2013).

1.3.3. Daño acumulado en el LES

El daño crónico acumulado bien sea por la enfermedad, sus complicaciones o los tratamientos utilizados, se mide mediante el índice de daño o cronicidad. En 1996, el grupo SLICC en colaboración con la ACR, desarrollaron el índice de daño SLICC/ACR o SDI (*Systemic Damage Index*) (D. Gladman et al., 1996) (Anexo 3). Este índice recoge el daño acumulado e irreversible (debido a la propia enfermedad, a los tratamientos utilizados o a problemas intercurrentes), desde el inicio de la enfermedad e independientemente de la causa, en 12 sistemas (D. Gladman et al., 1996). Los ítems deben estar presentes durante al menos 6 meses y se basan fundamentalmente en criterios clínicos (D. Gladman et al., 1996). La mayoría de los ítems puntúan con un valor de 1 si hay presencia o cero si hay ausencia, pero algunos pueden puntuar entre 2 y 3 si hay recurrencia, siendo la puntuación total desde 0 a 49 (D. Gladman et al., 1996). Es un índice validado y reproducible relacionado con mortalidad en el LES (Nived, Jönsen, Bengtsson, Bengtsson, & Sturfelt, 2002).

1.4. Indicadores y determinaciones útiles en el manejo del LES

1.4.1. Anticuerpo anti-dsDNA

Es el anticuerpo antinuclear más conocido y específico del LES presente en el 60 a 70% de los pacientes. Constituye un potente parámetro para el diagnóstico y clasificación del LES, relacionándose más específicamente con afectación renal, manifestaciones cutáneas y neurocognitivas (Wang & Xia, 2019). Las pruebas de anticuerpos anti-ADN pueden ser positivas al menos 2 años antes del diagnóstico clínico

de LES, y un aumento en los niveles séricos es considerado un posible predictor de brotes en los siguientes 6 meses (Pan et al., 2014). Aunque la asociación entre niveles altos de anticuerpos anti-dsDNA y la actividad de la enfermedad se ha estudiado ampliamente, existen diferencias significativas entre poblaciones y cohortes, que podrían deberse a las diversas formas y el amplio espectro de manifestaciones que se presentan en la enfermedad (Wang & Xia, 2019).

1.4.2. Velocidad de sedimentación globular (VSG)

Suele elevarse en el 90% de los pacientes con LES, y se relaciona con la actividad de la enfermedad, brotes o períodos de mayor inflamación y autoinmunidad (Firooz et al., 2011). Un importante estudio con una cohorte que involucró a miles de pacientes reveló que los valores de VSG se asocian con varios indicadores de la enfermedad y con manifestaciones en órganos específicas como serositis, eccemas, artritis, nefritis y desórdenes hematológicos (Stojan, Fang, Magder, & Petri, 2013). Sin embargo, valores aumentados en sangre también pueden relacionarse con infecciones, neoplasias u otros procesos inflamatorios agudos (Firooz et al., 2011).

1.4.3. Proteína C reactiva (PCR)

La medición del nivel de proteína C reactiva en suero (PCR) ha sido usada como un marcador sensible de inflamación (Rhodes, Furnrohr, Vyse, Fürrohr, & Vyse, 2011). La PCR tiene un papel en la eliminación de bacterias y de células defectuosas, y también podría tener funciones inmunomoduladoras más complejas (Rhodes et al., 2011). Sus valores se han asociado con un alto riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), una de las comorbilidades más conocidas del lupus eritematoso sistémico

(C. C. C. Mok, Birmingham, Ho, Hebert, & Robin, 2013). En el caso del LES, esta proteína puede estar elevada en el curso de la enfermedad, pero no de modo llamativo y con un papel debatido (C. C. C. Mok et al., 2013). Valores altos de PCR también pueden estar presentes en procesos infecciosos, serositis o vasculitis (Firooz et al., 2011). Su medición en sangre, se realiza a través de la PCR-hs (proteína reactiva C de alta sensibilidad) cuyos valores parecen estar asociados con ciertos factores de riesgo cardiovascular en pacientes con LES, como el tabaquismo, el sexo masculino, la diabetes mellitus, un índice aterogénico más alto y antecedentes de trombosis arterial (Barnes et al., 2005).

1.4.4. Homocisteína

La homocisteína (Hcy), un aminoácido azufrado que participa en los procesos metabólicos y de metilación se asocia con un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular y disfunción endotelial (D. Bonciani et al., 2016). Los niveles de Hcy suelen estar elevados en pacientes con LES (D. Bonciani et al., 2016) y su presencia podría ser un factor contribuyente a la inflamación, el daño endotelial y la progresión de la aterosclerosis en el LES (D. Bonciani et al., 2016).

1.4.5. Complemento (C)

El sistema del complemento es una vía compleja del sistema de inmunidad innata encargado de mediar la eliminación de microbios y células defectuosas o dañadas a través de anticuerpos y células fagocíticas. Juega un papel fundamental en la eliminación de patógenos y en la lucha contra infecciones, pero también desempeña un papel clave en la respuesta inflamatoria causada por el depósito de complejos inmunes en las enfermedades autoinmunes como el LES (Sandhu & Quan, 2017).

La activación del complemento juega un papel clave en la fisiopatología y el daño inmunitario asociado al LES. En fases agudas y en etapas de mayor actividad de la enfermedad, es común encontrar niveles bajos de C3 y C4, las principales proteínas del complemento involucradas en la patogenia del LES (Sandhu & Quan, 2017). Sin embargo, es importante tener en cuenta que la disminución del complemento sérico no se asocia constantemente con brotes de la enfermedad por lo que no parece ser un indicador fiable de su actividad (Sandhu & Quan, 2017). Sin embargo, en la práctica diaria, la presencia de hipocomplementemia y títulos elevados de anti-dsDNA orientan al diagnóstico de LES (Li, Lin, Yang, Chen, & Zheng, 2015).

1.5. Manejo clínico del LES

El manejo clínico y terapéutico del lupus es variable y va a depender de la gravedad de la enfermedad, órgano afectado, características del paciente y complicaciones asociadas. Por ser una enfermedad crónica e irreversible, el principal objetivo del tratamiento es retrasar la progresión de la enfermedad, disminuir la sintomatología asociada, mejorar la calidad de vida y evitar, en lo posible, las complicaciones asociadas.

Como base del tratamiento se suelen emplear fármacos antipalúdicos o antimaláricos (hidroxicloroquina, mepacrina y cloroquina) indicados casi en la mayoría de los pacientes (Kuhn et al., 2015). Sin embargo, con frecuencia se prescriben antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), glucocorticoides (GC) e inmunosupresores (Belmont, 2013; Kuhn et al., 2015).

Los antipalúdicos ejercen su efecto principalmente a través de la inhibición de la activación de los receptores intracelulares “*toll-like*” (Ruiz-Irastorza, Ramos-Casals, Brito-Zeron, & Khamashta, 2010). Su uso puede reducir la actividad de la enfermedad en más de un 50 % y mejora significativamente la mortalidad (Ruiz-Irastorza et al., 2010). Además de su eficacia contra la artritis y las lesiones cutáneas, se ha visto una disminución en la incidencia de brotes, infecciones, y una reducción del daño acumulado en el curso de la enfermedad (Kuhn et al., 2015). Parecen también mejorar el perfil lipídico y tener un efecto protector sobre la osteoporosis inducida por glucocorticoides (Xiong & Lahita, 2014).

Los glucocorticoides actúan de forma rápida sobre el sistema inmune adaptativo y también el innato, sobre todo cuando se usan en dosis elevadas. Sin embargo, su uso se suele limitar a brotes agudos pues, buena parte del daño crónico e irreversible y de los efectos secundarios que aparecen a lo largo del tiempo en los pacientes con LES, se debe al uso de GC, por lo que se tiende a utilizar la menor dosis durante el menor tiempo posible (Al Sawah et al., 2015).

Debido a la acción más retardada de los antipalúdicos, algunos pacientes requieren el uso de tratamientos cuyo efecto sea observable a corto plazo, como GC o AINES (Kuhn et al., 2015). Sin embargo, si los GC no pueden reducirse a dosis de 5 a 7,5 mg/día en un tiempo razonable, la EULAR (*European League Against Rheumatism*) en su último reporte de 2019 recomienda la administración de fármacos inmunosupresores como la azatriopina (AZA), el metotrexato (MTX), el micofenolato mofetil (MFM) o la ciclofosfamida (CYC) para así poder reducir el uso de glucocorticoides (Fanouriakis et al., 2019).

Las terapias biológicas se utilizan en algunos casos con el fin de actuar sobre los principales mediadores de la respuesta inmune como los linfocitos B, T o interferones (Bernal, Zamora, & Navarra, 2015). El belimumab (BMB) está indicado en la enfermedad extrarrenal activa o con brotes frecuente que no responde a los tratamientos de primera línea (hidroxicloroquina y prednisona con o sin agentes inmunosupresores) (Fanouriakis et al., 2019). El uso de rituximab (RTX) se reserva para pacientes con enfermedad renal o extrarrenal, especialmente aquellos con manifestaciones hematológicas (trombocitopenia autoinmune o anemia hemolítica) o neuropsiquiátricas graves resistente a tratamientos de primera línea (Fanouriakis et al., 2019).

En la mayoría de los casos, los pacientes suelen estar polimedcados, ya que suelen agregarse según el caso, analgésicos, antihipertensivos, hipolipemiantes, protectores gástricos, vitaminas y/o minerales los cuales no están libres de efectos secundarios y podrían contribuir en ocasiones, al daño acumulado empeorando la calidad de vida de los pacientes (Xiong & Lahita, 2014).

1.6. Morbimortalidad y enfermedad cardiovascular en el LES

Desde hace ya muchos años, se recogen las causas de mortalidad en pacientes con LES. Empezando con el estudio de Cervera et al, en el que se incluyen pacientes europeos y se analizan las causas de mortalidad en una cohorte de 1000 pacientes durante 10 años siendo las principales causas de muerte: el LES activo (26,5 %), la enfermedad cardiovascular (26,5 %) y las infecciones (25 %). Las infecciones y la enfermedad activa fueron más frecuentes en los primeros 5 años, mientras que los eventos

cardiovasculares lo fueron en los últimos (Cervera et al., 2003).

En la actualidad, se acepta que a pesar de las múltiples complicaciones que surgen del proceso inflamatorio y el deterioro de la respuesta inmune, la enfermedad cardiovascular debida a un proceso de aterosclerosis temprana, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES (Abu-Shakra & Novack, 2012; McMahon, Hahn, & Skaggs, 2011; Ocampo-Piraquive, Nieto-Aristizábal, Cañas, & Tobón, 2018). Los pacientes con LES tienen un mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares de forma temprana (Magder & Petri, 2012). La etiopatogenia de la aterosclerosis acelerada en el LES no ha sido completamente dilucidada, no obstante, parece ser el resultado de la combinación de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y /o clásicos (tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión, obesidad y dislipidemia) en combinación con eventos específicos en pacientes con LES, como el proceso inflamatorio crónico, la presencia de autoanticuerpos y la interacción con los múltiples tratamientos farmacológicos que reciben durante el curso de la enfermedad (Magder & Petri, 2012). Este proceso inflamatorio crónico se caracteriza por la liberación de múltiples mediadores que crean un ambiente hostil que promueve el desarrollo de la aterosclerosis, el daño del endotelio y la progresión del LES (Steyers & Miller, 2014).

Datos obtenidos en estudios de la cohorte americana Hopkins en pacientes con LES, en la que se incluyeron más de 1800 pacientes, revelan que la tasa de ECV es 2,66 veces mayor en pacientes con LES con respecto a la población general con similares factores de riesgo (Magder & Petri, 2012). Además, se observó que la edad no es un factor de riesgo para la presencia de ECV pero que existe una asociación importante entre los

niveles de actividad de la enfermedad y de anticuerpo anti-dsDNA con la presencia de ECV (Magder & Petri, 2012). Este mismo estudio determinó que el uso de corticoides en dosis de 20 mg/día o superiores, incrementa sustancialmente el riesgo cardiovascular independientemente de la actividad de la enfermedad. El exceso de riesgo se asoció más fuertemente con la dosis actual de corticosteroides que con la dosis acumulada lo que sugiere un impacto a corto plazo del uso de corticosteroides en el riesgo de ECV (Magder & Petri, 2012).

En la fisiopatogenia del daño endotelial responsable de la aterosclerosis temprana observada en el LES y otras enfermedades inflamatorias interviene principalmente el TNF- α (factor de necrosis tumoral- α), encargado de la expresión de genes asociados a la inflamación, coagulación y proliferación celular (Steyers & Miller, 2014). El TNF- α ejerce sus efectos sobre el endotelio a través de su receptor, TNFR lo que disminuye la expresión de la proteína eNOS (óxido nítrico sintetasa endotelial) e induce la del factor de transcripción NF- κ B que promueve la activación de moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1; VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular-1), TNF- α y Nox1 (NADPH-oxidasa -1) (Bergh, Ulfhammer, Glise, Jern, & Karlsson, 2009; Kleinbongard, Heusch, & Schulz, 2010). Esta inducción de NF- κ B también está mediada por la lipoproteína de baja densidad oxidada (oxLDL), especies reactivas de oxígeno (ROS) y la unión de varios autoanticuerpos (AECA: anticuerpos anti-células endoteliales; APLA: anticuerpos antifosfolípidos; anticuerpos anti-oxLDL: anticuerpos LDL anti-oxidados) (Figura 2) (Steyers & Miller, 2014).

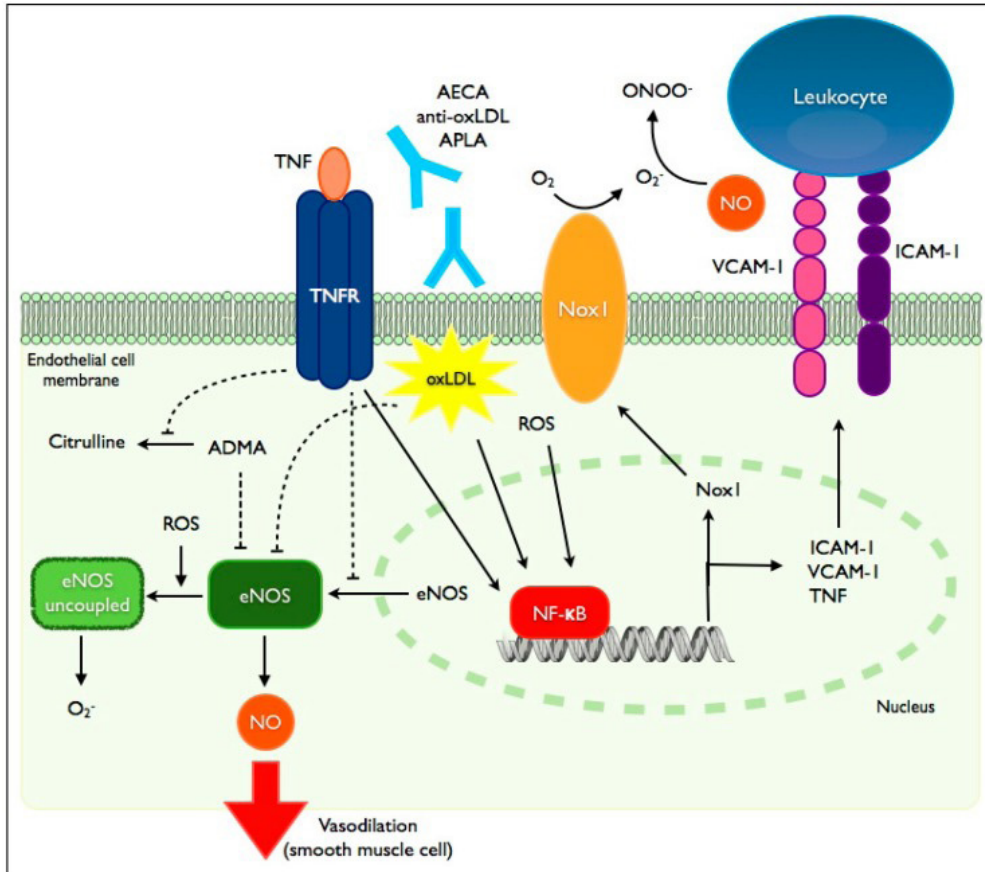


Figura 2. Mediadores de la disfunción endotelial en enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Fuente (Steyers & Miller, 2014).

En pacientes con LES, se ha observado un aumento de los niveles de moléculas de adhesión endotelial como la ICAM-1, lo cual revela la importante influencia del daño vascular en la aparición de eventos cardiovasculares en la enfermedad (Bugaña et al., 2018). Curiosamente, este mismo estudio encontró una relación entre los niveles de moléculas de activación endotelial y la presencia de marcadores de inflamación y actividad en el LES como disminución del C4 y aumento de los niveles de PCR e IL-6 (Bugaña et al., 2018). Existe también, una relación entre la inflamación y un mayor riesgo de trombosis y enfermedad cardiovascular, que podría explicarse por una posible asociación entre niveles de

marcadores inflamatorios como la PCR y la IL-6 y niveles de actividad protrombótica (medidos a través de complejos trombina-antitrombina, TAT) (Bugala et al., 2018; Van Aken, Den Heijer, Bos, Van Deventer, & Reitsma, 2000).

El rol de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como la dislipidemia y la resistencia a la insulina en la patogenia de la disfunción endotelial y la aterosclerosis en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas ha recibido también especial atención.

De forma general se ha observado que los pacientes con LES tienden a presentar dislipidemia con respecto a la población sana, mostrando niveles elevados de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteína de baja densidad (LDL) y una disminución de la proteína de alta densidad (HDL) (Machado et al., 2017; Steyers & Miller, 2014) que se relacionan con la actividad de la enfermedad (Yuan, Li, Wang, Song, & Zhang, 2016). Se ha demostrado que la inflamación modifica el colesterol LDL en partículas pequeñas y densas proaterogénicas y que el TNF- α induce su modificación mediante el aumento de los niveles de ROS (Steyers & Miller, 2014). Niveles elevados de LDL y CT se relacionan con la disfunción endotelial descrita en el LES posiblemente por una disponibilidad reducida de ON mediada por partículas de LDL oxidadas (Steyers & Miller, 2014).

1.7. Estado nutricional en pacientes con LES

La dieta y los factores dietéticos se han asociado con un mayor riesgo de desarrollo de inflamación y autoinmunidad (Thorburn, Macia, & Mackay, 2014). En el caso del LES estos factores condicionarían la

presencia de dislipidemia, obesidad, hipertensión arterial y síndrome metabólico, los cuales deben tenerse en cuenta para disminuir y controlar el riesgo cardiovascular, la principal comorbilidad en el LES (Kalck, Bonfa, & Neto, 2012).

A la fecha, muy pocos estudios han investigado los hábitos nutricionales en los pacientes que atraviesan enfermedades autoinmunes y menos aún en los pacientes con LES. De igual forma, poco se conoce acerca de cómo el estado nutricional podría relacionarse con la enfermedad. Sin embargo, es de destacar que la escasa evidencia previa apunta a que los hábitos nutricionales en pacientes con LES no suelen ser los más favorables. Un par de estudios, realizados en población brasileña y sueca muestra que la ingesta dietética en estos pacientes no es muy diferente a la de la población occidental en general, con alto consumo de azúcares, aceites y grasas refinadas, y una escasa participación de frutas y verduras, grasas omega 3 y omega 6 lo cual conllevaría a un déficit de fibra, antioxidantes y micronutrientes esenciales (Borges, dos Santos, Telles, Lanna, & Correia, 2012; Elkan et al., 2012).

Por lo tanto, valorar el estado nutricional y trabajar en el asesoramiento dietético en los pacientes con LES sería de gran relevancia para mejorar el pronóstico de la enfermedad.

2. FACTORES NUTRICIONALES, MICROBIOTA Y AUTOINMUNIDAD

El término inmunomodulación se refiere a cualquier intervención terapéutica que logre modificar la respuesta inmune. Si bien nacemos con una base genética que determina en gran parte nuestra predisposición a padecer ciertas enfermedades, se sabe que la alimentación y el estilo de vida juegan un papel fundamental en el desarrollo, mantenimiento y funcionamiento de las células del sistema inmunitario (Mazzocchi, Venter, Maslin, & Agostoni, 2017). La calidad de la dieta y su contenido en factores nutricionales con capacidad inmunomoduladora podrían ayudar a preservar la salud, influyendo en la biología humana e interconectando metabolismo, microbiota intestinal y sistema inmunológico (Del Chierico, Vernocchi, Dallapiccola, & Putignami, 2014).

Los patrones dietéticos occidentales se caracterizan por ser ricos en almidones o harinas refinadas, azúcar, sal y ácidos grasos saturados/trans con poca participación de alimentos de alta densidad nutricional que aporten fibra dietética, fitonutrientes antioxidantes naturales, ácidos grasos mono y poliinsaturados omega-3. Este tipo de alimentación que coincide con la presencia de alimentos procesados, alta en sodio, azúcares y baja en fibra dietética aumentaría el estado de inflamación del organismo, muy probablemente por la producción excesiva de citoquinas proinflamatorias causando una activación de las células del sistema inmune innato (Casas, Sacanella, & Estruch, 2016). Existen diversos mecanismos mediante los cuales la alimentación

impactaría en las enfermedades autoinmunes. Los órganos linfoides y las células del sistema inmunitario están directamente influenciados por factores ambientales, principalmente el tipo de dieta y ciertos factores nutricionales (Casas et al., 2016). En particular, los ácidos grasos mono y poliinsaturados, los ácidos grasos omega 3, antioxidantes, folatos y las vitaminas A, D y E pueden tener un papel especial en virtud de sus acciones antiinflamatorias (Casas et al., 2016; De Rosa et al., 2015). El consumo de altas cantidades de sal de mesa, cloruro de sodio o NaCl también se ha postulado como uno de los principales factores nutricionales adversos de la dieta occidental sobre la autoinmunidad.

Los diferentes factores dietéticos que podrían intervenir en el desarrollo de autoinmunidad y sus correspondientes mecanismos se resumen en la Figura 3.

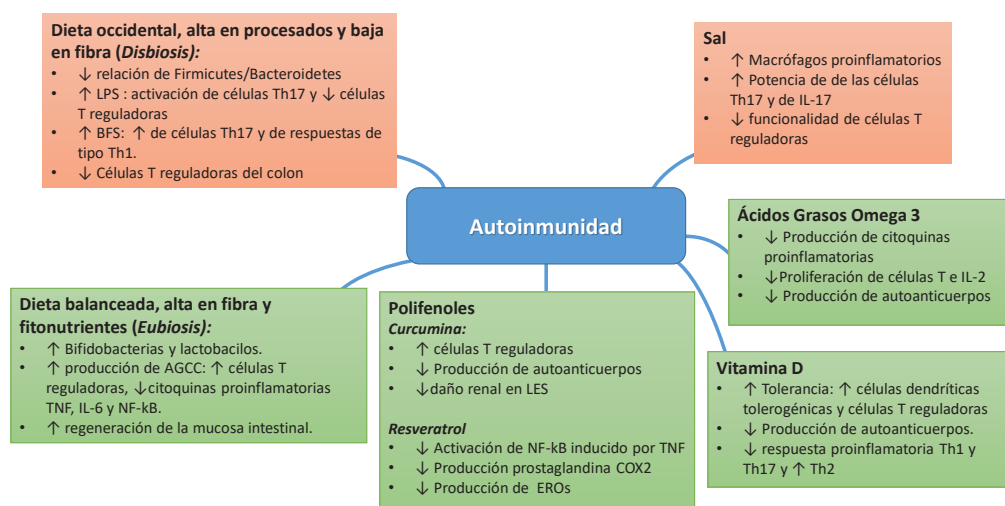


Figura 3. Factores dietéticos y su relación con la autoinmunidad. La ingesta de polifenoles, ácidos grasos omega 3 y los niveles adecuados de vitamina D reducen la autoinmunidad al modular la actividad linfocítica, disminuir la producción de autoanticuerpos y

I. Introducción

modular la producción de citoquinas. El consumo de sal se asocia a un aumento del riesgo de autoinmunidad e inflamación. La microbiota intestinal puede aumentar o disminuir el riesgo de autoinmunidad en estados de disbiosis (desequilibrio) o eubiosis (equilibrio) respectivamente del microbioma. La disbiosis surge como efecto de una dieta ultraprocesada, tipo occidental, rica en productos animales y baja en fibra mientras que el consumo de dietas ricas en fibras vegetales, prebióticos y fitonutrientes favorecen la eubiosis. NF- κ B, factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; TNF, factor de necrosis tumoral; EROs, especies reactivas de oxígeno; COX2, ciclooxigenasa 2; AGCC, ácidos grasos de cadena corta; LPS, lipopolisacárido bacteriano; BFS, bacterias filamentosas segmentadas. Fuente: elaboración propia.

2.1. Fibra Dietética

Se ha demostrado que una adecuada ingesta de fibra dietética se asocia con múltiples beneficios sobre la salud, incluyendo un menor riesgo de enfermedades crónicas y cardiovasculares y una reducción de los niveles de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva, citoquinas proinflamatorias, factor activador del plasminógeno y homocisteína (Ma et al., 2008; Wannamethee, Whincup, Thomas, & Sattar, 2009).

Estos efectos también se han podido comprobar en autoinmunidad. Un estudio reciente de intervención en pacientes con AR reportó un aumento en el número de linfocitos T reguladores circulantes, cambios favorables en la ratio Th₁ / Th₁₇, así como una disminución de los marcadores de la enfermedad después de 28 días de suplementación con 15-30 gramos de fibra dietética (Häger et al., 2019). Un estudio realizado en mujeres con LES mostró una asociación inversa entre el consumo de fibra en la dieta y la actividad de la enfermedad, observándose una disminución del LES activo, evidenciando por una reducción en los niveles de citoquinas proinflamatorias y homocisteína (Minami et al., 2011).

Otro de los mecanismos mediante los cuales la fibra dietética y el patrón de alimentación podrían ejercer un gran impacto en la modulación del sistema inmunológico, la inflamación y por tanto en el pronóstico de las enfermedades autoinmunes es a través de los cambios generados en la microbiota intestinal (Vieira, Pagovich, & Kriegel, 2014).

2.2. Sal

En los últimos años se ha comenzado a evidenciar cómo la sal (cloruro de sodio, NaCl), uno de los elementos más comunes en la dieta, es capaz de influir en la regulación del sistema inmune (Willebrand & Kleinewietfeld, 218). El consumo de sal ha aumentado de forma rápida en los últimos años tras la industrialización, la pérdida de patrones de alimentación tradicionales como la DM y la implantación del modelo de dieta occidental que ha traído como consecuencia un mayor consumo de comidas rápidas y procesadas (Appel et al., 2011). Se estima que hoy día el contenido de sal en las comidas procesadas puede ser hasta 100 veces mayor con respecto a la misma preparación, elaborada de forma tradicional y casera (Appel et al., 2011; Brown, Tzoulaki, Candeias, & Elliott, 2009).

Estudios clínicos y experimentales sostienen la posibilidad de que una alta ingesta de sodio pueda promover la inflamación y la autoinmunidad mediante la activación de los linfocitos Th17, la producción excesiva de diversas citocinas proinflamatorias (IFN- γ y IL-17) y a la diferenciación de macrófagos a un fenotipo más proinflamatorio (Sharif, Amital, & Shoenfeld, 2018; Wilck et al., 2017) (Kleinewietfeld et al., 2013). Varios estudios de intervención en modelos murinos han demostrado cómo el exceso de sal induce la diferenciación de los linfocitos T CD4+

I. Introducción

a Th17 (Kleinsteinfeld et al., 2013; Wu et al., 2013), revirtiendo los efectos supresores de los linfocitos T reguladores (Treg) y activando la serie proinflamatoria Th1 y Th17 (Sharif et al., 2018). Otros estudios han demostrado cómo en presencia de concentraciones elevadas de sal se incrementa la producción de IFN- γ por linfocitos Treg o se aumenta la producción de marcadores proinflamatorios asociados a macrófagos (Hernandez et al., 2015; Hucke et al., 2016). Asimismo, en modelos animales se ha podido corroborar el rol de una dieta alta en sodio en la exacerbación y brotes de enfermedades autoinmunes incluyendo encefalomiелitis, esclerosis múltiple (EM), LES, artritis reumatoide (AR) y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (Sharif et al., 2018).

En humanos, se ha descrito de forma preliminar una posible asociación entre el consumo de sodio y enfermedades autoinmunes como la AR (Salgado, Bes-Rastrollo, de Irala, Carmona, & Gómez-Reino, 2015; Sundstrom, Johansson, & Rantapaa-Dahlqvist, 2015; Sundström, Johansson, & Rantapää-Dahlqvist, 2015) y la EM (Farez, Fiol, Gaitán, Quintana, & Correale, 2015). La sal parece contribuir al desarrollo o exacerbación de estas patologías, aunque los mecanismos subyacentes aún son desconocidos. Recientemente, un estudio en pacientes con AR y LES describió el efecto de la sal en la inmunidad adaptativa, sugiriendo que una restricción en la ingesta de sodio podría contribuir a controlar la respuesta inflamatoria (Scriver et al., 2017).

Además del papel que juega una alta ingesta de sodio en la inflamación y la autoinmunidad, se conoce también su efecto negativo en la hipertensión, la enfermedad cardiovascular y la diabetes (Kong, Baqar, Jerums, & Ekinici, 2016). Además, podría afectar la actividad renal y la regulación de los niveles de sodio, potasio y agua (McMaster, Kirabo,

Madhur, & Harrison, 2015). Por lo que, los beneficios de un patrón de alimentación tradicional, alto en agua, potasio y moderado en sodio, como el presente en la DM podría tener efectos beneficiosos en el LES que no sólo se explicarían por sus efectos en la inmunidad sino también en la reducción de las complicaciones cardiovasculares asociadas y comorbilidades.

2.3. Microbiota y autoinmunidad

El organismo humano alberga en su interior una comunidad compleja de microorganismos, principalmente en el tracto gastrointestinal donde pueden existir hasta 10^{12} células por gramo de tejido (Bäckhed et al., 2005) dominated by relatively few divisions that are highly diverse at the strain/subspecies level. This microbiota and its collective genomes (microbiome formando la microbiota intestinal. *Actinobacterias*, *Bacteroidetes*, *Proteobacterias* y *Firmicutes* son las especies bacterianas más abundantes en el tracto digestivo humano en estado de homeostasis (Gianchechi & Fierabracci, 2019).

Tanto la carga genética como los hábitos dietéticos y otros factores ambientales (uso de antibióticos, gestación y tipo de parto, lactancia materna, exposición a tóxicos) son capaces de afectar tanto la composición como la funcionalidad de la microbiota intestinal desde los primeros años de vida (Maslowski & Mackay, 2011).

La interacción microbiota-huésped es fundamental, ya que se conoce que esta impactaría en la integridad del epitelio intestinal modulando la permeabilidad de la barrera intestinal y afectando su capacidad absorbente de nutrientes y otras sustancias con capacidad

inmunomoduladora (Giancetti & Fierabracci, 2019). La barrera epitelial intestinal, constituida por una sola capa celular, representa la interfaz entre el huésped y la microbiota, permitiendo que los metabolitos accedan e interactúen con las células. En un individuo sano, existe una relación de mutualismo y simbiosis entre los microorganismos que forman parte de la microbiota intestinal llamado eubiosis. En este contexto, la microbiota apoya el correcto funcionamiento de las funciones metabólicas e inmunológicas, promueve la integridad de la barrera intestinal, permite la absorción y síntesis de vitaminas y protege contra la entrada y crecimiento de enteropatógenos (Ricci & Rossano, 2015). Cuando este equilibrio se ve afectado, hablaríamos de disbiosis, situación en la que existe una disminución de la biodiversidad y un crecimiento anormal de microorganismos patógenos. La disbiosis trae consigo el deterioro de la barrera intestinal y de la mucosa permitiendo el paso de microorganismos y toxinas bacterianas a la lámina propia y a la circulación sanguínea sistémica, rompiendo la homeostasis celular e inmune del huésped y generando una hiperactivación inmune sistémica [179, 180].

Hoy día, se sabe que un estado de disbiosis y aumento de la permeabilidad intestinal generaría no sólo alteraciones del sistema inmunológico ligado a las mucosas sino también a nivel sistémico, representando uno de los principales mecanismos y factores de riesgo asociados a enfermedades inflamatorias, autoinmunes, metabólicas y degenerativas (Chassaing & Gewirtz, 2014). De esta forma, el equilibrio de la microbiota local del intestino, entendiéndose como el conjunto de microorganismos que conviven en el mismo determinaría el estado del microbioma del huésped, término que se refiere al conjunto total de los genes de nuestra microbiota (Durack & Lynch, 2019).

El microbioma está implicado en una variedad de enfermedades autoinmunes no sólo a nivel digestivo como la EII (Larmonier, Shehab, Ghishan, & Kiela, 2015), sino también a nivel neurocognitivo como la esclerosis múltiple, patologías endocrino-metabólicas como la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y la tiroiditis, y entidades autoinmunes sistémicas como la como la AR y el LES con datos que relacionan ciertos tipos de bacterias y comunidades de microbios con cada patología en concreto (Opazo et al., 2018). La relación entre disbiosis y otras entidades autoinmunes e inflamatorias como enfermedades neurodegenerativas, estados depresivos y enfermedades de la piel como la psoriasis han sido también descritas (Opazo et al., 2018).

Chervonsky (Chervonsky, 2013), describe en su revisión que son varios los posibles mecanismos que explicarían cómo la disbiosis podría generar autoinmunidad. Estos se describen a continuación:

- El primer mecanismo, sería el mimetismo molecular que podría generarse contra ciertos microbios, en el que la activación de los linfocitos T por antígenos órgano específicos en ausencia de infección (es decir, sin activación de la respuesta innata-adaptativa) generaría una respuesta inmune innata-adaptativa, el ataque a autoantígenos existentes y la producción de citoquinas proinflamatorias generando autoinmunidad.

I. Introducción

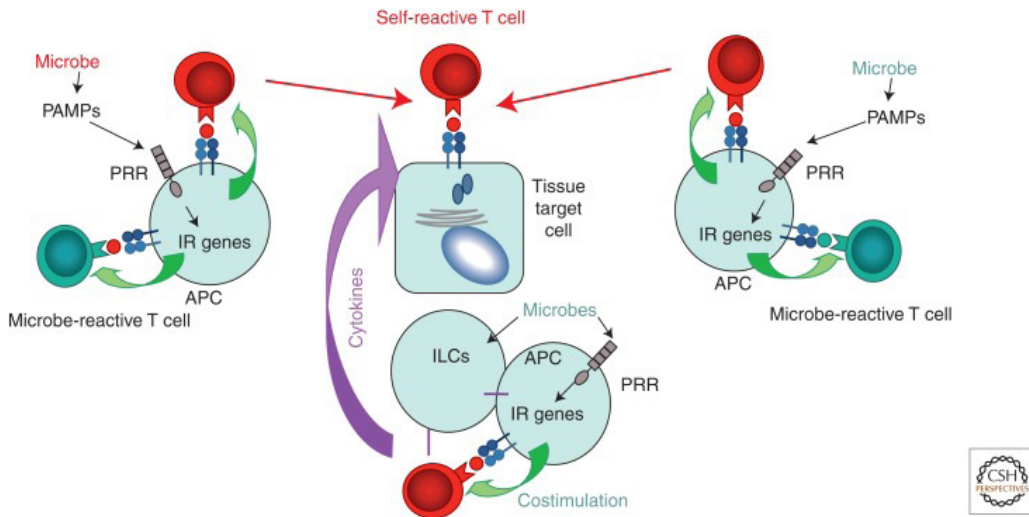


Figura 4. Mecanismos por los cuales los microbios contribuyen al inicio o la gravedad de la autoinmunidad. En todos los casos, el punto final es la destrucción de las células objetivo del tejido (centro) por células autorreactivas (en rojo) o anticuerpos (no mostrados).

- Mimetismo molecular: Los péptidos microbianos podrían ser lo suficientemente idénticos o similares a los péptidos propios (izquierda) para inducir el ataque a los tejidos propios.
- Respuesta inmune innata: las células presentadoras de antígeno (APC) son activadas por microbios a través de la señalización del receptor innato y se expresa el antígeno propio cuando hay una célula T autorreactiva.
- Amplificación de la autoinmunidad por las citocinas: provocada por la activación microbiana de las APC profesionales y las llamadas células linfoides innatas (ILC), que juntas inducen la producción de citocinas por los linfocitos T. Estas citocinas se dirigen a los linfocitos T autorreactivos y sus tejidos objetivo (parte inferior). También podrían disminuir el trabajo de los linfocitos Treg.

Fuente (Chervonsky, 2013),

- El segundo mecanismo, se basa también en el mimetismo molecular producido por ciertos microorganismos que acabaría generando la activación de la respuesta celular involucrando a las

células presentadoras de antígenos (CPAs) en la patogenia. Las CPAs podrían ser activadas por los microorganismos a través de señalizadores de respuesta innata y expresar autoantígenos a los linfocitos T, generando el proceso autoinmune. Este mecanismo se conoce como “bystander activation”.

- El tercer mecanismo sería el más descrito y estudiado. En éste, la activación de las CPAs por los microorganismos y la producción de células linfoides innatas (ILCs) generarían la activación de linfocitos T autorreactivos y el consiguiente ataque a los tejidos. A la par de ello, una reducción de la funcionalidad de los linfocitos T reguladores disminuiría la tolerancia a lo propio, aumentando la autorreactividad y perpetuando el proceso inflamatorio y autoinmune.

Las células dendríticas (CDs), constituyen las principales CPAs a nivel intestinal y serían las principales involucradas en promover la diferenciación de linfocitos T para regular la tolerancia inmunitaria (Geremia, Biancheri, Allan, Corazza, & Di Sabatino, 2014). Los linfocitos T “naives” o nativos se convertirían en linfocitos T efectoras (Th) al diferenciarse principalmente en: (1) linfocitos Th₁ que contribuyen a la eliminación de patógenos intracelulares; (2) linfocitos Th₂ que protegen contra parásitos y median reacciones alérgicas; o (3) linfocitos Th₁₇ que contribuyen a la eliminación de patógenos extraños (Geremia et al., 2014). También, es posible la diferenciación de los linfocitos T en linfocitos T reguladores (Tregs), que reducen y controlan la respuesta inmunitaria al suprimir la activación y proliferación de los efectores (Geremia et al., 2014).

En un estado de disbiosis las bacterias filamentosas segmentadas (SFB) y la producción de endotoxinas bacterianas como el lipopolisacárido bacteriano (LPS) estimularían respuestas de linfocitos Th₁₇ y probablemente Th₁ (Gaboriau-Routhiau et al., 2009), los cuales podrían generar reacciones autoinmunes en órganos remotos (Opazo et al., 2018). Así, una alteración del equilibrio entre los linfocitos Th y Treg podría estar estrechamente asociada al desarrollo de patologías autoinmunes (Fasching, Stradner, Graninger, Dejaco, & Fessler, 2017).

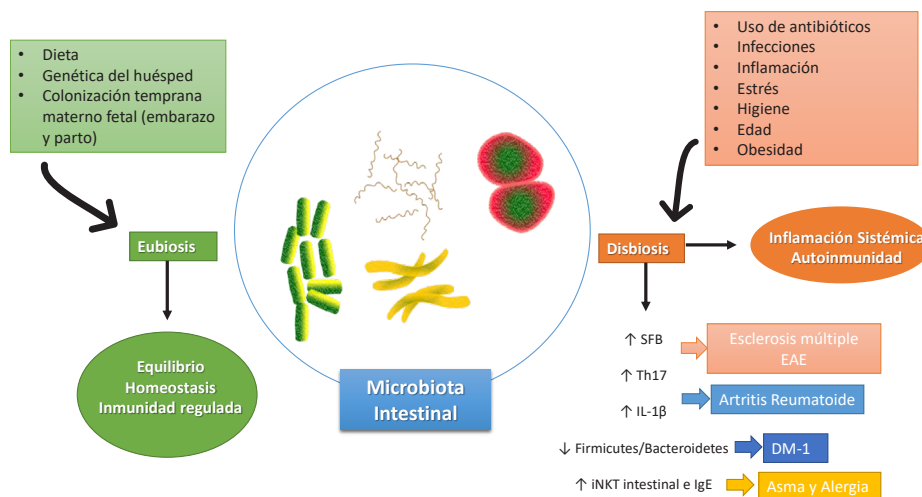


Figura 5. Composición de la microbiota y su relación con las enfermedades autoinmunes sistémicas. La dieta y otros factores ambientales modulan la composición de la microbiota intestinal positiva (eubiosis) o negativamente (disbiosis). En este último existe un aumento de la inflamación y del riesgo de autoinmunidad sistémica. BFS, bacterias filamentosas segmentadas; Th₁₇, células T ayudadoras 17; IL-1β, interleuquina 1 beta; iNKT; células asesinas naturales invariantes; IgE, inmunoglobulina E; EAE, encefalitis autoinmune; DM-1, diabetes mellitus tipo 1. Fuente: elaboración propia.

De esta forma, se ha observado que en enfermedades autoinmunes ocurriría un estado de disbiosis que permitiría la colonización intestinal de bacterias filamentosas segmentadas (SFB) activando los linfocitos Th₁₇

(Gaboriau-Routhiau et al., 2009), los cuales pueden migrar a la periferia, generar efectos en la inmunidad sistémica y en el sistema nervioso central (SNC) produciendo autoantígenos específicos, mientras que, en un estado de eubiosis, las bacterias beneficiosas comensales atenuarían esta inflamación activando los linfocitos Treg (Fasching et al., 2017). Ejemplos específicos sobre la relación microbiota-autoinmunidad se han descrito en la AR, por ejemplo, donde la activación de la interleukina1 β (IL1 β) por parte de la microbiota contribuye a su desarrollo a través de la inducción de linfocitos Th17 (Opazo et al., 2018). Por otra parte, la DM1 se ha asociado con una relación Firmicutes/Bacteroidetes disminuida, un aumento de la permeabilidad intestinal y de la zonulina y disminución de ciertas cepas de bifidobacterias (Opazo et al., 2018) (Figura 5).

2.3.1. Relación dieta - microbiota intestinal: impacto en el proceso inflamatorio y autoinmune

Se sabe que la dieta puede tener un gran impacto sobre la microbiota, que trasciende más allá de la predisposición y susceptibilidad genética de una especie. Diversas revisiones apuntan a que el efecto inmunomodulador de algunos componentes dietéticos como el omega 3 o los polifenoles sobre las enfermedades autoinmunes, podría explicarse en gran parte por sus efectos a nivel de la microbiota intestinal (Dahan, Segal, & Shoenfeld, 2017).

El modelo de dieta occidental, con alta participación de alimentos procesados, baja en fibra, rica en grasa saturada y productos animales se ha asociado con efectos adversos sobre la salud en general, y más recientemente con alteraciones en el equilibrio de la microbiota intestinal (David et al., 2014).

La fibra dietética con efecto prebiótico representa la principal fuente de consumo de los microorganismos intestinales por lo que, una dieta baja en fibra y rica en productos de origen animal, disminuiría la producción de metabolitos resultantes de la fermentación microbiana, particularmente de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (David et al., 2014). Una baja producción de AGCC se relaciona con deterioro de la barrera mucosa y un desarrollo inadecuado de los linfocitos T reguladores intestinales, favoreciendo un estado proinflamatorio (David et al., 2014). Por el contrario, la ingesta de carbohidratos no digeribles con función prebiótica como la inulina y los fructooligosacáridos aumentan el crecimiento de bacterias beneficiosas productoras de AGCC, como las Bifidobacterias y los Lactobacilos (David et al., 2014). Los mecanismos a través de los cuales la fibra dietética y los AGCC ejercerían sus efectos beneficiosos en la microbiota se explican en la figura 6.

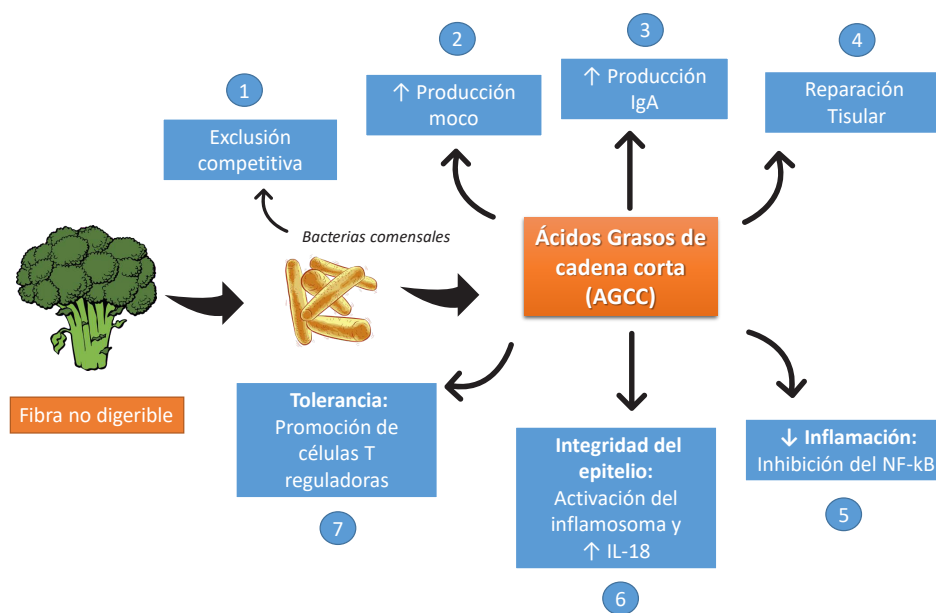


Figura 6. Fibra dietética, AGCC y homeostasis intestinal. Las principales acciones de los AGCC sobre la microbiota intestinal pueden resumirse en: 1) “Exclusión competitiva”. 2) Aumento de producción de moco por parte de las células epiteliales intestinales. 3) Secreción de IgA por parte de los linfocitos B. 4) Reparación del tejido y de la mucosa

intestinal. 5) Inducción de linfocitos T reguladores. 6) Protección de la integridad del epitelio a través de la activación del inflamosoma y la producción de IL-18. 7) Efectos antiinflamatorios mediante la inhibición del NF- κ B. IL-18, interleuquina 18; NF- κ B; NF- κ B, factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; IgA, inmunoglobulina A. Fuente: Elaboración propia, imagen adaptada de Thorburn et al., 2014

Los diversos mecanismos mediante los cuales los AGCC ejercen diversos efectos positivos a nivel intestinal se encuentran descritos en la Figura 6, la limitación del acceso de bacterias patógenas al epitelio intestinal por exclusión competitiva, la producción de moco protector, la promoción de procesos de reparación tisular y el mantenimiento de la integridad del epitelio son algunos de ellos. Además, otro de los efectos de los AGCC, particularmente del butirato, es que influye directa y positivamente a nivel inmunológico, activando la secreción de inmunoglobulina A por los linfocitos B, aumentando el número y funcionalidad de los linfocitos Treg, la producción de IL-18 y/o inhibición del NF- κ B que reduciría la expresión de moléculas así como la producción de quimiocinas y citoquinas inflamatorias como el TNF- α , la IL-6 y el interferón gamma (Thorburn et al., 2014) (Figura 6).

Se sabe que en patologías autoinmunes como la AR, una dieta alta en fibra dietética o la suplementación directa con AGCC puede atenuar la enfermedad en modelos de AR experimental y disminuir la erosión ósea [105]. Este efecto también se ha podido observar en pacientes con AR en los que los suplementos dietéticos ricos en fibra dieron lugar a cambios importantes en la inmunidad con un aumento en el número de linfocitos T reguladores circulantes, relaciones favorables Th₁ / Th₁₇ y disminución de los marcadores de erosión ósea (Häger et al., 2019).

Al estudiar la microbiota fecal de pacientes con LES se observa

I. Introducción

que los mismos presentan disbiosis intestinal. Específicamente, estos presentan alteraciones en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*, los dos grupos de bacterias más abundantes de la microbiota con disminución de la población de *Firmicutes* y un aumento de los *Bacteroidetes* (Hevia et al., 2014).

En modelos murinos de LES se ha observado bajos niveles en las poblaciones de *Lactobacillus* y aumento de las familias *Lachnospiraceae*, los cuales curiosamente se relacionan con un peor pronóstico y un aceleramiento de la enfermedad (Zhang, Liao, Sparks, & Luo, 2014). También se ha demostrado que la microbiota fecal en el LES se relaciona con un aumento de la activación linfocitaria y de su diferenciación en Th17 en mayor medida que la microbiota de individuos sanos (López et al., 2016).

3. DIETA MEDITERRÁNEA

3.1. Conceptos y generalidades

La dieta mediterránea (DM) es un patrón de alimentación tradicional basado en alimentos mínimamente procesados, de temporada y con prevalencia de elementos nutricionales típicos de la zona del Mediterráneo como el aceite de oliva, frutas y verduras frescas, semillas, frutos secos y pescado (David, Bryan, Hodgson, & Murphy, 2015).

Según la Fundación Dieta Mediterránea, entre muchas de las propiedades beneficiosas para la salud de este patrón alimentario, destaca el tipo de grasa que lo caracteriza (aceite de oliva, pescado y frutos secos), las proporciones en los nutrientes principales que guardan sus recetas (vegetales como base de la cocina tradicional; cereales, raíces, legumbres y pescados/carnes como platos principales y guarniciones) y la riqueza en micronutrientes que la misma aporta, fruto de la utilización de verduras de temporada, hierbas aromáticas y condimentos naturales (Mediterránea, n.d.).

La DM fue originalmente descrita por Ancel Keys en la década de los 80 como una alimentación baja en grasas saturadas y rica en grasas monoinsaturadas provenientes principalmente del aceite de oliva, observada en las poblaciones de Grecia y en el Sur de Italia durante la década los años sesenta (Martínez-González & Sánchez-Villegas, 2004). Después de 25 años de seguimiento, el Estudio de los Siete Países (*Seven Countries Study*) reveló que este patrón de alimentación estaba asociado con un riesgo reducido de enfermedad coronaria en comparación con los países del norte de Europa y los Estados Unidos (“Seven Countries:

A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease.,” 1980). Desde entonces ha sido ampliamente estudiada por sus beneficios en la salud y calidad de la vida en las poblaciones que la practican.

3.2. Composición y beneficios de la dieta mediterránea

Existen múltiples definiciones de la DM en la literatura científica, sobre todo porque la misma es común en poblaciones de distintas regiones y países del mediterráneo; sin embargo, casi todas son planteadas desde un punto de vista cualitativo. Sin embargo, todas comulgan en que este patrón de alimentación integra algunos componentes clave como una alta ingesta de aceite de oliva (prensado en frío), vegetales de hoja verde y hortalizas, frutas, cereales, nueces, semillas y legumbres; una ingesta moderada de pescado, carnes, productos lácteos y vino tinto y un consumo mínimo de azúcares y productos azucarados (David et al., 2015). Más recientemente, un metaanálisis estableció de forma cuantitativa los nutrientes y grupos de alimentos que integran la DM de la siguiente manera: un promedio de 6 raciones de verduras o vegetales, unas 2-3 raciones de fruta, 6 raciones de cereales y legumbres y hasta 8 raciones de aceite de oliva a diario (David et al., 2015). Esto equivaldría a un aporte nutricional aproximado de 2225 kcal, 37% en forma de grasa total, de las cuales, 19% como grasa monoinsaturada, 5% como grasa poliinsaturada (1,4% de Omega 3 aproximadamente), 9% como grasa saturada; 15% de proteínas; 43% de hidratos de carbono y un promedio de 33 gramos de fibra dietética al día (David et al., 2015).

Así, la dieta mediterránea es baja en grasas saturadas y provee un alto aporte de antioxidantes, hidratos de carbono complejos, fibra dietética, además de ácidos grasos monoinsaturados y del tipo omega 3,

provenientes en su mayoría del aceite de oliva y del pescado (Mazzocchi, Leone, Agostoni, & Pali-Schöll, 2019). Aunque el patrón de alimentación mediterráneo nace en Europa se ha observado que el contenido nutricional de la DM coincide con las recomendaciones de ingesta de energía y nutrientes para otras poblaciones como la americana (Mazzocchi et al., 2019).

Gran parte de los beneficios de la DM se atribuyen a la composición de los ácidos grasos que forman parte de los alimentos que la integran. Al analizar más de cerca la DM, se observa que la composición de sus grasas y el ratio omega 6 : omega 3 es aproximadamente 2:1 (Simopoulos, 2001). Esta misma ratio es de 15:1 en poblaciones de Europa occidental e incluso mayor en Estados Unidos, donde actualmente se recomienda una proporción de 5:1 (Simopoulos, 2001).

El aceite de oliva es la fuente más representativa de grasas en la DM. De sus variedades, es el aceite de oliva prensado al frío y virgen extra (AOVE) es el que aportaría más beneficios por su contenido en ácidos grasos monoinsaturados, componentes bioactivos y alto poder nutricional (Mazzocchi et al., 2019). En el AOVE, la concentración de ácidos grasos monoinsaturados de tipo oleico (C_{18:1} *n*-9) es mucho mayor (55-83%) que la de otros ácidos grasos (linoleico, palmítico o esteárico) la cual oscila entre 3 y 21% (Mazzocchi et al., 2019). Sin embargo, más allá de su aporte de grasas, diversos componentes bioactivos del AOVE podrían explicar su efecto protector del endotelio y sus propiedades antioxidantes (Bendini et al., 2007), Estos componentes bioactivos ocupan aproximadamente un 2% de la composición del AOVE y están representados por fenoles, fitoesteroles, tocoferoles y pigmentos que le otorgan estabilidad, atributos sensoriales (sabor amargo y fragancia)

(Bendini et al., 2007). La oleuropeína y sus subproductos hidroxitirosol y tirosol, son los compuestos fenólicos predominantes presentes en el AOVE (Bendini et al., 2007). Su contribución a la salud humana ha sido ampliamente descrita y sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, neuroprotectoras e inmunomoduladoras han demostrado ejercer efecto tanto en la prevención como en el tratamiento de enfermedades crónicas (Santangelo et al., 2017).

Adicionalmente al contenido de ácidos grasos y fenoles provenientes del aceite de oliva, también son de destacar otros componentes que integran el patrón de alimentación mediterráneo. La DM es rica en verduras y frutas de temporada, sofritos tradicionales a base de ajo, tomate y hierbas frescas (orégano, menta, romero, perejil) los cuales proveen cantidades importantes de fibra dietética, antioxidantes, fitoquímicos, además de vitaminas C, E, carotenoides, glutatión, resveratrol, selenio, fitoestrógenos y folato (Simopoulos, 2001). Todos estos compuestos ejercen un importante rol en la nutrición y salud que recientemente se han relacionado con efectos en el microbioma humano que estaría íntimamente relacionado con las respuestas inflamatorias e inmunológicas del organismo y que podría ser determinante en la prevención y tratamiento de múltiples enfermedades crónico-degenerativas (Del Chierico et al., 2014).

3.3. Dieta Mediterránea, inflamación y enfermedades cardio-metabólicas

La DM ha sido ampliamente estudiada no sólo como un estilo de alimentación y de vida saludable, sino científicamente aceptada como una alternativa terapéutica para preservar la salud y prevenir

enfermedades crónicas no transmisibles. Son numerosos los estudios que han relacionado un patrón de alimentación de alta calidad como la DM con una menor incidencia y un mejor pronóstico de enfermedades crónicas e inflamatorias incluyendo la enfermedad cardiovascular (Rosato et al., 2019), el síndrome metabólico, la obesidad, la diabetes y el cáncer (Ramon Estruch, 2010; Gotsis et al., 2015).

Varios estudios longitudinales realizados en grandes grupos poblacionales han demostrado que la adherencia a la DM y un estilo de vida saludable se asocia con una reducción en más del 50% de mortalidad por todas las causas que incluían enfermedad coronaria, enfermedades cardiovasculares y cáncer (Knoops et al., 2004; A Trichopoulou, Costacou, Bamia, & Trichopoulos, 2003). Del mismo modo, intervenciones dietéticas revelan que la DM se asocia con efectos beneficiosos a nivel cardiovascular (Ramon Estruch et al., 2006; M. Á. Martínez-González et al., 2015).

Todas estas patologías tienen un destacado componente de inflamación crónica subclínica, y por tanto se ha postulado que gran parte del efecto positivo de la DM sobre la salud podría deberse a su capacidad de modular el proceso inflamatorio (Ramon Estruch, 2010). Esto podría explicarse debido al efecto antioxidante que ejercen algunos micronutrientes y factores dietéticos presentes en la DM, como los polifenoles de verduras y frutas los cuales protegen a las células del daño causado por los radicales libres de oxígeno (ROS) y las especies reactivas de nitrógeno (RNS) (Kaliora, Dedoussis, & Schmidt, 2006). De igual forma la vitamina C, los MUFAs, el omega 3, la fibra dietética y los carotenoides representarían elementos clave presentes en la dieta mediterránea que ayudarían disminuir los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL),

I. Introducción

triglicéridos, niveles de fibrinógeno y la peroxidación lipídica (David et al., 2015). Lo anterior, sumado a los importantes efectos beneficiosos de la DM sobre el control de la hipertensión podrían explicar el menor riesgo cardiovascular entre las poblaciones que la practican (Ramon Estruch et al., 2006).

A nivel molecular, se postula que la DM estaría implicada en modular la inflamación que se presenta a nivel endotelial. Además de la acumulación de lípidos en la pared vascular, se sabe que la aterosclerosis, el proceso que precede a la enfermedad cardiovascular, está altamente relacionada con los niveles de inflamación del organismo (Hansson, 2005). La etiopatogenia de la aterosclerosis temprana involucra en primer lugar el reclutamiento de monocitos de la circulación sanguínea, su adhesión al endotelio y finalmente la unión de moléculas microbianas endógenas que inducen su activación y liberación de citoquinas proinflamatorias, quimiocinas, radicales libres de oxígeno y otras moléculas inflamatorias que terminan generando el daño al endotelio (Figura 7) (Hansson, 2005). Es de destacar también el rol de células del sistema inmunitario como los linfocitos T en la aterosclerosis, los cuales producen citoquinas de tipo Th1 proinflamatorias, generando la activación de macrófagos y células de la pared vascular y perpetuando la inflamación (Figura 8) (Hansson, 2005). La inflamación crónica también parece influir en la inestabilidad, la ruptura de la placa ateromatosa y la posterior aparición de eventos isquémicos en etapas avanzadas de la enfermedad cardiovascular (Hansson, 2005).

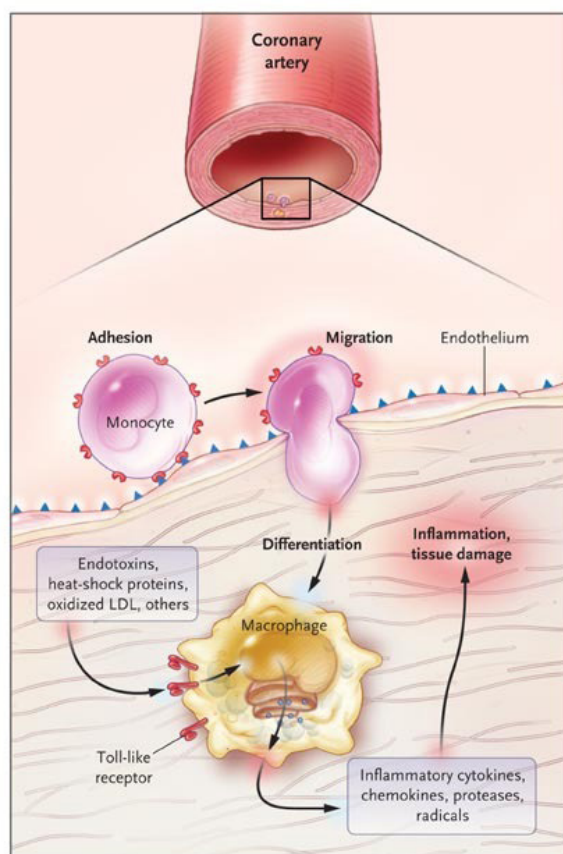


Figura 7. Rol de los macrófagos en la aterosclerosis. Los monocitos reclutados a través del endotelio activado se diferencian en macrófagos. Moléculas endógenas y microbianas pueden unirse a receptores de reconocimiento de patrones (receptores tipo toll) en estas células generando la liberación de citocinas inflamatorias, quimiocinas, radicales de oxígeno y nitrógeno y otras moléculas inflamatorias y, en última instancia, a inflamación y daño al tejido. Fuente: (Hansson, 2005)

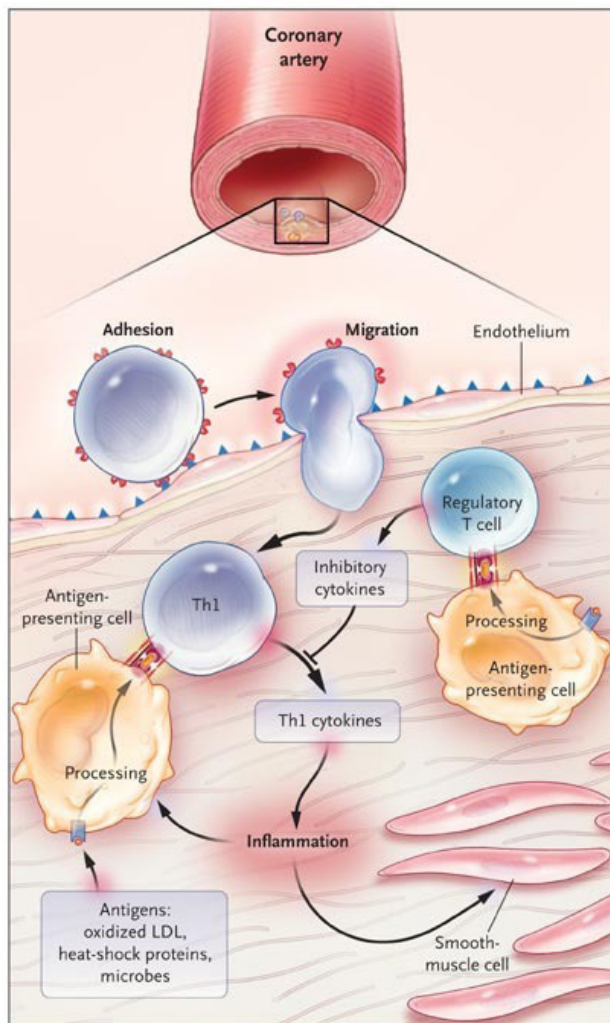


Figura 8. Rol de los linfocitos T en la aterosclerosis. Los antígenos presentados por los macrófagos y las células dendríticas (células presentadoras de antígeno) desencadenan la activación de los linfocitos T específicos de antígeno en la arteria. La mayoría de los linfocitos T activados producen citocinas Th1 (por ejemplo, interferón- γ), que activan los macrófagos y las células vasculares, lo que provoca inflamación. Los linfocitos T reguladores modulan el proceso mediante la secreción de citocinas antiinflamatorias (como la interleucina-10 y el factor de crecimiento transformante β). Fuente: (Hansson, 2005)

Por otra parte, el impacto de la DM sobre el metabolismo de la glucosa, el control de la insulina y la obesidad abdominal también explicarían los beneficios de este patrón de alimentación sobre el

riesgo cardiovascular (Agnoli et al., 2018; Babio et al., 2009). El rol de la insulina en la inflamación crónica subclínica es también un factor a considerar (Rehman & Akash, 2016) (Figura 9). Se sabe que en los estados de inflamación crónica existe un aumento en los niveles plasmáticos de numerosas citoquinas proinflamatorias, especialmente las interleuquinas IL-1 β e IL-6, los niveles de PCR entre otras citoquinas y quimiocinas (Rehman & Akash, 2016). Estos marcadores proinflamatorios junto con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) están directa o indirectamente relacionados con un estado de hiperinsulinismo e insulinoresistencia que comúnmente se encuentran acompañados por otros factores de riesgo como obesidad, hipertensión o dislipidemia (Rehman & Akash, 2016).

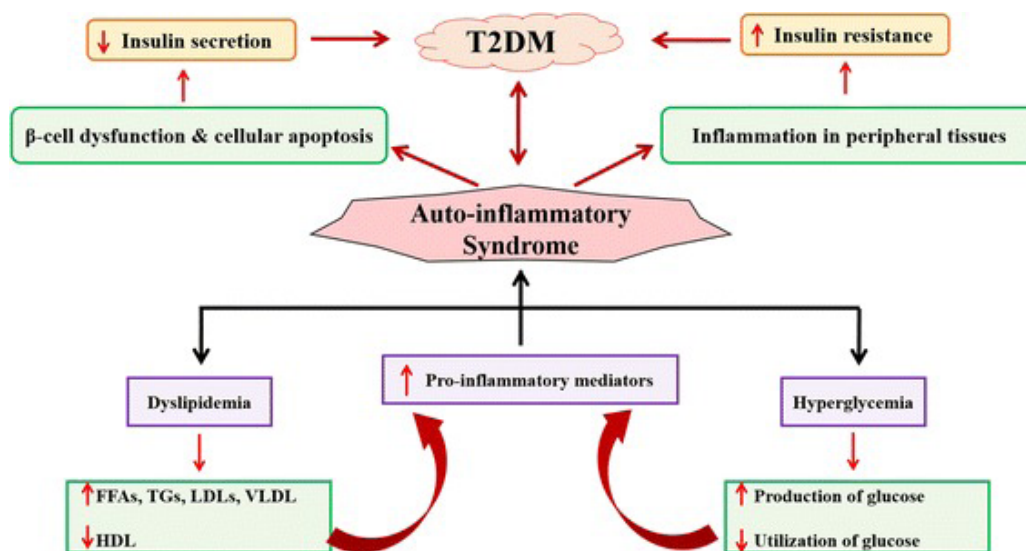


Figura 9. Inflamación crónica en la insulinoresistencia. La hiperglucemia y la dislipidemia provocan la activación de mediadores proinflamatorios mediante su participación en varias vías metabólicas. Una vez que se liberan estos mediadores proinflamatorios, inducen inflamación sistémica, insulinoresistencia en los tejidos periféricos y una secreción alterada de insulina en los islotes pancreáticos que finalmente podría conducir a alteraciones como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Fuente: (Rehman & Akash, 2016).

I. Introducción

La adherencia a la DM está relacionada con una mayor capacidad antioxidante (Kaliora et al., 2006) que disminuiría el estrés oxidativo, proceso biológico clave en la resistencia a la insulina y la disfunción de las células β (beta) pancreáticas (Tangvarasittichai, 2015). Adicionalmente, el alto contenido en magnesio presente en verduras, legumbres y frutos secos; fibra dietética y ácidos grasos mono y poliinsaturados también ejercería un papel crucial en la mejora de la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa (Babio et al., 2009).

Por otro lado, la adherencia a un patrón de DM ha demostrado prevenir la ganancia de peso y la acumulación de grasa visceral (Agnoli et al., 2018). Está bien descrito que el sobrepeso y la obesidad, particularmente a expensas de grasa abdominal o visceral, da como resultado un aumento de la resistencia a la insulina, lo cual aumentaría los niveles de inflamación y el riesgo de ECV entre otras complicaciones (Babio et al., 2009). Adicionalmente, una mayor adherencia a la DM se ha asociado con mayores niveles de adiponectina tanto en sujetos sanos (Fragopoulou et al., 2010) como en individuos con resistencia a la insulina y DM2 (Mantzoros, Williams, Manson, Meigs, & Hu, 2006). La adiponectina es una hormona con acción antiinflamatoria sintetizada por el tejido adiposo cuyos niveles se relacionan inversamente con estados metabólicos adversos como la DM2, el síndrome metabólico, la dislipidemia y el riesgo de ECV (Ellulu, Patimah, Khaza'ai, Rahmat, & Abed, 2017; Georgoulis, Kontogianni, & Yiannakouris, 2014).

Se ha descrito también una importante relación entre la adherencia a la DM y la reducción del riesgo de enfermedad cerebrovascular y de enfermedades neurodegenerativas. Sujetos con una alta adherencia a la DM podrían tener hasta un 40% menos de riesgo de presentar un

infarto cerebral (Sofi, Abbate, Gensini, & Casini, 2010). Se presume el alto contenido en polifenoles en la DM sumado a los ácidos grasos poliinsaturados (omega 3 del pescado) y monoinsaturados (aceite de oliva) ejercerían una acción antiinflamatoria directa en el tejido vascular del cerebro disminuyendo la activación de cascadas inflamatorias a nivel local y deteniendo el proceso neurodegenerativo, responsable de enfermedades como el Alzheimer y la demencia [135]. Resultados de uno de los estudios del proyecto PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) desarrollado por Valls-Pedret y col., demuestran que algunos polifenoles presentes en el aceite de oliva, las nueces y el vino tinto (consumo moderado), se asociaron de forma independiente con una mejor función cognitiva y altos niveles plasmáticos de **ácidos grasos omega 3** (Valls-Pedret et al., 2012). Lo anterior sugiere que además de la protección vascular, existen también mecanismos biológicos no vasculares como el estrés oxidativo, la inflamación y cambios metabólicos y hormonales que podrían mejorar la función cognitiva, una razón más que respalda la importancia del patrón de la DM en el control de las enfermedades crónicas y degenerativas y su rol en el mantenimiento de la salud y longevidad.

3.4. Dieta Mediterránea y autoinmunidad

Recientes estudios han demostrado que la dieta mediterránea podría impactar positivamente en las enfermedades autoinmunes (Forsyth et al., 2018; McKellar et al., 2007; Sedaghat, Jessri, Behrooz, Mirghotbi, & Rashidkhani, 2016; Sköldstam, Hagfors, & Johansson, 2003a; Veronese et al., 2016). En enfermedades autoinmunes sistémicas como la EM, la DM parece disminuir el riesgo de incidencia (Sedaghat et al., 2016). Por otro lado, intervenciones con DM han demostrado modular la inflamación, aumentar la capacidad funcional y mejorar la sensación

I. Introducción

de vitalidad en la AR, siendo útil en la prevención y tratamiento de la enfermedad (Forsyth et al., 2018). Un estudio de intervención con DM durante 3 meses realizado por McKellar et al. en mujeres con AR, demostró una mejoría en el dolor y la capacidad funcional, así como una reducción de la escala visual del dolor y la rigidez matutina a los 6 meses (McKellar et al., 2007). Otro estudio de intervención con DM durante 12 semanas mostró una reducción en la actividad inflamatoria de la enfermedad, un aumento de la capacidad física y de la vitalidad en pacientes con AR (Sköldstam et al., 2003). Hallazgos similares se han observado en otras enfermedades autoinmunes como, por ejemplo, la osteoartritis (OA) donde una mayor adherencia a la DM se asoció con una mejor calidad de vida, menos dolor y discapacidad, y menor riesgo de depresión asociada a la enfermedad (Veronese et al., 2016).

Los beneficios de la DM en pacientes con enfermedades autoinmunes podrían explicarse por su efecto modulador sobre el proceso inflamatorio (Sureda et al., 2018). La presencia de aceite de oliva, ciertos nutrientes como omega 3, carotenoides y vitamina C, así como polifenoles con actividad antioxidante e inmunomoduladora presentes en la DM podrían controlar la respuesta inflamatoria de forma aguda y crónica (Casas et al., 2016). En efecto, una baja adherencia a la DM se asocia a un peor perfil de marcadores inflamatorios, específicamente del TNF- α , el factor activador de plasminógeno 1 (PAI-1) y la PCR en adultos sanos españoles (Sureda et al., 2018). En enfermedades autoinmunes como la AR y la osteoartritis, se ha observado también una reducción en marcadores de inflamación tras intervenciones con DM o con patrones de alimentación similares (Bärebring, Winkvist, Gjørtsson, & Lindqvist, 2018; Dyer, Davison, Marcora, & Mauger, 2017).

También, tal como se describió ampliamente en líneas anteriores, se sabe que el consumo de una dieta proinflamatoria está relacionado con un mayor riesgo de obesidad y síndrome metabólico (Gotsis et al., 2015), ambos factores asociados al estado inflamatorio generado por la autoinmunidad darían lugar a un mayor riesgo cardiovascular y de complicaciones en las enfermedades autoinmunes (Carbone et al., 2016). Así, los cambios en la dieta en las últimas décadas, sobre todo en países occidentales en donde se han sustituido los patrones de alimentación tradicional por alimentos altamente procesados, palatables, ricos en azúcares y grasas y bajos en micronutrientes podrían explicar la mayor incidencia de enfermedades alérgicas, inflamatorias y autoinmunes (Figura 10) (De Rosa et al., 2015; Thorburn et al., 2014).

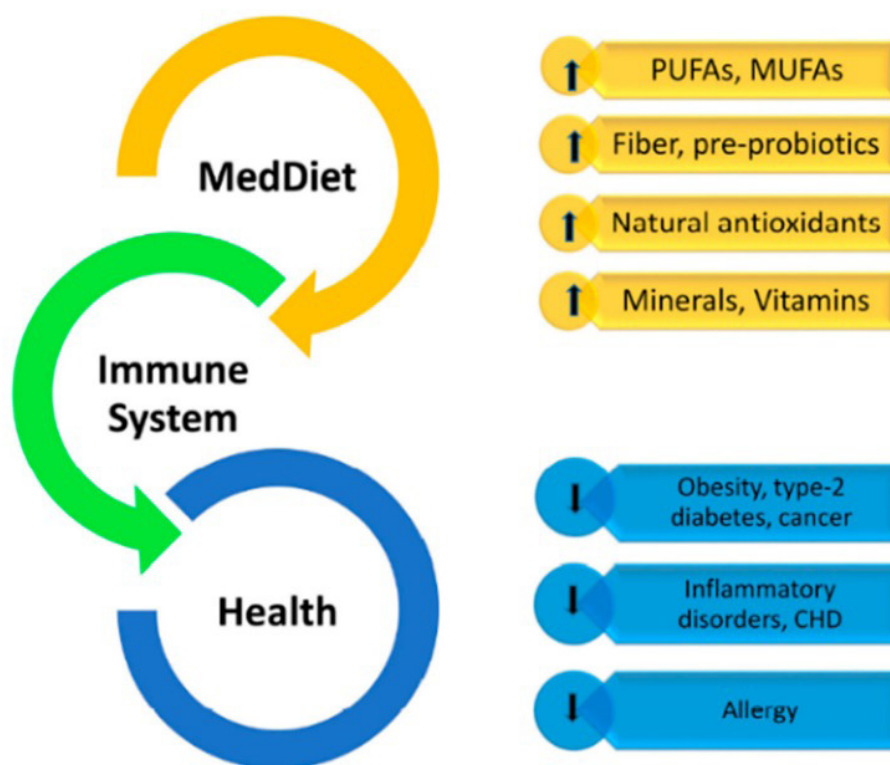


Figura 10. Diversos mecanismos por los cuales la DM podría influenciar en el desarrollo de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. La alta presencia de ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs), poliinsaturados (PUFAs), fibra dietética y prebióticos así

I. Introducción

como vitaminas y minerales con acción antioxidante de la DM ejercerían efectos positivos en el sistema inmunológico a través de cambios en la microbiota intestinal, control de mediadores inflamatorios, cambios celulares y a través de mecanismos epigenéticos. Esto, repercutiría positivamente en el estado de salud general, disminuyendo el riesgo de enfermedades cardio-metabólicas, cáncer, alergias y autoinmunidad. Fuente: (Mazzocchi et al., 2019)

Por otra parte, como se ha descrito anteriormente, el patrón de alimentación se relaciona con el estado de la microbiota intestinal que influiría en la regulación del sistema inmunitario y podría influir sobre los procesos de autoinmunidad (García-Mantrana, Selma-Royo, Alcantara, & Collado, 2018).

3.4.1. Factores nutricionales característicos de la DM y autoinmunidad

3.4.1.1. Aceite de oliva virgen extra (AOVE) y sus fenoles

Varios estudios experimentales y epidemiológicos han demostrado que el AOVE podría tener efectos preventivos sobre las enfermedades inflamatorias y autoinmunes especialmente en la aterosclerosis, AR, diabetes, obesidad, cáncer, la EII y en procesos neurodegenerativos (Casas, Estruch, & Sacanella, 2017). Estudios recientes en modelos murinos de LES y AR han demostrado que una dieta elaborada con AOVE rico en fenoles mejora las características clínicas e histológicas (Aparicio-Soto et al., 2017; Aparicio-Soto, Sánchez-Hidalgo, Cárdeno, et al., 2016; Aparicio-Soto, Sánchez-Hidalgo, Rosillo, Castejón, & Alarcón-de-la-Lastra, 2016). El mecanismo a través del cual el AOVE ejerce su efecto positivo parece estar mediado por una disminución de la activación de las vías de señalización mediadas por los transductores de señales Janus-Quinasas (JAK/STAT), protein quinasas MAP (MAPK) y el factor nuclear de cadenas kappa de las células B activadas (NF-κB) que participan en

las vías de inflamación (Aparicio- Soto, Sánchez-Hidalgo, Cárdeno, et al., 2016). Esto daría lugar a una disminución en los niveles séricos de metaloproteinasa 3 (MMP-3), de prostaglandinas (PGE₂), así como de la producción de IL-6, IL-10, IL-17 y TNF- α en esplenocitos (Aparicio-Soto, Sánchez-Hidalgo, Cárdeno, et al., 2016).

Este efecto se ha comprobado también mediante ensayos in vitro con células de sangre periférica (PBMC) de pacientes con LES. Se ha observado que los compuestos fenólicos del AOVE modulan la producción de citoquinas y la activación de células T a través de la vía de señalización de NF- κ B aumentándose la expresión de la IL-6, TNF- α e IL-10 y disminuyendo la IL-1 β . Los fenoles del AOVE ejercerían por tanto un papel antiinflamatorio e inmunomodulador que se podría aplicar potencialmente como estrategia dietética en el manejo del LES (Aparicio-Soto et al., 2017).

3.4.1.2. Polifenoles

Parte de los beneficios asociados a la DM se atribuyen a su elevado contenido en polifenoles (Billingsley & Carbone, 2018). Representan un conjunto de compuestos bioactivos presentes en alimentos de origen vegetal principalmente frutas y verduras, así como legumbres, especias, cacao, vino tinto, té y café. Son compuestos que poseen una alta capacidad antiinflamatoria, antioxidante, antimicrobiana e inmunomoduladora (Lin et al., 2016).

En los últimos años se ha comenzado a explorar su efecto condiciones inflamatorias y enfermedades autoinmunes, principalmente la AR, el LES o la EII. En el contexto de una enfermedad autoinmune, los

polifenoles destacarían por su capacidad antioxidante, reduciendo los efectos negativos de las especies reactivas de oxígeno producidas por la activación del sistema inmunitario. Por otro lado, son varios los mecanismos que explicarían su actividad inmunomoduladora (Kahn et al., 2019) (Figura 11).

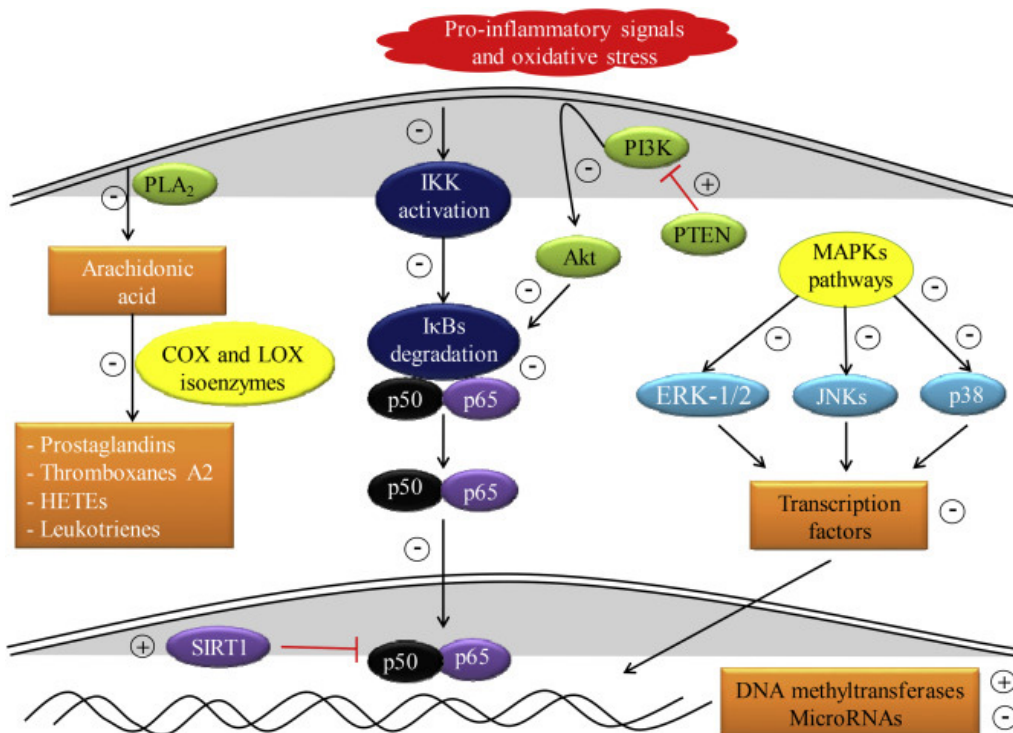


Figura 11. Principales puntos de acción propuestos de los polifenoles en enfermedades autoinmunes (+ significa activación y - inhibición). Akt, proteína quinasa B; COX, ciclooxigenasa; ERK-1/2, quinasas reguladas por señal extracelular 1/2; IκBs, proteínas inhibidoras de κB; IKK, IκBs quinasa; JNKs, c-Jun quinasas aminoterminales; LOX, lipoxigenasa; MAPKs, proteína quinasas activadas por mitógeno; p38, p38, proteína quinasa activada por mitógeno; PI3K, fosfatidilinositol 3-quinasa; PLA₂, fosfolipasa A₂; PTEN, homólogo de fosfatasa y tensina; SIRT1, sirtuina 1. Fuente: (Khan et al., 2019).

En primer lugar, los polifenoles modulan varias vías de señalización que conducen a cambios en la expresión de genes que codifican la

producción de citocinas proinflamatorias, enzimas ciclooxigenasas (COX), lipoxigenasas (LOX), la fosfolipasa A2 (PLA2) y el óxido nítrico sintetasa (iNOS) que participan en la modulación del tipo, número y diferenciación de células del sistema inmunitario y su actividad antioxidante y antiinflamatoria (Khan et al., 2019).

Otro de los mecanismos mediado por polifenoles, sería a través de cambios en varios puntos de la cascada de señalización mediada por el NF- κ B que regula la expresión de genes implicados en el proceso inflamatorio incluyendo las enzimas COX (COX-2), varias citoquinas proinflamatorias [TNF α , IL-1, IL-2, IL-6 and IL-8], quimiocinas, moléculas de adhesión endotelial (VCAM-1, ICAM-1), factores de crecimiento e inmunoreceptores (T. Liu, Zhang, Joo, & Sun, 2017).

Los polifenoles también ejercerían su acción a través de la inhibición de las vías mediadas por proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) como JNK (c-Junamino-terminales quinasas), ERK-1/2 (quinasas reguladas por señal extracelular) y las p38 / SAPK (proteínas quinasas activadas por estrés) o fosfatidilinositol 3-quinasa / proteína quinasa B (PI3K / Akt), lo que generaría una disminución de la expresión y la liberación de mediadores de la inflamación, como el TNF o las moléculas de adhesión (Khan et al., 2019).

Por otra parte, se ha demostrado también la existencia de modificaciones epigenéticas inducidas por los polifenoles que conduciría a la modulación de la expresión de genes del proceso inflamatorio en ausencia de cambios en las secuencias de ADN (I. Rahman & Chung, 2010). De esta forma, y a través de diversos mecanismos los polifenoles se muestran como factores dietéticos de gran relevancia y utilidad

clínica en el manejo de las enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Entre ellos, han sido estudiados de forma específica algunos como los extractos de *Gingko biloba* y las epicatequinas presentes en el té verde por su efectividad en el vitiligo, la colitis ulcerosa y la EM (Khan et al., 2019). La curcumina presente en la cúrcuma, el resveratrol presente en frutas y vino tinto también han sido estudiados por su eficacia en diversas enfermedades autoinmunes (Khan et al., 2019). La quercetina, un flavonoide presente en altas cantidades en verduras como cebolla, puerro, cebollino y ajo, altamente presentes en la DM han demostrado efectos beneficiosos en la reducción del estrés oxidativo en pacientes con sarcoidosis (Khan et al., 2019). En conjunto, los polifenoles muestran como candidatos prometedores para el desarrollo de nuevas terapias en enfermedades autoinmunes.

3.4.1.3. Ácidos grasos

El tipo de grasas que se incluyen en la alimentación humana pueden tener un papel importante sobre la inflamación y la respuesta inmunológica del organismo. Dependiendo de su naturaleza pueden ejercer una función proinflamatoria o inmunomoduladora. Una dieta rica en ácidos grasos saturados y trans procedentes de alimentos de origen animal y/o alimentos procesados se han relacionado con un aumento en los niveles de marcadores proinflamatorios y del riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes como AR o EII (Radzikowska et al., 2019). Por el contrario, los ácidos grasos insaturados parecen tener propiedades antiinflamatorias y se han relacionado con una disminución en el riesgo y gravedad de diversas enfermedades autoinmunes (Fritsche, 2006; Radzikowska et al., 2019).

El mecanismo por el cual los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) del tipo omega 3 ejercerían su acción antiinflamatoria e inmunomoduladora es diversa y se ha descrito ampliamente. Actúan inhibiendo la quimiotaxis de leucocitos, la expresión de moléculas de adhesión y la producción de citocinas inflamatorias a través de la puesta en marcha de mediadores especializados en la resolución de los procesos inflamatorios como lipoxinas, resolvinas, proteínas y maresinas (Molfini, Amabile, Monti, & Muscaritoli, 2017). A nivel inmunitario, los PUFAs aumentan el número de células T reguladoras y disminuyen la proliferación, activación y diferenciación de linfocitos proinflamatorios del subtipo Th₁/Th₁₇, involucrados en los procesos de autoinmunidad; mientras que los ácidos grasos saturados conllevan a la activación y diferenciación de los mismos (Figura 12) (Radzikowska et al., 2019).

I. Introducción

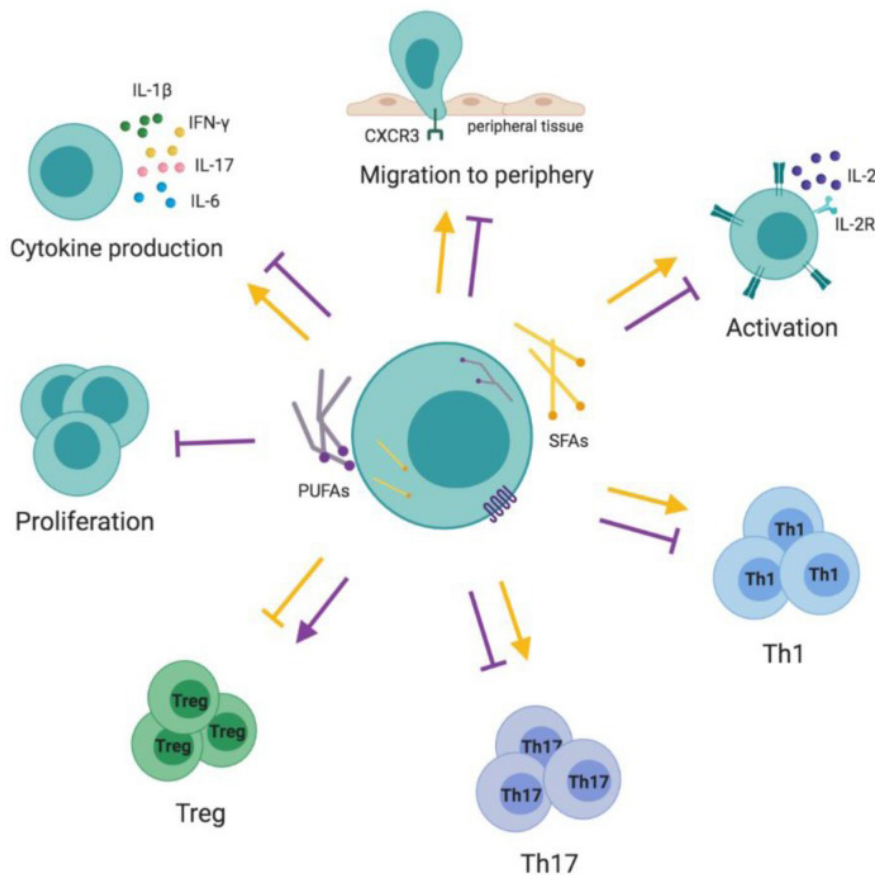


Figura 12. Mecanismo de acción de los ácidos grasos provenientes de la dieta sobre las células T. ⊥—inhibición; ↑—activación; PUFAs—Ácidos grasos poliinsaturados; SFAs—Ácidos grasos saturados; Th1—Linfocitos T helper 1; Th17—Linfocitos T helper 17; Treg—Linfocitos T reguladores; IL-1β—Interleuquina-1 Beta; IFN-γ—Interferón-Gamma; IL-17—Interleuquina-17; IL-6—Interleuquina-6; IL-2—Interleuquina-2; IL-2R—Receptor de la interleuquina 2; CXCR3—Receptor de la quemoquina 3. Fuente: (Radzikowska et al., 2019).

Experimentos *in vitro* han demostrado también que los ácidos grasos omega 3 de origen marino son capaces de modular la respuesta inmune inhibiendo la secreción de citoquinas proinflamatorias, disminuyendo la secreción de especies reactivas de oxígeno (ROS), inhibiendo la proliferación de linfocitos T y la secreción de IL-12, así como disminuyendo la expresión de moléculas MHC de clase II y la presentación antigénica (Radzikowska et al., 2019).

Por otra parte, estudios en modelos animales y ensayos clínicos de suplementación de ácidos grasos omega 3 han mostrado sus efectos beneficiosos en varias enfermedades autoinmunes. En el caso de la AR, la mayoría de ensayos clínicos han evidenciado la capacidad antiinflamatoria de la suplementación con omega 3 con efectos como reducción del número de articulaciones inflamadas y del dolor articular o disminución en la ingesta de fármacos antiinflamatorios (Tedeschi & Costenbader, 2016). En pacientes con LES, además del efecto antiinflamatorio, el consumo de omega 3 podría ser útil en la reducción de los ROS, del riesgo cardiovascular y de la presión arterial, estando también asociado a un menor daño renal, a una disminución en los niveles de anticuerpos anti-dsDNA y de citoquinas proinflamatorias (IL-1 α , IL-1 β , IL-2) y TNF- α [155-157]. La dosis establecida para estos beneficios parece ser de al menos 2 g / día para lograr un efecto antiinflamatorio (24), sin embargo, se requerirían más estudios para poder establecer la dosis realmente beneficiosa en el tratamiento del LES (Calder, 2015).

La naturaleza tan heterogénea del LES y del espectro de condiciones autoinmunes hacen que el manejo terapéutico de las mismas sea bastante complejo. Los hallazgos anteriormente expuestos sugieren que, tanto componentes nutricionales específicos como la fibra dietética, así como el patrón dietético ejercen una importante influencia en el sistema inmunitario y en el control de la inflamación que a su vez podría guardar relación con cambios en la composición, diversidad y actividad de la microbiota intestinal. De esta forma, la terapia nutricional en conjunto con la adecuada intervención médica pudiera constituir una importante diana terapéutica en el tratamiento de estas patologías.

II. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS Y DISEÑO EXPERIMENTAL

1. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades autoinmunes sistémicas, se caracterizan por un importante componente inflamatorio y degenerativo; y, en la mayoría ellas, más concretamente del LES, el manejo terapéutico no sólo es complicado por la diversidad de los síntomas, sino también por la amplia gama de efectos secundarios asociados a los fármacos utilizados que únicamente logran disminuir la sintomatología asociada y disminuir la progresión de las crisis o brotes.

A la fecha, existen numerosos trabajos que hablan no sólo de la capacidad de ciertos nutrientes de modular la respuesta inflamatoria e inmune sino también del importante papel del estilo de vida, entre los que se incluye el tipo de dieta, el peso corporal, el estrés y el ejercicio como factores determinantes en la prevención y tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes y sistémicas como la AR y la EM. La dieta mediterránea, es un patrón de alimentación ampliamente estudiado por su capacidad antiinflamatoria en diversas enfermedades crónicas (cardiovasculares, diabetes, hipertensión, obesidad) y más recientemente se ha visto su posible efecto inmunomodulador en enfermedades autoinmunes sistémica como la AR. Sin embargo, con respecto al LES, la información existente sobre su posible relación con la alimentación es escasa, salvo algunos estudios que describen el rol de ciertos factores nutricionales en concreto en la prevención y tratamiento de esta condición. De hecho, y teniendo en cuenta las múltiples complicaciones del LES, incluyendo la enfermedad cardiovascular, a la fecha, no existe ningún estudio que evalúe y relacione en una misma investigación la posible influencia de un patrón de alimentación como la dieta mediterránea y de sus factores nutricionales con la con la

II. Justificación, objetivos y diseño experimental

progresión, daño y complicaciones cardiovasculares en el LES. Por ello, considerando los beneficios de la dieta mediterránea como patrón alimentario asociado a la población española, sería interesante el estudio de su adherencia en pacientes con LES, así como la influencia de ciertos factores nutricionales asociados a la misma y su relación a la actividad, gravedad y pronóstico de la enfermedad. Todo esto, permitiría establecer posibles dianas terapéuticas de tratamiento complementario en la enfermedad, disminuyendo el riesgo de complicaciones y mejorando la calidad de vida de estos pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Investigar la influencia del patrón de alimentación en el lupus eritematoso sistémico.

2.2. Objetivos específicos

- Evaluar los **hábitos alimentarios** y el **estado nutricional** de los pacientes con LES (publicación 1).
- Estudiar la influencia de la **calidad de la dieta** sobre el riesgo cardiovascular y el estado inflamatorio en pacientes con LES (publicaciones 2 y 3).
- Investigar la influencia del **estado nutricional** de los pacientes con LES sobre los marcadores de inflamación, índices de actividad (SLEDAI) y daño (SDI) (publicación 4, 5 y 6).
- Determinar el nivel de **adherencia a la dieta mediterránea** en los pacientes con LES y su relación con los índices de actividad (SLEDAI), daño (SDI), parámetros clínicos, así como con el riesgo cardiovascular (publicación 7).

Los títulos de las publicaciones relacionadas con estos objetivos son:

1. *Dietary intake and nutritional status in patients with systemic lupus erythematosus.*

II. Justificación, objetivos y diseño experimental

2. *Diet Quality and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients with Systemic Lupus Erythematosus.*
3. *Dietary inflammatory index (DII®) and cardiovascular risk markers in woman with systemic lupus erythematosus (SLE).*
4. *The Relationships of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Homocysteine Levels With Disease Activity, Damage Accrual, and Cardiovascular Risk in Systemic Lupus Erythematosus*
5. *The Prognostic Nutritional Index and Nutritional Risk Index Are Associated with Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus.*
6. *The impact of obesity on disease activity, damage accrual, inflammation markers and cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus.*
7. *Beneficial effect of Mediterranean diet on disease activity and cardiovascular risk in Systemic Lupus Erythematosus patients: a cross-sectional study.*

3. DISEÑO EXPERIMENTAL

Para conseguir los objetivos anteriormente mencionados se diseñó un estudio observacional de carácter transversal en el que participaron cinco Hospitales públicos de la Junta de Andalucía: Hospital Clínico San Cecilio (Granada), Complejo Hospitalario Universitario de Jaén, Hospital del Ejido (Almería), del Hospital Regional Universitario de Málaga, Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería). Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de LES que asistieron durante el período de enero 2016 a mayo de 2019 a su consulta de revisión en las Unidades de Enfermedades autoinmunes sistémicas de los diferentes hospitales mencionados. El protocolo experimental de recogida de datos fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de Granada.

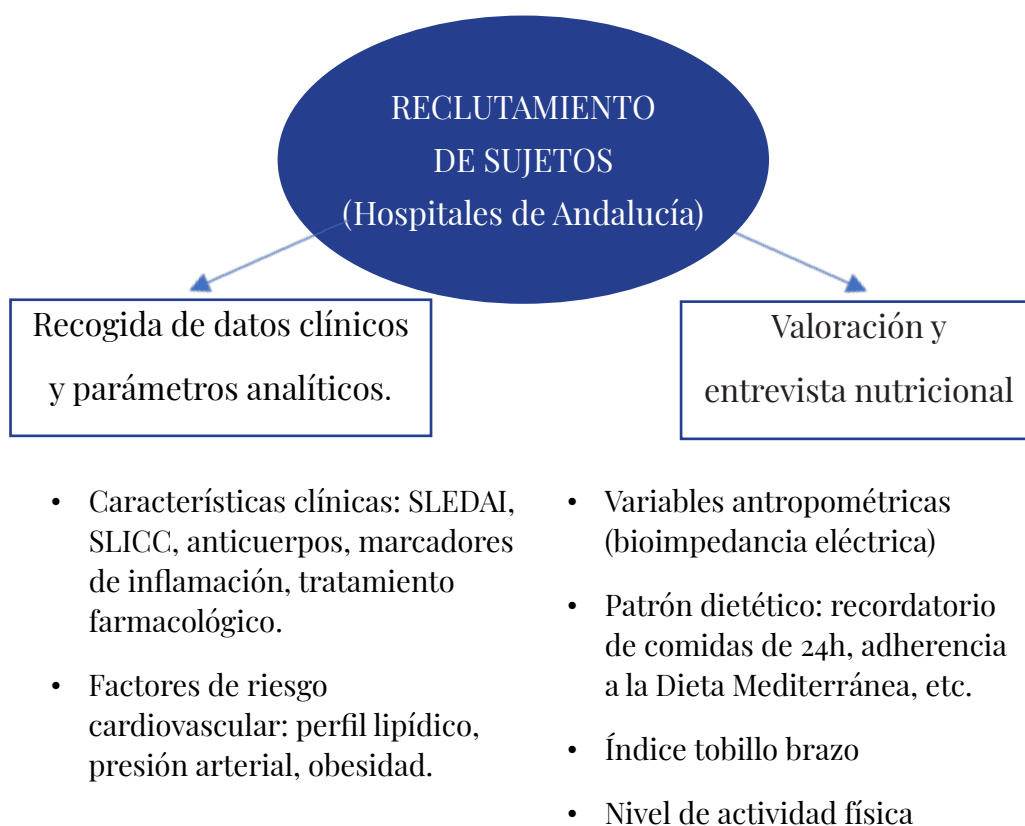


Figura 13. Diseño experimental seguido en el desarrollo de la presente Tesis Doctoral.

3.1. Población de estudio

La población estuvo constituida por pacientes adultos de ambos sexos con edades comprendidas entre los 18 y 80 años diagnosticados con LES. Todos los pacientes reunían los criterios clasificatorios para LES del *American College of Rheumatology* (ACR/SLICC) (Petri et al., 2012). Los participantes tenían diagnóstico de LES confirmado al menos un año antes del comienzo del estudio, y estaban clínicamente estables sin cambios en la puntuación del índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI-2K) (D. D. Gladman et al., 2002) ni en el tratamiento médico durante los seis meses anteriores al estudio. Se excluyeron pacientes con niveles de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, infecciones agudas activas, traumatismo mayor o cirugía en los seis meses anteriores, embarazo u otras afecciones sistémicas crónicas y/o autoinmunes no relacionadas con la enfermedad principal.

3.2. Procedimiento

Tras efectuarse la consulta médica en cada una de las entidades hospitalarias, y una vez valorados por el facultativo especialista se seleccionó a los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, explicándoles el procedimiento del estudio y promoviendo su participación voluntaria. Tras su aceptación, cada paciente firmó un consentimiento escrito (Anexo 4) para la participación en la investigación. En todo momento se garantizó el derecho a la protección de datos de carácter personal tal y como se indica en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99. Posteriormente a ello, se procedió a la entrevista y valoración nutricional en la que de forma detallada

se interrogó a cada sujeto para la recolección de datos, sobre hábitos alimentarios, hábitos tóxicos y actividad física. A tal efecto se utilizaron los instrumentos que se detallan a continuación.

3.2.1. Documento de recogida de datos sociodemográficos y clínicos (Anexo 5)

- Datos demográficos: se recogió información sobre la edad, sexo, raza, fecha de nacimiento y fecha de la evaluación.
- Datos clínicos: se realizó una valoración clínica basal recogiendo los datos que se detallan a continuación. Fecha de diagnóstico del LES, manifestaciones acumuladas de la enfermedad, índice de actividad (SLEDAI-2K) (D. D. Gladman et al., 2002), índice de cronicidad (SDI) (D. Gladman et al., 1996), estado de menopausia, prescripción farmacológica en los últimos 6 meses (inmunosupresores, glucocorticoides, suplementación con calcio, suplementación con vitamina D, bifosfonatos, antihipertensivos, estatinas y tratamientos biológicos). Además, se determinó la presencia de diagnósticos previos de hipertensión, dislipidemia, hiperglucemia y obesidad como factores de riesgo cardiovascular. Como datos complementarios se recolectó en parte de los pacientes el resultado de la densitometría ósea (DEXA) más reciente (no mayor a 6 meses de antigüedad).
- Analítica sanguínea: Se registraron los datos hematológicos, bioquímicos e inmunológicos de la analítica más reciente registrada en el Servicio Andaluz de Salud (SAS) en el momento de la valoración. Se recogieron datos sobre (i) valores hematológicos (hemoglobina, leucocitos, linfocitos, plaquetas), (ii) lípidos séricos

II. Justificación, objetivos y diseño experimental

(colesterol total, fracciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos), (iii) vitamina D en suero (25-OH VitD), (iv) marcadores inflamatorios (proteína C reactiva (PCR), homocisteína (Hcy) y fibrinógeno) y (v) marcadores inmunológicos: anticuerpos antifosfolípidos, títulos de anticuerpos anti ADN de doble cadena (anti-dsDNA) y fracciones del complemento C₃ y C₄).

3.2.2. Valoración antropométrica

Se utilizó un analizador de composición corporal (TANITA BC-418MA®) para medir el peso corporal (kg) y el porcentaje de masa grasa (%). La altura (m) se midió usando una estación de medición SECA763® (Hanover, MD 21076 USA). Todas las mediciones se realizaron dos veces, usando ropa interior ligera y sin zapatos. El índice de masa corporal (IMC) de cada uno de los pacientes fue calculado dividiendo el peso corporal (kg) por el cuadrado de la altura (m²), y el resultado fue interpretado de acuerdo con la clasificación establecida por la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2005).

3.2.3. Recordatorio de 24 horas

Para estimar el consumo promedio de energía y nutrientes se realizó también un recordatorio de 24 horas (Anexo 6) durante la entrevista. Para ello, cada paciente fue interrogado sobre las porciones y cantidades de cada alimento o bebida que habían consumido, el número y la cantidad de ingredientes utilizados en cada receta, preparación de comidas, consumo de alimentos azucarados, bebidas alcohólicas y no alcohólicas, y azúcar agregada en las anteriores 24 horas a la entrevista. Para una mejor aproximación al consumo diario de alimentos, se utilizaron medidas de

apoyo visual utilizando un Álbum fotográfico de alimentos que muestra las diferentes raciones de los alimentos y preparaciones mayormente consumidas en la dieta española. Este registro de alimentos y bebidas se convirtió en información de ingesta de nutrientes, energía total y alcohol utilizando el software *El Alimentador* (Fundación Alimentación Saludable. Madrid, España) (Martínez Álvarez, Villarino Marín, García Alcón, & Fernando Martín, 2019).

3.2.4. Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea (DM)

Para evaluar la adherencia a la DM se realizó una entrevista individual a cada participante utilizando como recurso el cuestionario de adhesión a la DM de catorce ítems previamente diseñado y validado por el grupo PREvención con DIeta MEDiterránea (PREDIMED) (Ramón Estruch et al., 2013; Schröder et al., 2011). Este cuestionario comprende doce ítems relacionados con la frecuencia de consumo de ciertos alimentos y dos ítems sobre hábitos de consumo de algunos alimentos considerados característicos del patrón de DM, durante los últimos 6 meses. Cada pregunta se puntúa 0 o 1 y el puntaje total varía de 0 a 14 puntos; cuanto mayor sea el puntaje, mayor será la adherencia a la DM.

El cuestionario se distribuye de la siguiente manera (Anexo 7): se asigna un punto por: (a) usar aceite de oliva como la principal fuente de grasa culinaria; (b) consumo de cuatro o más cucharadas de aceite de oliva / día; (c) consumo de dos o más porciones de vegetales / día; (d) consumo de tres o más piezas de fruta / día; (e) consumo de menos de una porción (1 porción = 100 gramos) de carne roja, embutidos hamburguesa o salchichas / día; (f) consumo de menos de una porción de lácteos y grasas animales como mantequilla, margarina o crema / día; (g) consumo de menos de un vaso de bebidas azucaradas / día; (h) consumo de siete

o más vasos (100 ml) de vino tinto / semana; (i) consumo de tres o más porciones (1 porción = 150 gramos) de legumbres / semana; (j) consumo de tres o más porciones (1 porción = 150 gramos) de pescado / semana; (k) consumo de menos de dos unidades de bollería y / o dulces comerciales / semana; l) consumo de tres o más porciones (1 porción = 30 gramos) de frutos secos / semana; (m) consumo preferente de carne blanca (pavo, pollo) sobre la carne roja (ternera, cerdo, buey); (n) consumo de sofritos (preparaciones hechas con una base de tomate, ajo, cebolla y pimientos salteados en aceite de oliva) dos o más veces / semana.

3.2.5. Actividad física.

El nivel de actividad física se evaluó utilizando la versión corta del Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ) (Anexo 8) , una herramienta confiable y validada para medir la actividad física en poblaciones adultas europeas (Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., ... & Oja, 2003). El IPAQ incluye tres tipos de actividades: caminatas, actividades de intensidad moderada, y actividades de intensidad vigorosa. El número de minutos dedicados cada semana a cada actividad se calculó por separado multiplicando la duración y la frecuencia de cada tipo de actividad. Para obtener el equivalente metabólico (MET) global, se multiplican primero los minutos totales de cada semana por el valor MET de cada tipo de actividad: vigorosa (VPA) (MET = 8.0), moderada (MPA) (MET = 4.0) y caminata (MET = 3.3). El MET global equivale a la sumatoria de los 3 valores obtenidos (Mantilla Toloza & Gómez-Conesa, 2007).

3.2.6. Valoración del riesgo cardiovascular

3.2.6.1. Hábitos tóxicos

Se interrogó acerca de la ingesta de tabaco y alcohol en términos de cantidad y frecuencia.

3.2.6.2. Presión arterial

La presión arterial se midió utilizando un tensiómetro digital Dinamap (Mmodel BP 8800 Critikon, Inc., Tampa, FL), siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea del Corazón.

3.2.6.3. Índice tobillo-brazo (ITB)

El índice tobillo brazo (ITB), una técnica sencilla, reproducible y fácil de realizar se utilizó como parte de los marcadores de riesgo cardiovascular en el desarrollo de la presente investigación. Esta técnica se ha mostrado como excelente predictor de mortalidad tanto vascular como por causas generales cuando presenta valores fuera del rango establecido como normal ($\leq 0,90$ - $\geq 1,30$) y permite valorar la existencia precoz de enfermedad arterial periférica (EAP) durante su fase asintomática (Aboyans et al., 2012; Qu, Liu, & Li, 2015).

La determinación del ITB se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón (AHA) (Aboyans et al., 2012). Para ello, se midió la presión arterial sistólica (PAS) a nivel del tobillo y en las arterias braquiales de ambos brazos y piernas, utilizando un esfingomanómetro manual (Riester 1312). minimus® II. Jungingen, Alemania) y un Doppler vascular portátil (Hadecco Minidop

ES-100VX. Kawasaki, Japón). Para calcular el ITB en cada pierna, la PAS del tobillo más alta se dividió por la PAS braquial más alta en ambos brazos. Se definió como ITB “real” el valor más bajo de los dos, para los fines de la investigación.

3.3. Análisis estadísticos

El análisis estadístico de los datos fue realizado utilizando el software de análisis estadístico SPSS®, versión 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY). La prueba de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para verificar la normalidad de la distribución de datos y se realizó antes de aplicar los diferentes análisis de asociación.

De forma general, los datos fueron mostrados utilizando medias y desviaciones estándar para variables continuas o porcentajes para variables categóricas. Para poder determinar las posibles asociaciones y sus significancias, se realizaron test de análisis de varianza (ANOVA) unidireccional para variables continuas y pruebas de *chi* cuadrado para variables categóricas.

Se utilizó también el análisis de regresión lineal para examinar las relaciones entre las características de la dieta, las variables clínicas de la enfermedad y los marcadores inflamatorios. El modelo de regresión lineal multivariable se aplicó para estimar las asociaciones entre las variables clínicas de la enfermedad y los marcadores inflamatorios, con respecto a la adherencia a la DM como variable continua. Los análisis de regresión logística multivariable se utilizaron para estimar los odds ratios (OR) o riesgos relativos para la presencia de LES activo (SLEDAI \geq 5), daño acumulado (SDI \geq 1) y mayor riesgo cardiovascular (hs-CRP $>$ 3)

para los participantes con mayor adherencia a la DM (6–10 puntos) versus aquellos con peor adherencia (≤ 5 puntos) en dos modelos separados, uno sin ajustar y el otro después de ajustar por los diferentes factores de confusión.

La edad, el sexo, el tratamiento médico (inmunosupresores, corticoides o antipalúdicos), el tabaquismo y el IMC se incluyeron en todos los análisis como factores de confusión utilizando un algoritmo gradual (método directo). Cuando se estimó necesario se consideraron también la actividad física y el tratamiento con antihipertensivos o estatinas como factores de confusión.

Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

III. PUBLICACIONES

1. **Dietary intake and nutritional status in systemic lupus erythematosus patients**

Pocovi-Gerardino G^{1,2}, Correa-Rodríguez M^{1,3}, Callejas-Rubio J-L^{1,4}, Ríos-Fernández R^{1,4}, Ortego-Centeno N^{1,4}*and Rueda-Medina B^{1,3}*

¹Instituto de Investigación Biosanitaria, IBS. Granada, Spain.

²Universidad de Granada, UGR. Granada, Spain.

³Faculty of Health Science, University of Granada, Spain.

⁴Hospital Campus de la Salud, Granada, Spain.

[Pocovi-Gerardino, G., Correa-Rodríguez, M., Callejas-Rubio, J. L., Ríos-Fernández, R., Ortego-Centeno, N., & Rueda-Medina, B. (2018). Dietary intake and nutritional status in patients with systemic lupus erythematosus. *Endocrinología, diabetes y nutrición*, 65(9), 533–539. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.05.009>]

Factor de impacto en JCR 2018: 1.649; ranking 120/145 Categoría Endocrinology & Metabolism; Q4.

III. Publicaciones

Endocrinol Diabetes Nutr2018 Nov;65(9):533-539. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.009. Epub 2018.

Dietary intake and nutritional status in systemic lupus erythematosus patients.

Ingesta dietética y estado nutricional en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Pocovi-Gerardino G^{1,2}, Correa-Rodríguez M^{1,3}, Callejas-Rubio J-L^{1,4}, Ríos-Fernández R^{1,4}, Ortego-Centeno N^{1,4} *and Rueda-Medina B^{1,3}*

¹ Instituto de Investigación Biosanitaria, IBS. Granada, Spain.

² Universidad de Granada, UGR. Granada, Spain.

³ Faculty of Health Science, University of Granada, Spain.

⁴ Hospital Campus de la Salud , Granada, Spain.

Corresponding author:

Maria Correa Rodríguez

Health Sciences Faculty. University of Granada. Avenida de la Ilustración s/n 18100-Armilla (Granada), Spain. Email: macoro@ugr.es. Tel.: +34-958-243494 Fax: +34-958- 242894

Author's contribution

The authors have contributed equally to this work.

Pocovi-Gerardino G performed patient's nutritional assessments, analyzed and interpreted the data and wrote the manuscript. Correa-Rodríguez M analyzed the data and performed statistical analyses. Callejas-Rubio J-L and Rios-Fernandez R performed patient recruitment and clinical assessment. Ortego-Centeno N contributed to the conception and study design, patient recruitment and reviewed/edited manuscript, Rueda-Medina B contributed to the conception, study design, data interpretation and reviewed/edited manuscript.

Endocrinol Diabetes Nutr2018 Nov;65(9):533-539. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.009. Epub 2018.

Transparency declaration

The corresponding author on behalf of the other authors guarantee the accuracy, transparency and honesty of the data and information contained in the study, that no relevant information has been omitted and that all discrepancies between authors have been adequately resolved and described.

Acknowledgements & Fundings

This study was supported by the grant PI0523-2016 from “Consejería de igualdad, salud y políticas sociales” (Junta de Andalucía). Pocovi-Gerardino G is a predoctoral fellow from the doctoral program “Medicina clínica y salud pública” of the University of Granada.

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

III. Publicaciones

Endocrinol Diabetes Nutr2018 Nov;65(9):533-539. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.009. Epub 2018.

Dietary intake and nutritional status in Spanish Systemic Lupus Erythematosus patients: a cross-sectional study.

Abstract

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease. In spite of the influence of diet in the prognosis of inflammatory diseases, in lupus patients dietary habits are not well established. Thus, we aimed to assess dietary intake and nutritional status in SLE patients.

Methods: A cross-sectional study including a total of 92 SLE patients (92.4% women, mean age 44) ~~recruited~~ was performed. Nutritional status was assessed and analysis of diet energy/nutrient distribution of SLE patients was conducted and compared with a control group. Recommended dietary intakes (DRI) issued by the Spanish Societies of Nutrition Feeding and Dietetics (FESNAD) and the Spanish Society of Community Nutrition (SENC) were taken as reference.

Results: Only 3.26% of the lupus population was underweight meanwhile 53.26 % were in normal weight and 43.48% in categories of excessive weight. Calories, proteins and total fat intake were significantly lower in lupus patients compared to controls. Protein and total fat contribution to energy intake was higher and carbohydrate/fiber below the recommended. The majority of SLE patients did not reach recommended intake for iron (88%), calcium (65.2%), iodine (92.4%), potassium (73.9%), magnesium (65%), folate (72.8%), vitamin E (87%), vitamin D (82.6%) and exceeded the recommendations for sodium and phosphorus.

Conclusions: Diet pattern in Spanish SLE patients is imbalanced and characterized by a low carbohydrate/fiber and high protein/fat intake similar to Spanish population. Important deficiencies in micronutrient intake are observed in SLE patients. Dietary counseling to improve nutrition should be considered in the management of SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus; nutritional status; dietary habits; dietary intake; body weight; nutrition.

Ingesta dietética y estado nutricional en pacientes españoles con Lupus eritematoso sistémico: un estudio transversal.

Resumen.

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Endocrinol Diabetes Nutr2018 Nov;65(9):533-539. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.009. Epub 2018.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, crónica e inflamatoria. La dieta tiene un importante impacto en este tipo de enfermedades. Así, el objetivo de este estudio fue conocer la ingesta dietética y el estado nutricional en pacientes con LES. Se realizó un estudio transversal incluyendo 92 pacientes diagnosticados de LES. Se determinó el estado nutricional y la ingesta dietética de los pacientes comparándola con la de un grupo control. Se usaron como referencia las recomendaciones de la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD) y la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Según el índice de masa corporal, un 3,26% de los pacientes se encontraba en bajo peso; 53,26 % en normalidad y un 43,48% en categorías de sobrepeso. La ingesta calórica, proteica y de grasas fue significativamente menor en el grupo con lupus. La contribución de la ingesta proteica y de grasa a la energía total de la dieta fue mayor a la recomendada mientras que la de carbohidratos y fibra, menor. La mayoría de los enfermos no alcanzaron las recomendaciones de ingesta de hierro (88%), calcio (65,2%), iodo (92,4%), potasio (73,9%), magnesio (65%), folato (72,8%), vitamina E (87%) y D (82,6%) y excedieron las de sodio y fósforo. La dieta de los pacientes con LES analizados no es equilibrada en el consumo de macronutrientes y fibra, observándose además deficiencias en la ingesta de micronutrientes esenciales. Por lo tanto debe considerarse el asesoramiento dietético como parte del tratamiento.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico; estado nutricional; hábitos dietéticos; ingesta dietética; peso corporal; nutrición.

III. Publicaciones

Endocrinol Diabetes Nutr2018 Nov;65(9):533-539. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.009. Epub 2018.

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic disease characterized by an abnormal inflammatory and autoimmune response due to the presence of hyperactive B cells and the production of autoantibodies that in conjunction with the impaired removal of apoptotic cellular material, results in the formation of immune complexes. These complexes induce inflammatory reactions, causing the tissue inflammation and damage associated with SLE.¹

Recently, nutrition and lifestyle patterns have emerged as important factors influencing health of individuals, including the inflammatory response. Several evidences support that the nutritional status influences development and prognosis of inflammatory diseases. In this line, a diet rich in polyunsaturated fatty acids, fiber, vegetables and fruits along with physical activity has been shown to prevent the incidence, improve the quality of life, and even slow the progression of disease in patients with rheumatoid arthritis²⁻⁴ or cancer^{5,6} through the modulation of several inflammatory pathways.^{7,8}

In SLE, evidences from studies in patients and animal models suggest that a balanced diet including a moderate calorie and protein content but high vitamin, mineral (especially antioxidants), and mono/polyunsaturated fatty acids can promote a beneficial protective effect against tissue damage and suppression of inflammatory activity.⁹ In addition, this dietary pattern prevents overweight; insulin resistance and thus the risk of develop cardiovascular disease, one of the most common complications in SLE patients.¹⁰

Thus, nutritional status and food intake of patients with SLE may interfere in the disease course. However, the knowledge about dietary patterns in lupus patients compared to normal or healthy population and its adequacy to nutrients recommendations is very limited in most countries. In particular, to our knowledge this issue has not been addressed previously in Spanish SLE patients.

Considering all these evidences, the aim of this study was to assess dietary intake and nutritional status of Spanish patients with SLE in order to determine whether they achieve a well-balanced diet and nutrient intake, and estimate possible nutritional differences between this group and the general population.

Subjects and methods

Study Group. A cross-sectional study was designed and altogether, 92 patients diagnosed with SLE were recruited from the Systemic Diseases clinical group in the Hospital Clínico San Cecilio (Granada, Spain). 85 were female and 7 male patients with a mean age \pm SD: 44,35 \pm 13,43. All SLE patients included met the diagnostic criteria according to the *American College of Rheumatology* (ACR) revised classification or SLICC criteria¹¹⁻¹³ and were diagnosed with the disease for over a year. Patients with late stage lupus, chronic

Endocrinol Diabetes Nutr2018 Nov;65(9):533-539. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.009. Epub 2018.

complications (like renal failure or RCD) or other chronic diseases (excepting diabetes, hypertension or dyslipidemia) were excluded. We also excluded pregnant women. All participants received verbal and written information about the nature and purpose of the study, and gave their written consent for their participation. Ethical approval for this study was obtained from local Ethics Committee.

Nutritional Assessment. Dietary intake was assessed by a 24 hour diet recall carried out by a trained nutritionist-dietician during a personal interview where subjects were asked meal by meal, about portions and amounts of each consumed food, number and amount of ingredients used in each recipe, as well as questions concerning menu preparation (type of oil used, type of milk, type of cheese) as well as sweets, alcoholic and non-alcoholic drinks and added sugar. To the accuracy of the recording of food quantities standard household measures and pictorial food models were used.¹⁴ Food records were converted to nutrient intake using a computerized nutrient analysis program (Nutriber 1.1.5). Energy contribution was calculated in terms of percentage (%) of each macronutrient considering that one gram of protein or carbohydrates equals to 4 kilocalories and each gram of fat equals to 9 kilocalories.

Nutritional status was determined by body mass index (BMI). Patients were classified as malnourished (BMI <18.5 kg/m²), normal weight (BMI 18.6-24.9 kg/m²), overweight (BMI 25-29.9 kg/m²), and obese (BMI ≥ 30 kg/m²), based on the World Health Organization (WHO) criteria.¹⁵

Energy and nutrient intake of lupus patients was compared to nutritional data as reference obtained from the Spanish National Dietary Intake Survey (ENIDE) carried out in 2011(16). ENIDE is a representative study at national level of the food and nutrient intake in adult population. It was based on a random selection of more than 3323 individuals, providing a level of confidence of 95% and an accuracy of 1.8%.¹⁶ Considering that our study population included 92.4 % woman with a mean age of 44.3 years, data from a woman population aged 18 to 64 years was selected as reference to compare with the lupus patients group (Table 1).

Dietary reference intakes (DRI) for Spanish population issued by the Spanish Societies of Nutrition Feeding and Dietetics (FESNAD)¹⁷ in 2010 and the Spanish Society of Community Nutrition (SENC) dietary guidelines and nutrition goals for Spanish population (2011) were taken as references for the interpretation of the 24 hour food and beverage recall.¹⁸

Statistical Analysis. The information obtained was recorded and analyzed using the statistic program SPSS (*Statistical Package for Social Science*) for Windows version 22. We described numeric variables through the median ± standard deviation while qualitative or nominal variables were described through percentages and frequencies. Differences in mean dietary intake of energy and nutrients between SLE patients and the control population were estimated with *Student's* or *Welch's "t"* test. Significance was considered when *p* values were < 0.05.

III. Publicaciones

Endocrinol Diabetes Nutr2018 Nov;65(9):533-539. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.009. Epub 2018.

Results

The main characteristics of SLE patients included in this study are presented in Table 1. The vast majority of the patients (92.4%) were middle age women and the mean duration of the disease 7.85 ± 4.29 years.

The nutritional status according to BMI is shown in Figure 1 highlighting that only 3.26% of the lupus population was underweight whereas 53.26 % of patients were in normal range for body mass index and 43.48% were in categories of excessive weight (overweight or obesity).

The amount of calories, protein, total fat intake and cholesterol was significantly lower in lupus patients compared with data of the Spanish population used as control ($p=0.003$, $p=0.000$, $p=0.001$ and $p=0.006$ respectively). No significant differences were observed for other nutrients such as total carbohydrates, fiber and fatty acid intake (Table 2).

Regarding energy contribution of macronutrients, similarly to the control group, protein intake represented 16.07% in SLE patients (Table 3). Thus, protein contribution was excessive in both lupus and general Spanish population when compared to SENC recommendations.¹⁸ Conversely, both lupus patients and controls showed a low carbohydrate diet pattern, with numbers below the SENC recommendation (50-60%) (Table 3). Total fat intake was notably higher in lupus patients (39.95%) and control population (41.16%) compared with SENC recommendation that suggests 30 to 35% of daily calories in terms of total fat. Nevertheless, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids goals were reached in both lupus and control population. Both lupus patients and control population consumed small amounts of dietary fiber according to SENC goals (Table 3).

Interestingly, significant differences in vitamin and mineral intake between lupus and the Spanish population used as control were observed (Table 4). In lupus patients, a lower intake was reported for magnesium, iron, thiamine, niacin and vitamin E ($p=0.000$, $p=0.017$, $p=0.010$, $p=0.000$ respectively); meanwhile for selenium, riboflavin, vitamin B12 and vitamin A, an inverse relation was found ($p=0.000$, $p=0.002$, $p=0.006$, $p=0.000$ respectively) (Table 4). Both groups met the FESNAD suggested daily intake for thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B12 and vitamin A but did not achieve the recommended levels for calcium, iron, iodine, potassium, folic acid or vitamin E. Sodium and phosphorus intake exceeded daily recommendations in both groups. An interesting finding was that dietary magnesium was below FESNAD recommendation only in SLE patients.

The vast majority of lupus patients showed a very low compliance for micronutrient intake with deficiencies in daily recommendations for iron (88%), calcium (65.2%), iodine (92.4%) potassium (73.9%), magnesium (65%), folate (72.8%), vitamin E (87%) and vitamin D (82.6%) whereas the daily suggested intake of sodium and phosphorus was exceeded similarly to that occurring in the Spanish control population (Figure 2).

Endocrinol Diabetes Nutr2018 Nov;65(9):533-539. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.009. Epub 2018.

Discussion

In the present study, we evaluate for the first time the nutritional status and analyze dietary intake of Spanish lupus patients. A very low prevalence of undernutrition according BMI and the WHO classification was observed in our study group. This is probably due to the fact that the enrolled patients were ambulatory and had a controlled disease without long stage complications, appetite suppression or weight loss. Actually, previous studies conducted in different populations of lupus patients have shown similar results with underweight values around 1-2 %, overweight between 35.3 % and 35.9 % and obesity founded in 27.7% to 28.3%.^{19,20}

The relationship between the nutritional status and SLE is not well established. Some evidences suggest that obesity is related with impaired functional capacity, levels of inflammatory markers, lupus nephritis, dyslipidemia, hypertension or higher values of damage index (SLICC) in lupus patients.²⁰⁻³ Thus, as in the general population, weight loss in overweight/obese SLE patients through dietary intervention and physical activity should be considered as it may improve functional capacity, prevent cardiovascular complications and reduce cumulative damage in SLE.

With regard to lupus dietary habits, we found that they consumed significantly less amount of energy, protein, total fat and cholesterol compared with average intakes in control Spanish population (ENIDE). Additionally, our data support that lupus and Spanish population diet, is characterized by an imbalance in energy contribution of macronutrients with a low carbohydrate, high protein/fat diet pattern along with more saturated fat and less fiber intake than SENC recommendations. To our knowledge, only two previous studies have assessed this issue in lupus patients.¹⁰⁻⁹ Elkan et al. evaluated the macronutrient intake in Swedish SLE patients and reported a decreased intake of polyunsaturated fatty acids (omega-3 and omega-6) and fiber, and an increased intake of carbohydrates compared with a control population.¹⁰ In another study that assessed dietary habits in a Brazilian lupus population, a high consumption of fats and oils was reported.¹⁹ Thus, our data together with previous findings, point to that similarly to that occurring in the general population, SLE patient's dietary habits are marked by high fat – low fiber intake. In this line, in the context of an autoimmune inflammatory disease such as SLE, it is important to consider that both fat and fiber intake can directly or indirectly modify immune and inflammatory responses. Saturated fatty acids (SFAs) intake is correlated with a pro-inflammatory response upregulating several genes of inflammatory pathways meanwhile monounsaturated fatty acids (MUFAs) and polyunsaturated fatty acids (PUFAs) exhibit an anti-inflammatory profile whereas fiber intake has been inversely associated with plasma homocysteine and inflammatory markers including IL-6 and CRP (C reactive protein)²⁴⁻⁶. Considering all these, dietary interventions in order to increase fiber intake (25 grams/day suggested by SENC¹⁸), PUFAs, MUFAs and decrease saturated fat should be considered in order to reduce inflammation and cardiovascular risk in lupus patients and in Spanish population.²¹⁻⁴

III. Publicaciones

Endocrinol Diabetes Nutr2018 Nov;65(9):533-539. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.009. Epub 2018.

Another important fact is that the majority of Spanish lupus patients presented several micronutrient deficiencies. Specifically, it was found an inadequate intake of calcium, iron, iodine, magnesium, potassium, folic acid and vitamin E. An interesting concern is that, except magnesium, all those deficiencies were also found in Spanish population. In concordance with our findings, the study of Borges et al. conducted in a lupus a Brazilian population showed an inadequate intake of calcium, iron, and vitamin B12.¹⁹

Calcium intake should be considered as an important issue since SLE patients are at a higher risk for hypocalcemic events.²⁷ Moreover, vitamin D deficiency and specific changes in calcium homeostasis in SLE patients have been strongly linked with increased risk and disease activity.²⁸⁻³¹ Thus, it might be important to implement strategies to reach adequate levels of intake for these micronutrients in Spanish SLE patients through nutritional counseling and/or supplementation.

Intriguingly, magnesium intake was significantly lower in Spanish lupus patients compared with general Spanish population and below FESNAD goals. No previous studies assessing dietary magnesium intake in lupus have been conducted, but lower levels of serum magnesium in SLE patients compared to controls were reported.³² Magnesium deficiency seems to contribute to an exaggerated response to immune stress, pro-atherogenic changes in lipoprotein metabolism, endothelial dysfunction, thrombosis, hypertension which explains the aggravating effect of magnesium deficiency on the course of inflammatory diseases.³³ Thus, further studies are needed to address the implication of this mineral specifically in SLE.

In our study, both lupus and Spanish population showed a high intake of sodium and inadequate intake of potassium according FESNAD recommendation. Considering the high prevalence of cardiovascular events in SLE patients, the balance in sodium/potassium intake is crucial for its role in blood pressure control and cardiovascular function.³⁴⁻⁶ The American Heart Association (AHA) recommends reduction of daily dietary Na⁺ intake to 1.5 to 2.4 grams or below per day.³⁷ Dietary recommendations must be intended to encourage potassium and reduce sodium intake in Spanish population and especially in SLE patients.

Another micronutrient under daily dietary recommendation in both lupus and Spanish patients was folic acid. Elevated homocysteine levels are common in chronic immune-mediated disorders and leads to accelerated atherosclerosis and increased cardiovascular risk.³⁸ Folic acid is critical in determining plasma homocysteine levels.³⁹ A very recent study showed that folate was associated with several markers of atherosclerosis and vascular disease;⁴⁰ but previous studies suggest it improves cardiovascular health.⁴¹ Therefore, folate intake must be encouraged for achieving dietary recommendations, but it is not well established if its supplementation is beneficial.

Finally, vitamin E intake was also below recommendations in lupus and Spanish population but significantly lower in lupus patients. A previous study where dietary intake of vitamin E, A, C and antioxidant status was

Endocrinol Diabetes Nutr 2018 Nov;65(9):533-539. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.009. Epub 2018.

measured, showed that in SLE patients antioxidant status is impaired and antioxidant intake is decreased.⁴² It has also been suggested that vitamin E can regulate antibody production and suppress autoantibody production in SLE independently of its antioxidant activity.⁴³ Future research to confirm its positive effects are required to strength dietary education and/or supplementation.

Regard the limitations of this study, we are aware that its cross-sectional design limits the ability to determine causal relationships to the associations detected because it can only provide the status in a specific point in time. In addition, the self-reported 24-h recall could be subject to errors of memory and quantities of foods reported, however in our study this is not the case since data for this instrument were collected during a personal interview by a trained nutritionist-dietician professional.

In summary, our data support that diet pattern in SLE patients is characterized by a low carbohydrate/fiber and a high protein/fat intake similar to Spanish population. In addition, a poor micronutrient dietary intake was found for calcium, iron, iodine, magnesium, potassium, folic acid and vitamin E in SLE patients. Considering the high risk of malnutrition, infections, osteoporosis or cardiovascular diseases in SLE, dietary counseling to improve nutrition habits in lupus patients should be considered an important strategy in the management of the disease.

References

1. W. Maidhof and O. Hilar, "Lupus: an overview of the disease and management options.," P T. 2012; 37: 240-246.
2. Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:08–14.
3. Kim LG, Adamson J, Ebrahim S. Influence of life-style choices on locomotor disability, arthritis and cardiovascular disease in older women: prospective cohort study. *Age Ageing.* 2013;42:696–701.
4. Oliviero F, Spinella P, Fiocco U, Ramonda R, Sfriso P, Punzi L. How the Mediterranean diet and some of its components modulate inflammatory pathways in arthritis. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14190.
5. Kwan HY, Chao X, Su T, Fu X, Tse AKW, Fong WF, et al. The Anti-cancer and Anti-obesity Effects of Mediterranean Diet. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017; 57:82-94.
6. Ostan R, Lanzarini C, Pini E, Scurti M, Vianello D, Bertarelli C, et al. Inflammaging and Cancer: A challenge for the mediterranean diet. *Nutrients.* 2015;7:2589-621.
7. Schwingshackl L, Christoph M, Hoffmann G. Effects of olive oil on markers of inflammation and endothelial function. A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2015;7:7651–75.

III. Publicaciones

Endocrinol Diabetes Nutr 2018 Nov;65(9):533-539. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.009. Epub 2018.

8. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. *Proc Nutr Soc.* 2010;69:333-40.
9. Klack K, Bonfa E, Neto EFB. Diet and nutritional aspects in systemic lupus erythematosus. *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2012;52:384-408.
10. Elkan a.-C, Anania C, Gustafsson T, Jogestrand T, Hafstrom I, Frostegard J. Diet and fatty acid pattern among patients with SLE: associations with disease activity, blood lipids and atherosclerosis. *Lupus.* 2012;21:1405-11.
11. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
12. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-7.
13. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. *Journal of Autoimmunity.* 2014; 48-49:10-3.
14. Ruiz MD, Martín-Lagos RA. In: *GUIA PARA ESTUDIOS DIETETICOS. ALBUM FOTOGRAFICO DE ALIMENTOS* (1º ED). Granada: Universidad de Granada; 2010.
15. (WHO) WHO. Obesity : Preventing and Managing the Global Epidemic. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000; 894:1-253.
16. Nutritional Assessment Studies: Spanish Population Dietary Intakes. National Health Survey. ENIDE (2011). Available online:<http://www.cibr.es/ka/apps/cibr/docs/estudio-enide-1.pdf> (accessed on 10 Jan 2017).
17. Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) para la Población Española (2010. *Act Diet.* 2010; 14:196-7.
18. Serra Majem L. Objetivos nutricionales para la población española: consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. *Rev Española Nutr Comunitaria.* 2011;17:178-99.
19. Borges MC, dos Santos FdMM, Telles RW, Lanna CCD, Correia MITD. Nutritional status and food intake in patients with systemic lupus erythematosus. *Nutrition.* 2012;28:1098-103.
20. Dos Santos F de MM, Borges MC, Correia MITD, Telles RW, Lanna CCD. Assessment of nutritional status and physical activity in systemic lupus erythematosus patients. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50:631-45.
21. Oeser A, Chung CP, Asanuma Y, Avalos I, Stein CM. Obesity is an independent contributor to functional capacity and inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3651-9.
22. Rizk A, Gheita TA, Nassef S, Abdallah A. The impact of obesity in systemic lupus erythematosus on disease parameters, quality of life, functional capacity and the risk of atherosclerosis. *Int J Rheum Dis.* 2012;15:261-7.
23. Bellomio V, Spindler A, Lucero E, Berman A, Sueldo R, Berman H, et al. Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009;18:1019-25.
24. Rocha DM, Bressan J, Hermsdorff HH. The role of dietary fatty acid intake in inflammatory gene expression: a critical review. *Sao Paulo Med J.* 2017; e-pub ahead of print 05 January 2017; doi: 10.1590/1516-3180.2016.008607072016.

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

- Endocrinol Diabetes Nutr 2018 Nov;65(9):533-539. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.009. Epub 2018.
25. Ma Y, Hébert JR, Li W, Bertone-Johnson ER, Olendzki B, Pagoto SL, et al. Association between dietary fiber and markers of systemic inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study. *Nutrition*. 2008;24:941–9.
 26. Ma Y, Griffith JA, 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; 83:760–6.
 27. Watad A, Tiosano S, Azrielant S, Whitby A, Comaneshter D, Cohen AD, et al. Low levels of calcium or vitamin D - which is more important in systemic lupus erythematosus patients? An extensive data analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35:108–12.
 28. Schoindre Y, Jallouli M, Tanguy M-L, Ghillani P, Galicier L, Aumaitre O, et al. Lower vitamin D levels are associated with higher systemic lupus erythematosus activity, but not predictive of disease flare-up. *Lupus Sci Med*. 2014;1:e000027.
 29. Yap KS, Morand EF. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: Continued evolution. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:242–9.
 30. Yap KS, Northcott M, Hoi AB-Y, Morand EF, Nikpour M. Association of low vitamin D with high disease activity in an Australian systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus Sci Med*. 2015;2:e000064.
 31. Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, Kamen DL, Macwana SR, Roberts VC, et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1569–74.
 32. Yilmaz A, Sari RA, Gundogdu M, Kose N, Dag E. Trace elements and some extracellular antioxidant proteins levels in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2005;24:331–5.
 33. Mazur A, Maier JAM, Rock E, Gueux E, Nowacki W, Rayssiguier Y. Magnesium and the inflammatory response: Potential physiopathological implications. *Arch Biochem Biophys*. 2007;458:48–56.
 34. Barnado A, Oeser A, Zhang Y, Okafor CR, Titze J, Stein CM, et al. Association of estimated sodium and potassium intake with blood pressure in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25:1463–9.
 35. Chang H-Y, Hu Y-W, Yue C-SJ, Wen Y-W, Yeh W-T, Hsu L-S, et al. Effect of potassium-enriched salt on cardiovascular mortality and medical expenses of elderly men. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1289–96.
 36. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346:f1378.
 37. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129:S49-S73.
 38. Gisondi P, Fantuzzi F, Malerba M, Girolomoni G. Folic acid in general medicine and dermatology. *J Dermatol Treat*. 2007;18:138–46.
 39. Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Bowman B a, Gunter EW, et al. Serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations.

III. Publicaciones

Endocrinol Diabetes Nutr 2018 Nov;65(9):533-539. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.009. Epub 2018.

Ann Intern Med. 1999;131:331-9.

40. Lourduoss C, Elkan A-C, Hafstro I, Jogstrand T, Gustafsson T, Van Vollenhoven R, et al. Dietary micronutrient intake and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;0:1-8.
41. Debrececi B, Debrececi L. The Role of Homocysteine-Lowering B-Vitamins in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Ther*. 2014;32:130-8.
42. Bae SC, Kim SJ, Sung MK. Impaired antioxidant status and decreased dietary intake of antioxidants in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2002;22:238-43.
43. Maeshima E, Liang XM, Goda M, Otani H, Mune M. The efficacy of vitamin E against oxidative damage and autoantibody production in systemic lupus erythematosus: a preliminary study. *Clin Rheumatol*. 2007;26:401-4.

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Endocrinol Diabetes Nutr2018 Nov;65(9):533-539. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.009. Epub 2018.

Figure legends

Figure 1. Nutritional status of SLE patients, according to BMI and the WHO classification criteria

Figure 2. Distribution of lupus patients according to achievement of dietary reference intake of vitamins and minerals proposed by the Spanish Societies of Nutrition and Dietetics (FESNAD)

III. Publicaciones

Endocrinol Diabetes Nutr2018 Nov;65(9):533-539. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.009. Epub 2018.

Table 1. Main characteristics of SLE patients included in the study

Characteristics (n=92)	Frequency	Mean (SD)	Minimum	Maximum
Age (years)	---	44.35 ± 13.43	21	79
Female	85 (92.40 %)	---	---	---
Male	7 (7.60 %)	---	---	---
SLE duration (years)		7.85 ± 4.29	1	21
Smokers	19 (20.7 %)	---	---	---

Values are expressed as means _ SD (standard deviation).

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Endocrinol Diabetes Nutr2018 Nov;65(9):533-539. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.009. Epub 2018.

Table 2. Mean dietary intake of energy and nutrients in SLE patients compared with Spanish population as control

Daily Intake (n=92)	Lupus population (n=92)	Control Spanish Population (n=1734)	<i>P</i>
Calories (kcal)	1879.09 (502.67)	2038.30 (655.41)	0.003
Proteins (gr)	75.52 (24.50)	88.00 (37.75)	0.000
Carbohydrates (gr)	194.68 (60.16)	199.71 (75.88)	0.424
Dietary Fiber (gr)	19.51 (9.61)	18.85 (10.06)	0.509
Total fat (gr)	83.42 (28.02)	93.22 (35.59)	0.001
Saturated fat (gr)	26.99 (11.94)	25.68 (11.68)	0.296
Monounsaturated fat (gr)	37.92 (12.58)	38.79 (17.05)	0.507
Polyunsaturated fat (gr)	11.98 (5.75)	12.60 (7.47)	0.307
(PUFA+MUFA)/SFA	2.04	2	0.594
PUFA/SFA	0.49	0.49	0.953
Cholesterol (mg)	282.79 (183.92)	336.22 (150.76)	0.006

Notes: Values are means _ SD (standard deviation).

PUFA, polyunsaturated fatty acids; MUFA, monounsaturated fatty acids; SFA, saturated fatty acids.

III. Publicaciones

Endocrinol Diabetes Nutr2018 Nov;65(9):533-539. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.009. Epub 2018.

Table 3. Energy contribution of macronutrients, fiber and fat sources in lupus population and Spanish control population (ENIDE study) compared to Spanish Society of Community Nutrition (SENC) nutrition goals.

Nutrient	Lupus population (n=92)	Spanish Population-Control (n=1734)	SENC nutrition Goals
Protein (%)	16.07	17.27	10-15
Carbohydrates (%)	41.44	39.19	50-60
Total Fat (%)	39.95	41.16	30-35
Saturated Fat (%)	12.92	11.34	<7-8
Monounsaturated Fat (%)	18.16	17.13	20
Polyunsaturated Fat (%)	5.73	5.56	5
Dietary fiber (gr)	19.51	18.85	>25
Cholesterol (mg)	282.79	336.22	≤300

Notes: Values are expressed in percentage (%) according to dietary contribution of each nutrient.

Endocrinol Diabetes Nutr2018 Nov;65(9):533-539. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.009. Epub 2018.

Table 4. Mean micronutrient intake in SLE patients compared with Spanish dietary reference intake (RDI)

Nutrient	Lupus population (n=92)	Control Spanish Population (n=1734)	<i>p</i>	DRI FESNAD
Calcium (mg)	820.74 (344.67)	834.76	0.697	900
Phosphorus (mg)	1331.01 (451.21)	1294.73	0.674	700
Iron (mg)	12.44 (4.97)	13.7	0.017	18
Iodine (µg)	108.51 (167.75)	84.81	0.179	150
Magnesium (mg)	267.09 (81.70)	353.84	0.000	300
Zinc (mg)	8.91 (3.71)	8.72	0.621	7
Selenium (µg)	100.58 (53.29)	53.71	0.000	55
Sodium (mg)	2391.33 (1107.70)	2348.85	0.714	1500
Potassium (mg)	2703.05 (944.203)	2857.78	0.119	3100
Vitamin B1 Thiamine (mg)	1.43 (1.18)	1.76	0.010	1
Vitamin B2 Riboflavin (mg)	1.70 (0.67)	1.44	0.002	1.3
Niacin Eq. (mg)	30.38 (11.79)	39.37	0.000	14
Vitamin B6 Pyridoxine (mg)	1.76 (0.836)	1.66	0.267	1.2
Folic Acid (µg)	261.86 (141.12)	266.37	0.760	300
Vitamin B12 (µg)	10.52 (15.07)	6.06	0.006	2
Vitamin A (Retinol Eq.) (µg)	750.94 (492.69)	722.52	0.000	600
Vitamin E (µg)	9.52 (5.38)	13.39	0.000	15
Vitamin D (µg)	5.34 (13.39)	3.65	0.228	5
Vitamin C (mg)	120.22 (79.09)	132.92	0.099	60

Values are expressed as means _ SD (standard deviation).

Figure 1. Distribution of the nutritional status of SLE patients, according to BMI and the WHO classification criteria.

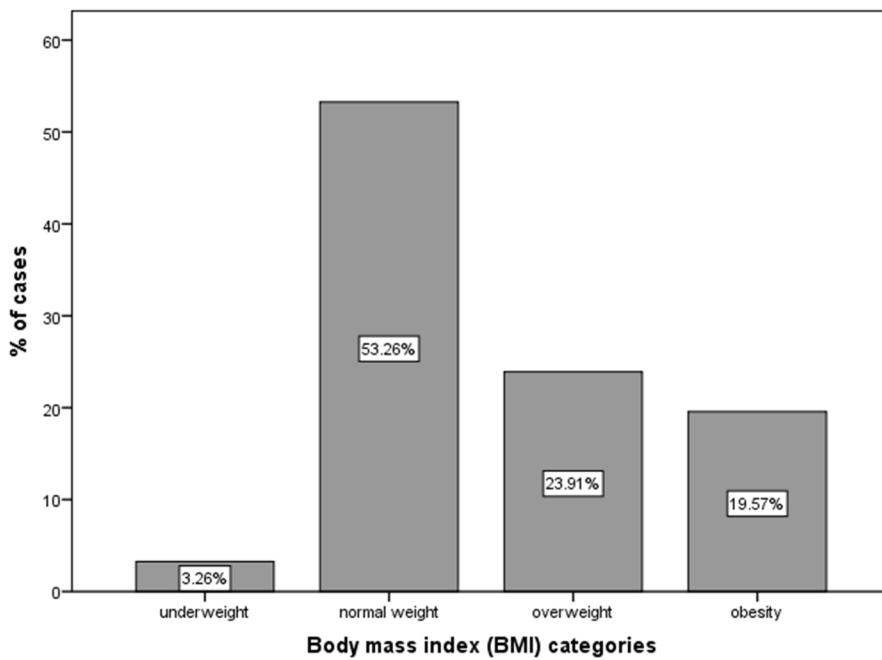
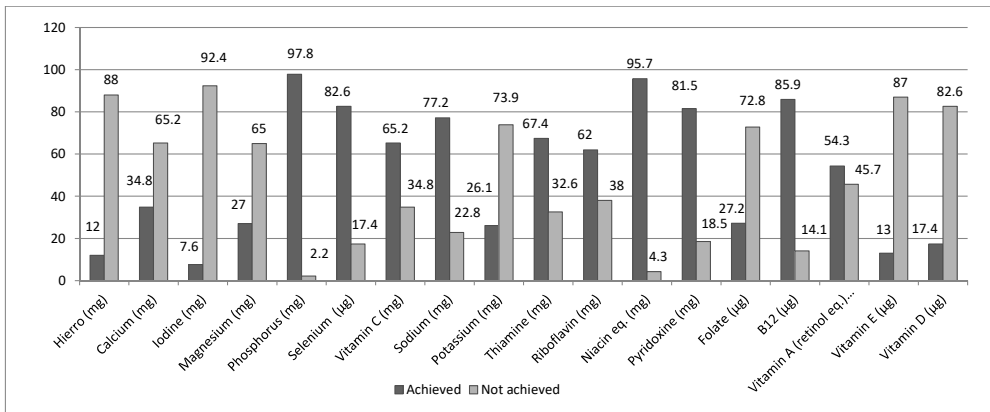


Figure 2. Distribution of lupus patients according to achievement of dietary reference intake of vitamins and minerals proposed by the Spanish Societies of Nutrition and Dietetics (FESNAD).



2. Diet Quality and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients with Systemic Lupus Erythematosus.

G. Pocovi-Gerardino, PhD student, RDN^{1,2} gpocovi@correo.ugr.es M. Correa-Rodríguez, PhD, RN^{1,3} macoro@ugr.es J.-L. Callejas Rubio, PhD, MD^{1,4} jlcalleja@telefonica.net R. Ríos Fernández, PhD, MD^{1,4} rriosfer@hotmail.com N. Ortego-Centeno, PhD, MD^{1,4} * nortego@gmail.com B. Rueda-Medina, PhD, BSc, RN^{1,3} * blarume@ugr.es.

¹Instituto de Investigación Biosanitaria, IBS, Granada, Spain.

²Universidad de Granada, UGR. Granada, Spain.

³Faculty of Health Science, University of Granada, Spain.

⁴Hospital Campus de la Salud, Granada, Spain.

*These authors have contributed equally to this work.

[Pocovi-Gerardino G, Correa-Rodríguez M, Rubio JC, Fernández RR, Ortego-Centeno N, Rueda-Medina B. Diet Quality and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Biol Res Nurs.* 2019 Jan;21(1):107-113].

Factor de impacto en JCR 2019: 1.789; ranking 35/123 Categoría Nursing; Q2.

III. Publicaciones

Biol Res Nurs 2019 Jan;21(1):107-113. doi: 10.1177/1099800418803176. Epub 2018 Oct 3 1

Diet Quality and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

G. Pocovi-Gerardino, PhD student, RDN^{1,2} gpocovi@correo.ugr.es

M. Correa-Rodríguez, PhD, RN^{1,3} macoro@ugr.es

J.-L. Callejas Rubio, PhD, MD^{1,4} jlcalleja@telefonica.net

R. Ríos Fernández, PhD, MD^{1,4} rriosfer@hotmail.com

N. Ortego-Centeno, PhD, MD^{1,4} * nortego@gmail.com

B. Rueda-Medina, PhD, BSc, RN^{1,3} * blarume@ugr.es.

¹Instituto de Investigación Biosanitaria, IBS, Granada, Spain.

²Universidad de Granada, UGR. Granada, Spain.

³Faculty of Health Science, University of Granada, Spain.

⁴Hospital Campus de la Salud , Granada, Spain.

*These authors have contributed equally to this work.

Running head: Diet and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus

Total number of tables: 4.

Corresponding author:

Maria Correa Rodríguez

Health Sciences Faculty

University of Granada

Avenida de la Ilustración s/n 18100-Armilla (Granada), Spain.

Email: macoro@ugr.es

Tel.: +34-958-243494 Fax: +34-958- 242894

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Biol Res Nurs 2019 Jan;21(1):107-113. doi: 10.1177/1099800418803176. Epub 2018 Oct 3 2

Author's contribution

G. Pocovi-Gerardino performed patients' nutritional assessments, analyzed and interpreted the data and wrote the manuscript. M. Correa-Rodriguez analyzed the data and performed statistical analyses. J. Callejas-Rubio and R. Rios-Fernandez performed patient recruitment and clinical assessment. N. Ortego-Centeno contributed to the conception and study design and patient recruitment and reviewed/edited manuscript. B. Rueda-Medina contributed to the conception, study design, and data interpretation and reviewed/edited manuscript.

Transparency declaration

The corresponding author, on behalf of the other authors, guarantees the accuracy, transparency and honesty of the data and information contained in the study, that no relevant information has been omitted and that all discrepancies between authors have been adequately resolved and described.

Acknowledgments & Funding

This study was supported by grant PI0523-2016 from Consejería de igualdad, salud y políticas sociales (Junta de Andalucía). G. Pocovi-Gerardino is a predoctoral fellow from the doctoral program Medicina clínica y salud pública of the University of Granada.

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

III. Publicaciones

Biol Res Nurs 2019 Jan;21(1):107-113. doi: 10.1177/1099800418803176. Epub 2018 Oct 3 3

Abstract

Background and aims: C-reactive protein (CRP) is commonly used as a biomarker for inflammation. Mild elevations of CRP have been seen in chronic autoimmune diseases like systemic lupus erythematosus (SLE), and CRP has been linked to an increased risk of cardiovascular events. Diet quality and certain dietary factors seems to influence CRP levels in healthy subjects. To date, the effect of diet on serum CRP in SLE has not been studied.

Our aim was to investigate the relationship between dietary nutrients, antioxidant intake, and serum CRP in SLE.

Design and methods: A cross-sectional study was conducted among 91 patients with SLE. High-sensitivity (hs)CRP values were determined using an immuno-turbidimetry assay in a Beckman Coulter analyzer (AU5800). Dietary intake of macro- and micronutrients was assessed through a 24-hr diet recall. Antioxidant nutrient intake was evaluated using the Dietary Antioxidant Quality Score (DAQs). Linear regression models were used to investigate the relationships between serum hsCRP levels, dietary nutrient intake and DAQs.

Results: The mean serum hsCRP level observed (3.76 ± 6.68 mg/L) was above the established normal range. However, participating SLE patients had low-quality diets, and we found no significant correlations between dietary intake of macro- or micronutrients or antioxidant nutrient intake (DAQs) and serum CRP levels.

Conclusion: Our study reveals that participating SLE patients had a low-quality diet that did not influence inflammatory status measured using serum CRP levels. Further interventional studies with high-quality diets in this population are necessary to dissect the role of diet on CRP levels in SLE.

Keywords: lupus, C-reactive protein, inflammation, dietary antioxidant, nutrition.

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Biol Res Nurs 2019 Jan;21(1):107-113. doi: 10.1177/1099800418803176. Epub 2018 Oct 3 4

C-reactive protein (CRP) is commonly used as a biomarker for inflammation and infection in several conditions (Thiele et al., 2015). CRP synthesis is regulated in humans as part of the acute-phase response in the liver, increasing rapidly and dramatically in response to infection, inflammation or tissue injury (Rhodes, Furnrohr, & Vyse, 2011). However, minor elevations of CRP levels have been recognized as a marker of low-grade inflammation (Kushner, Samols, & Magrey, 2010). Low-grade inflammation has been seen in chronic conditions characterized by cell stress and metabolic malfunction, which lack the acute clinical signs of the inflammatory response. Examples of chronic conditions associated with low-grade inflammation include metabolic syndrome, obesity, diabetes and insulin resistance (Voils & Cooper-DeHoff, 2014), cancer (Allin & Nordestgaard, 2011), and cardiovascular and autoimmune diseases (Abou-Raya & Abou-Raya, 2006; Kushner et al., 2010; Thiele et al., 2015) such as systemic lupus erythematosus (SLE).

Researchers have reported an association between high serum CRP levels and an increased risk of cardiovascular disease in patients with SLE (Barnes et al., 2005; Dhingra et al., 2007; Kushner et al., 2010). In addition, serum CRP levels have also been associated with traditional risk factors for cardiovascular events, such as hypertension and body weight (Barnes et al., 2005).

Diet quality and certain dietary factors seem to influence CRP levels in healthy subjects (Smidowicz & Regula, 2015). The practice of a number of healthy dietary patterns, including the Mediterranean diet, Nordic diet, Tibetan diet, and *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) has been associated with significant reductions in serum CRP levels (Neale, Batterham, & Tapsell, 2016). Similarly, high dietary intakes of fiber (Esmailzadeh et al., 2006), magnesium (Bo et al., 2006), antioxidants and phytochemicals (Brighenti et al., 2005; Wood et al., 2014) have been linked to lower CRP levels. Additionally, researchers have reported that in chronic metabolic diseases such as Type 2 diabetes or metabolic syndrome, dietary patterns characterized by lower consumption of cholesterol and total fat (especially saturated fat) and higher consumption of fiber and

III. Publicaciones

Biol Res Nurs 2019 Jan;21(1):107-113. doi: 10.1177/1099800418803176. Epub 2018 Oct 3 5

antioxidants from fruits and vegetables exert an anti-inflammatory effect (Smidowicz & Regula, 2015), reducing serum CRP levels (Asemi & Esmailzadeh, 2015; Azadbakht, Surkan, Esmailzadeh, & Willett, 2011; Oh et al., 2013; Richard, Couture, Desroches, & Lamarche, 2013).

In the present study, we hypothesized that a high-quality diet could attenuate the inflammatory process underlying SLE, decreasing CRP serum levels. We aimed to analyze whether dietary intake of macro- and micronutrients and dietary antioxidant capacity were associated with serum CRP levels in a cohort of SLE sufferers.

Materials and Methods

Study Population

We conducted a cross-sectional study among 91 patients diagnosed with SLE who received care at the Outpatient Clinic of the Systemic Autoimmune Diseases Unit at San Cecilio University Hospital in Granada (Spain). All participants had met the SLE revised diagnostic criteria of the American College of Rheumatology (ACR) or Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification (SLICC) criteria (Hochberg, 1997; Petri et al., 2012) at least 1 year prior to the study. According to the SLICC criteria, a person is classified as having lupus if he or she has “lupus nephritis” (in the presence of antinuclear antibodies or anti-double-stranded DNA antibodies) or meets four criteria (with at least one criterion being clinical and at least one criterion being immunological) from a series of clinical and analytical manifestations characteristic of the disease (Petri et al., 2012). We excluded patients with late-stage lupus, serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl, diabetes mellitus, ischemic heart diseases, cerebrovascular disease, active infections, major trauma or surgery in the 6 previous months, SLICC/ACR damage index > 5 , pregnancy and/or other chronic and/or autoimmune systemic conditions not

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Biol Res Nurs 2019 Jan;21(1):107-113. doi: 10.1177/1099800418803176. Epub 2018 Oct 3 6

related with the main disease. We obtained written informed consent from each participant, local ethics committees approved the study, and we conducted it in accordance with the Declaration of Helsinki.

We assessed disease activity with the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K; Gladman, Ibañez, & Urowitz, 2002). The SLEDAI-2K is a list of 24 items, 16 of which cover clinical characteristics and 8 of which cover laboratory results, scored based on whether these manifestations were present or absent in the previous 10 days. The total score of the SLEDAI-2K is the sum of all 24 descriptor scores and falls between 0 and 105, with a score of 6 or higher considered clinically important. The SLEDAI-2K is a modification of the SLEDAI that allows the documentation of ongoing disease activity in some clinical symptoms such as skin rash, alopecia, mucosal ulcers and proteinuria as opposed to only new occurrence, as defined in the original SLEDAI. Meaningful improvement is best defined as a reduction of 4 or more in the SLEDAI-2K score (Mikdashi & Nived, 2015).

To assess disease-related organ damage, we used the SLICC/ACR damage index (Gladman et al., 1996). This instrument was developed to assess irreversible organ damage in SLE patients, independent of its cause (Griffiths, Mosca, & Gordon, 2005). The maximum possible score is 47. The SLICC damage score gradually increases over time, and patients with higher damage scores early in the course of disease have a poorer prognosis and increased mortality (Isenberg & Ramsey-Goldman, 1999).

High-Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP)

Fasting venous blood samples (10 mL) were collected from each participant and centrifuged for 15 min to obtain serum. The serum was analyzed immediately to determine hsCRP levels using an immuno-turbidimetry assay (Beckman Coulter AU System CRP Latex reagent) in a Beckman Coulter analyzer (AU5800 Analyzer,

III. Publicaciones

Biol Res Nurs 2019 Jan;21(1):107-113. doi: 10.1177/1099800418803176. Epub 2018 Oct 3 7

Beckman Coulter, Brea, CA). The highly sensitive application was used to measure hsCRP ranges between 0.2 and 80 mg/L.

Nutritional Assessment

Dietary intake was assessed through a 24-hr diet recall in a personal interview carried out by a trained nutritionist-dietician. Patients were asked about portions and amounts of each food item consumed, the number and amount of ingredients used in each recipe, as well as questions concerning menu preparation, sweets, alcoholic and non-alcoholic drinks, and added sugar. To improve the accuracy of the food quantities recorded, the nutritionist-dietician used standard household measures and pictorial food models during the interview (Ruiz, 2010). Food records were converted to nutrient intake using Nutriber 1.1.5 (Fundación Universitaria Iberoamericana (FUNIBER), Barcelona, Spain) (Mataix Verdú, n.d.).

Antioxidant-Nutrient Intake

The Dietary Antioxidant Quality Score (DAQs) was used to analyze antioxidant-nutrient intake (Tur, Serra-Majem, Romaguera, & Pons, 2005). To estimate DAQs, we assessed the consumption of vitamins A, C, and E, selenium, and zinc (De Franca, Camargo, Lazaretti-Castro, & Martini, 2013; Luu et al., 2015; Rivas et al., 2012). The daily nutrient intake of each was compared to the recommended daily intake (RDI) for the Spanish population ("Ingestas Dietéticas de Referencia [IDR] para la Población Española," 2010). The intakes of the five antioxidant nutrients were assessed separately by assigning a value of 0 or 1 to each nutrient: 0 was assigned when the intake of the nutrient was below 2/3 of the RDI, and 1 was assigned when this intake level was equaled or exceeded. Thus, after computing total DAQs, the scores ranged from 0 (very poor quality) to 5 (high quality).

Statistical Analysis

Biol Res Nurs 2019 Jan;21(1):107-113. doi: 10.1177/1099800418803176. Epub 2018 Oct 3 8

SPSS Statistic version 21.0 (SPSS, Chicago, IL) was used for all the analyses. Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation and categorical variables as frequencies and percentages (*n* and %). The Kolmogorov–Smirnov test was used to verify data-distribution normality. To examine the relationships between different levels of hsCRP and outcomes of interest, serum hsCRP levels were divided into quartiles, obtaining the following cut-off points: Q1: < 0.8 mg/L; Q2: 0.8 through 1.4 mg/L; Q3: 1.5 through 3.7 mg/L; Q4: ≥ 3.8 mg/L. Generalized linear models were used to investigate the relationships between serum hsCRP levels and dietary nutrient intake, and DAQs. The models were adjusted by age, gender, tobacco consumption, and medical treatment (antimalarials, immunosuppressors, and corticoid dose). *P*-values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

Table 1 presents the main demographic and clinical characteristics of participants. The great majority of participants (92.3%) were female. The mean age of the study cohort was 44.47 ± 13.45 years, and the mean time since being diagnosed with SLE was 7.85 ± 4.29 years. According to their medical records, 85.7% of patients were taking antimalarials, 41.8% immunosuppressors, and 36.3% corticosteroids (mean dose $1.88 \text{ mg} \pm 2.81$). All participants had low-to-moderate disease activity (mean SLEDAI: 3.52) and a very low damage index score (mean SLICC: 1.27), ranging from 0 to 5. Smokers comprised 20.9% of the sample. The mean serum hsCRP level (3.76 ± 6.68 mg/L) was above the established normal range (Pearson et al., 2003).

<Table 1 near here.>

III. Publicaciones

Biol Res Nurs 2019 Jan;21(1):107-113. doi: 10.1177/1099800418803176. Epub 2018 Oct 3 9

Tables 2 and 3 present the dietary intake of macro- and micronutrients. The mean daily intakes of fiber and certain micronutrients, including calcium, magnesium, iron, folic acid, and vitamins A and E, were below the recommended Spanish Society of Community Nutrition (SENC;) nutrition goals and the dietary reference intake (RDI) established by the Spanish Societies of Nutrition and Dietetics (FESNAD; “Ingestas Dietéticas de Referencia [IDR] para la Población Española,” 2010) in all hsCRP quartiles. Similarly, vitamin E intake was deficient in Q2 and Q4, whereas in Q1 and Q3 it was in accordance with the recommendations but at risk of being deficient. The analysis of the variables for dietary intake and the hsCRP quartiles revealed no significant correlations after adjustment for age, gender, tobacco consumption, and medical treatment.

<Tables 2 and 3 near here.>

When we analyzed the antioxidant nutrient intake according to hsCRP quartiles using DAQs we obtained the following results: DAQs for Q1 (4.04 ± 0.77), for Q2 (4.10 ± 0.85), for Q3 (4.13 ± 0.64) and Q4 (4.05 ± 0.72). In general, we found no significant differences and/or significant correlations across quartiles after adjusting for age, gender, tobacco consumption, and medical treatment ($p=0.966$).

Discussion

In this study, we investigated, for the first time, the possible effect of nutrient intake and antioxidant dietary indexes (DAQs and CDAI) on the modulation of hsCRP serum levels as an inflammation biomarker in a group of patients with SLE. To date, few studies have examined the possible role of diet and nutritional factors in hsCRP levels in autoimmune and/or inflammatory diseases. In one study, Ahola et al. (2017) found that patients with Type 1 diabetes whose diet more closely adhered to recommendations had lower serum hsCRP levels and reduced systemic inflammation than those whose diets deviated from recommendations.

Biol Res Nurs 2019 Jan;21(1):107-113. doi: 10.1177/1099800418803176. Epub 2018 Oct 3 10

Other studies have focused on rheumatoid arthritis (RA), presenting conflicting results (González Cernadas, Rodríguez-Romero, & Carballo-Costa, 2014; Hejazi, Mohtadinia, Kolahi, Bakhtiyari, & Delpisheh, 2011; Sköldstam, Hagfors, & Johansson, 2003). An experimental study indicated a reduction in inflammatory activity and serum hsCRP levels after a Mediterranean diet intervention (Sköldstam et al., 2003). Meanwhile, in line with our findings, Hejazi et al. (2011) found no significant association between nutrient intake and disease activity or serum antioxidant capacity in a cross-sectional study. Similarly, in a meta-analysis of studies on RA authors concluded that, although some evidence points to a connection between dietary elements (polyunsaturated fatty acids, the Mediterranean diet and antioxidants) and anti-inflammatory effects, further studies are needed to back up the results seen for RA (González Cernadas et al., 2014).

In the present study, we observed that in general and across all the quartiles of hsCRP levels, SLE patients had low dietary intakes of fiber, calcium, magnesium, iron, folic acid, and vitamins A, E, and D. Because all of them had low intake of these nutrients, we were unable to observe associations between consumption of these nutrients and serum levels of hsCRP in SLE. In previous studies of healthy volunteers, dietary fiber and magnesium intake have been inversely associated with serum hsCRP levels (Ajani, Ford, & Mokdad, 2004; Bo et al., 2006; Dibaba, Xun, & He, 2014). Similarly, lower magnesium (Mg) and fiber intakes have been linked to elevated CRP (≥ 3 mg/L) in diabetes mellitus Type 2 and metabolic syndrome (Bo et al., 2006). In addition, intervention studies have shown that high dietary intake of fiber (over 30 g/day) significantly reduces serum hsCRP levels (Johansson-Persson et al., 2014; King et al., 2007). This finding was particularly apparent in studies that involved differences in the total fiber intake between the intervention and control groups of > 8 g/day, as shown by a recent meta-analysis (Jiao, Xu, Zhang, Han, & Qin, 2015). Thus, the fact that our participants did not ingest the recommended daily intake of several important anti-inflammatory nutrients may account for the lack of a significant correlation between these dietary factors and serum hsCRP levels in SLE. Further intervention

III. Publicaciones

Biol Res Nurs 2019 Jan;21(1):107-113. doi: 10.1177/1099800418803176. Epub 2018 Oct 3 11

studies that ensure adequate intake of fiber and anti-inflammatory nutrients in lupus patients are needed to determine whether these dietary factors could modulate the inflammatory response in SLE.

The influence of antioxidant intake on serum hsCRP levels remains unclear. Although there is a certain association between regular intake of certain vitamins and trace elements and lower hsCRP concentrations (Scheurig, Thorand, Fischer, Heier, & Koenig, 2008), from our results in the present study it appears that regular intake of antioxidants (vitamin A, vitamin C, vitamin E, selenium and zinc) was not associated per se with serum hsCRP levels. Additionally, in a previous study conducted in a large population of healthy Chinese women, results showed a lack of association between several dietary antioxidant scores (DAQs and CDAI) and serum hsCRP levels (Luu et al., 2015). This evidence could explain why, though DAQs can be a potential tool for assessing dietary anti-inflammatory capacity with certain biomarkers, serum hsCRP levels do not seem to be influenced by dietary antioxidant intake. Other possibilities are that the role of diet in hsCRP levels may differ in dysmetabolic subjects or inflammatory conditions compared to healthy subjects (Bo et al., 2008) or that the inflammatory milieu characteristic of SLE exerts a great deal of influence on serum hsCRP levels (Pohl & Benseler, 2013; Rezaieyazdi et al., 2011). This possibility may also explain the lack of association between hsCRP and nutrient intake in general in our work.

The present study has several limitations. Due to its cross-sectional design, we can draw no conclusions about causation. In addition, the self-reported 24-hr dietary recall could be confounded by issues relating to memory and food quantification. In an attempt to reduce any potential bias, however, we collected the data through face-to-face interviews conducted by a trained nutritionist using pictorial food models. The main strengths of this study are 1) that it is the first to assess the potential influence of the dietary intake of nutrients and antioxidants on serum hsCRP levels, as a biomarker of inflammation, in a cohort of lupus patients and 2) we minimized variation in our study cohort by choosing participants with low-to-moderate disease activity and excluding those with other clinical conditions or who were taking high doses of corticoids.

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Biol Res Nurs 2019 Jan;21(1):107-113. doi: 10.1177/1099800418803176. Epub 2018 Oct 3 12

In conclusion, our data reveal that participating lupus patients had a low-quality diet that did not appear to influence inflammatory status as measured using serum hsCRP levels. Interventional studies in patients with SLE that involve high-quality diets are necessary for assessing the potential role of diet in hsCRP levels in SLE.

III. Publicaciones

Biol Res Nurs 2019 Jan;21(1):107-113. doi: 10.1177/1099800418803176. Epub 2018 Oct 3 13

References

- Abou-Raya, A., & Abou-Raya, S. (2006). Inflammation: A pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. *Autoimmunity Reviews*, 5(5), 331–337. doi:10.1016/j.autrev.2005.12.006
- Ahola, A. J., Saraheimo, M., Freese, R., Forsblom, C., Mäkimmattila, S., & Groop, P.-H. (2017). Association between adherence to dietary recommendations and high-sensitivity C-reactive protein level in type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 126, 122–128. doi:10.1016/j.diabres.2017.02.012
- Ajani, U. A., Ford, E. S., & Mokdad, A. H. (2004). Dietary fiber and C-reactive protein: Findings from National Health and Nutrition Examination Survey data. *Journal of Nutrition*, 134(5), 1181–1185. doi:[10.1093/jn/134.5.1181](https://doi.org/10.1093/jn/134.5.1181)
- Allin, K. H., & Nordestgaard, B. G. (2011). Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 48(4), 155–170. doi:10.3109/10408363.2011.599831
- Asemi, Z., & Esmailzadeh, A. (2015). DASH diet, insulin resistance, and serum hs-CRP in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled clinical trial. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones et Metabolisme*, 47(3), 232–238. doi:10.1055/s-0034-1376990
- Azadbakht, L., Surkan, P. J., Esmailzadeh, A., & Willett, W. C. (2011). The Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan affects C-reactive protein, coagulation abnormalities, and hepatic function tests among Type 2 diabetic patients. *Journal of Nutrition*, 141(6), 1083–1088. doi:10.3945/jn.110.136739
- Barnes, E., Narain, S., Naranjo, A., Shuster, J., Segal, M., Sobel, E., ... Richards, H. (2005). High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: Relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. *Lupus*, 14(8), 576–582. doi:10.1191/0961203305lu2157oa
- Bo, S., Ciccone, G., Guidi, S., Gambino, R., Durazzo, M., Gentile, L., ... Pagano, G. (2008). Diet or exercise: What is more effective in preventing or reducing metabolic alterations? *European Journal of Endocrinology*, 159(6), 685–691. doi:10.1530/EJE-08-0334
- Bo, S., Durazzo, M., Guidi, S., Carello, M., Sacerdote, C., Silli, B., ... Pagano, G. (2006). Dietary magnesium and fiber intakes and inflammatory and metabolic indicators in middle-aged subjects from a population-based cohort. *American Journal of Clinical Nutrition*, 84(5), 1062–1069.
- Brighenti, F., Valtueña, S., Pellegrini, N., Ardigò, D., Del Rio, D., Salvatore, S., ... Zavaroni, I. (2005). Total antioxidant capacity of the diet is inversely and independently related to plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in adult Italian subjects. *British Journal of Nutrition*, 93(5), 619–625.
- De Franca, N. A., Camargo, M. B., Lazaretti-Castro, M., & Martini, L. A. (2013). Antioxidant intake and bone status in a cross-sectional study of Brazilian women with osteoporosis. *Nutrition and Health*, 22(2), 133–

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Biol Res Nurs 2019 Jan;21(1):107-113. doi: 10.1177/1099800418803176. Epub 2018 Oct 3 14

142. doi:10.1177/0260106014563445

- Dhingra, R., Gona, P., Nam, B.-H., D'Agostino, R. B., Wilson, P. W. F., Benjamin, E. J., ... O'Donnell, C. J. (2007). C-reactive protein, inflammatory conditions, and cardiovascular disease risk. *American Journal of Medicine*, 120(12), 1054–1062. doi:10.1016/j.amjmed.2007.08.037
- Dibaba, D. T., Xun, P., & He, K. (2014). Dietary magnesium intake is inversely associated with serum C-reactive protein levels: Meta-analysis and systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(4), 510–516. doi:10.1038/ejcn.2014.7
- Esmailzadeh, A., Kimiagar, M., Mehrabi, Y., Azadbakht, L., Hu, F. B., & Willett, W. C. (2006). Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *American Journal of Clinical Nutrition*, 84(6), 1489–1497.
- Gladman, D. D., Ibañez, D., & Urowitz, M. B. (2002). Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *Journal of Rheumatology*, 29(2), 288–291. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11838846>
- Gladman, D., Ginzler, E., Goldsmith, C., Fortin, P., Liang, M., Urowitz, M., ... Zoma, A. (1996). The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 39(3), 363–369. doi:10.1002/art.1780390303
- González Cernadas, L., Rodríguez-Romero, B., & Carballo-Costa, L. (2014). [Importance of nutritional treatment in the inflammatory process of rheumatoid arthritis patients; a review]. *Nutricion Hospitalaria*, 29(2), 237–245. doi:10.3305/nh.2014.29.2.7067
- Griffiths, B., Mosca, M., & Gordon, C. (2005). Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 19(5), 685–708. doi:10.1016/j.berh.2005.03.010
- Hejazi, J., Mohtadinia, J., Kolahi, S., Bakhtiyari, M., & Delpisheh, A. (2011). Nutritional status of Iranian women with rheumatoid arthritis: An assessment of dietary intake and disease activity. *Women's Health*, 7(5), 599–605. doi:10.2217/whe.11.41
- Hochberg, M. C. (1997). Updating the American College of Rheumatology Revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 40(9), 1725. doi:10.1002/1529-0131(200103)44:3<735::AID-ANR125>3.0.CO;2-F
- Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) para la Población Española, 2010. (2010). *Actividad Dietética*, 14(4), 196–197. doi:10.1016/S1138-0322(10)70039-0
- Isenberg, D., & Ramsey-Goldman, R. (1999). Assessing patients with lupus: Towards a drug responder index.

III. Publicaciones

Biol Res Nurs 2019 Jan;21(1):107-113. doi: 10.1177/1099800418803176. Epub 2018 Oct 3 15

- Rheumatology (Oxford, England)*, 38(11), 1045–1049. Retrieved from doi:10.1093/rheumatology/38.11.1045
- Jiao, J., Xu, J.-Y., Zhang, W., Han, S., & Qin, L.-Q. (2015). Effect of dietary fiber on circulating C-reactive protein in overweight and obese adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 66(1), 114–119. doi:10.3109/09637486.2014.959898
- Johansson-Persson, A., Ulmius, M., Cloetens, L., Karhu, T., Herzig, K.-H., & Önning, G. (2014). A high intake of dietary fiber influences C-reactive protein and fibrinogen, but not glucose and lipid metabolism, in mildly hypercholesterolemic subjects. *European Journal of Nutrition*, 53(1), 39–48. doi:10.1007/s00394-013-0496-8
- King, D. E., Egan, B. M., Woolson, R. F., Mainous, A. G., Al-Solaiman, Y., & Jesri, A. (2007). Effect of a high-fiber diet vs a fiber-supplemented diet on C-reactive protein level. *Archives of Internal Medicine*, 167(5), 502. doi:10.1001/archinte.167.5.502
- Kushner, I., Samols, D., & Magrey, M. (2010). A unifying biologic explanation for “high-sensitivity” C-reactive protein and “low-grade” inflammation. *Arthritis Care & Research*, 62(4), 442–446. doi:10.1002/acr.20052
- Luu, H. N., Wen, W., Li, H., Dai, Q., Yang, G., Cai, Q., ... Shu, X.-O. (2015). Are dietary antioxidant intake indices correlated to oxidative stress and inflammatory marker levels? *Antioxidants & Redox Signaling*, 22, 951-959. doi:10.1089/ars.2014.6212
- Mataix Verdú, J. D. (n.d.). Nutriber | FUNIBER. Retrieved February 18, 2018, from <https://www.funiber.org/software-calculo-de-dietas>
- Mikdashi, J., & Nived, O. (2015). Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: The challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Research & Therapy*, 17(1), 183. doi:10.1186/s13075-015-0702-6
- Neale, E. P., Batterham, M. J., & Tapsell, L. C. (2016). Consumption of a healthy dietary pattern results in significant reductions in C-reactive protein levels in adults: A meta-analysis. *Nutrition Research*, 36(5), 391–401. doi:10.1016/j.nutres.2016.02.009
- Oh, E. G., Bang, S. Y., Kim, S. H., Hyun, S. S., Chu, S. H., Jeon, J. Y., ... Lee, M. K. (2013). Therapeutic lifestyle modification program reduces plasma levels of the chemokines CRP and MCP-1 in subjects with metabolic syndrome. *Biological Research For Nursing*, 15, 48–55. doi:10.1177/1099800411416637
- Pearson, T. A., Mensah, G. A., Alexander, R. W., Anderson, J. L., Cannon, R. O., Criqui, M., ... Vinicor, F. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Biol Res Nurs 2019 Jan;21(1):107-113. doi: 10.1177/1099800418803176. Epub 2018 Oct 3 16

- the American Heart Association. *Circulation*, 107, 499-511. doi:10.1161/01.CIR.0000052939.59093.45
- Petri, M., Orbai, A. M., Alarcón, G. S., Gordon, C., Merrill, J. T., Fortin, P. R., ... Magder, L. S. (2012). Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 64(8), 2677–2686. doi:10.1002/art.34473
- Pohl, D., & Benseler, S. (2013). Systemic inflammatory and autoimmune disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, 112, 1243–1252. doi:10.1016/B978-0-444-52910-7.00047-7
- Rezaieyazdi, Z., Sahebari, M., Hatef, M. R., Abbasi, B., Rafatpanah, H., Afshari, J. T., & Esmaily, H. (2011). Is there any correlation between high sensitive CRP and disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus*, 20(14), 1494–1500. doi:10.1177/0961203311418706
- Rhodes, B., Furnrohr, B. G., & Vyse. (2011). C-reactive protein in rheumatology: Biology and genetics. *Nature Reviews Rheumatology*, 7, 282–289. doi:10.1038/nrrheum.2011.37
- Richard, C., Couture, P., Desroches, S., & Lamarche, B. (2013). Effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on markers of inflammation in men with metabolic syndrome. *Obesity*, 21(1), 51–57. doi:10.1002/oby.20239
- Rivas, A., Romero, A., Mariscal-Arcas, M., Monteagudo, C., López, G., Lorenzo, L., ... Olea-Serrano, F. (2012). Association between dietary antioxidant quality score (DAQs) and bone mineral density in Spanish women. *Nutrición Hospitalaria*, 27(6), 1886–1893. doi:10.3305/nh.2012.27.6.6039
- Ruiz MD, M.-L. R. (2010). *Guía Para Estudios Dietéticos. Album Fotográfico de Alimentos*. (1º Edición). Granada, España.: Universidad de Granada.
- Scheurig, A. C., Thorand, B., Fischer, B., Heier, M., & Koenig, W. (2008). Association between the intake of vitamins and trace elements from supplements and C-reactive protein: Results of the MONICA/KORA Augsburg study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 62(1), 127–137. doi:10.1038/sj.ejcn.1602687.
- Serra Majem, L. (2011). Objetivos nutricionales para la población española: consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria 2011. *Revista Española de Nutrición Comunitaria = Spanish Journal of Community Nutrition*, 17(4), 178–199
- Serra-Majem, L., Aranceta, J., & SENC Working Group on Nutritional Objectives for the Spanish Population. Spanish Society of Community Nutrition. (2001). Nutritional objectives for the Spanish population. Consensus from the Spanish Society of Community Nutrition. *Public Health Nutrition*, 4(6A), 1409–1413. doi:10.1079/PHN2001229
- Sköldstam, L., Hagfors, L., & Johansson, G. (2003). An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62(3), 208–214. doi:10.1136/ard.62.3.208

III. Publicaciones

Biol Res Nurs 2019 Jan;21(1):107-113. doi: 10.1177/1099800418803176. Epub 2018 Oct 3 17

Smidowicz, A., & Regula, J. (2015). Effect of nutritional status and dietary patterns on human serum C-reactive protein and interleukin-6 concentrations. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 6(6), 738–747. doi:10.3945/an.115.009415

Thiele, J. R., Zeller, J., Bannasch, H., Stark, G. B., Peter, K., & Eisenhardt, S. U. (2015). Targeting C-reactive protein in inflammatory disease by preventing conformational changes. *Mediators of Inflammation*, 2015, 372432. doi:10.1155/2015/372432

Tur, J. A., Serra-Majem, L., Romaguera, D., & Pons, A. (2005). Does the diet of the Balearic population, a Mediterranean type diet, still provide adequate antioxidant nutrient intakes? *European Journal of Nutrition*, 44(4), 204–213. doi:10.1007/s00394-004-0512-0

Voils, S. A., & Cooper-DeHoff, R. M. (2014). Association between high sensitivity C-reactive protein and metabolic syndrome in subjects completing the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009–10. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 8(2), 88–90. doi:10.1016/j.dsx.2014.04.021

Wood, A. D., Strachan, A. A., Thies, F., Aucott, L. S., Reid, D. M., Hardcastle, A. C., ... Macdonald, H. M. (2014). Patterns of dietary intake and serum carotenoid and tocopherol status are associated with biomarkers of chronic low-grade systemic inflammation and cardiovascular risk. *British Journal of Nutrition*, 112(8), 1341–1352. doi:10.1017/S0007114514001962

Biol Res Nurs 2019 Jan;21(1):107-113. doi: 10.1177/1099800418803176. Epub 2018 Oct 3 18

Table 1. Demographic and clinical characteristics of participating patients with SLE patients ($N = 91$).

Characteristic	Mean (<i>SD</i>)
Age (years)	44.47 ± 13.450
SLE duration (years)	7.85 ± 4.29
Corticoid dose (mg)	1.88 ± 2.81
Serum hsCRP (mg/dl)	3.76 ± 6.68
SLEDAI	3.52 ± 2.89
SLICC	1.27 ± 1.17
	<i>n</i> (%)
Current smoker, yes	19 (20.9)
Antimalarial use, yes	78 (85.7)
Immunosuppresor use, yes	38 (41.8)
Corticoid use, yes	33 (36.3)

Note. hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; SLE = systemic lupus erythematosus; SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLICC = Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria.

Table 2. Mean \pm SD macronutrient intake across quartiles of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) levels.

Macronutrient	Quartiles of hsCRP (mg/dl)				<i>p</i> -value
	Q1	Q2	Q3	Q4	
	< 0.8	0.8–1.4	1.5–3.7	≥ 3.8	
	(<i>n</i> = 26)	(<i>n</i> = 21)	(<i>n</i> = 22)	(<i>n</i> = 22)	
Calories (kcal)	1880.2 \pm 548.66	1909.75 \pm 414.51	1952.45 \pm 629.20	1714.27 \pm 315	0.386
Protein (g)	75.57 \pm 25.88	75.8450 \pm 25.46	81.2909 \pm 28.15	67.28 \pm 16.26	0.277
Carbohydrate (g)	197.23 \pm 65.19	191.75 \pm 49.84	203.81 \pm 75.55	177.38 \pm 38	0.545
Total fat (g)	85.50 \pm 31.05	87.89 \pm 25.04	85.86 \pm 33.32	75.65 \pm 20.07	0.406
Total saturated fatty acids (g)	26.84 \pm 12.56	30.34 \pm 11.60	27.84 \pm 14.13	22.63 \pm 7.51	0.127
Total monounsaturated fatty acids (g)	36.63 \pm 13.14	38.88 \pm 12.14	38.73 \pm 13.02	36.40 \pm 12.25	0.511
Total polyunsaturated fatty acids (g)	11.86 \pm 6.30	12.53 \pm 5.92	12.70 \pm 6.68	10.72 \pm 4.02	0.787
Cholesterol (g)	269.76 \pm 169.21	297.05 \pm 131.63	290.81 \pm 213.15	250.61 \pm 197.00	0.559
Dietary fiber (g)	17.49 \pm 7.40	19.47 \pm 11.00	20.76 \pm 11.03	19.67 \pm 8.16	0.392

Note: Adjusted for age, gender, smoking, medical treatment (antimicrobials, immunosuppressors and corticoid dose).

Table 3. Mean \pm SD micronutrient intake across quartiles of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) levels.

Micronutrient	Quartiles of hsCRP (mg/dl)				<i>p</i> -value
	Q1	Q2	Q3	Q4	

	< 0.8 (n = 26)	0.8–1.4 (n = 21)	1.5–3.7 (n = 22)	≥ 3.8 (n = 22)	
Magnesium (mg)	264.08 ± 89.39	266.80 ± 77.30	279.63 ± 94.14	251.23 ± 63.19	0.900
Iron (mg)	13.00 ± 4.68	11.66 ± 3.71	12.28 ± 6.27	12.08 ± 4.94	0.103
Calcium (mg)	845.31 ± 381.00	874.15 ± 315.75	813.81 ± 317.59	742.09 ± 370.07	0.396
Zinc (mg)	8.55 ± 2.88	8.79 ± 3.72	8.97 ± 3.60	9.05 ± 4.76	0.683
Selenium (mg)	98.56 ± 68.50	102.57 ± 42.85	118.38 ± 54.43	85.60 ± 37.87	0.216
Phosphorus (mg)	1280.46 ± 373.08	1383.65 ± 469.97	1373.73 ± 464.37	1198.72 ± 355.55	0.521
Iodine (mg)	95.27 ± 74.24	161.66 ± 340.34	87.05 ± 29.21	98.18 ± 78.75	0.364
Sodium (mg)	2464.08 ± 874.80	2441.90 ± 1475.64	2478.50 ± 1175.76	2106.09 ± 844.04	0.661
Potassium (mg)	2783.12 ± 988.51	2716.55 ± 1031.17	2816.64 ± 1030.73	2415.5 ± 692.21	0.653
Vitamin B1 (mg)	1.41 ± 0.68	1.48 ± 0.82	1.61 ± 2.14	1.24 ± 0.48	0.737
Vitamin B2 (mg)	1.79 ± 0.76	1.79 ± 0.74	1.49 ± 0.44	1.59 ± 0.71	0.545
Vitamin B3 (mg)	29.67 ± 15.59	30.85 ± 11.81	32.35 ± 10.81	28.01 ± 7.15	0.624
Vitamin B6 (mg)	1.50 ± 0.65	1.94 ± 0.89	1.95 ± 1.13	1.66 ± 0.58	0.249
Folic acid (µg)	252.95 ± 130.14	237.5 ± 123.22	272.91 ± 169.35	262.70 ± 109.66	0.752
Vitamin B12 (mg)	8.99 ± 9.35	17.18 ± 22.86	8.51 ± 10.20	8.56 ± 15.70	0.347

Biol Res Nurs 2019 Jan;21(1):107-113. doi: 10.1177/1099800418803176. Epub 2018 Oct 3 21

Vitamin E (mg)	10.25 ± 7.35	9.60 ± 5.35	9.32 ± 4.17	8.72 ± 4.02	0.733
Vitamin C (mg)	127.63 ± 85.28	99.77 ± 74.30	126.36 ± 80.91	120.08 ± 79.90	0.356
Carotenoids (mg)	2142.61 ± 2851.16	1936.75 ± 1529.85	1333.90 ± 1357.82	2604.85 ± 2804.05	0.422
Vitamin A (µg RAE)					
[eq:retinol]	335.49 ± 367.71	378.30 ± 316.42	342.71 ± 250.39	215.00 ± 139.88	0.307
Vitamin D (mg)	5.02 ± 13.05	4.92 ± 10.15	6.77 ± 15.22	4.94 ± 15.67	0.247

Note: Adjusted for age, gender, smoking, medical treatment (antimalarials, immunosuppressors and corticoid dose)

RAE= Retinol activity equivalents

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Biol Res Nurs 2019 Jan;21(1):107-113. doi: 10.1177/1099800418803176. Epub 2018 Oct 3 22

3. Dietary inflammatory index (DII®) and cardiovascular risk markers in woman with systemic lupus erythematosus

G. Pocovi-Gerardino, PhD student, RDN^{1,2} gpocovi@correo.ugr.es M. Correa-Rodríguez, PhD, RN^{1,2} macoro@ugr.es J.-L. Callejas Rubio, PhD, MD^{1,3} jlcallega@telefonica.net R. Ríos Fernández, PhD, MD^{1,3} rriosfer@hotmail.com M. Martín Amada, MD⁴ madfmar@gmail.com M. Cruz Caparros, MD⁵ grerca@hotmail.com B. Rueda-Medina, PhD, BSc, RN^{1,2} * blarume@ugr.es N. Ortego-Centeno, PhD, MD^{1,3} * nortego@gmail.com

¹Instituto de Investigación Biosanitaria, IBS. Granada, Spain.

²Universidad de Granada, UGR. Granada, Spain.

³Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain.

⁴Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Jaén, España.

⁵Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Poniente, El Ejido, España. *These authors have contributed equally to this work.

[Pocovi-Gerardino, G., Correa-Rodríguez, M., Callejas-Rubio, J. L., Ríos-Fernández, R., Martín-Amada, M., Cruz-Caparros, M. G., Rueda-Medina, B., & Ortego-Centeno, N. (2020). Dietary Inflammatory Index Score and Cardiovascular Disease Risk Markers in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 120(2), 280–287].

Factor de impacto en JCR 2019: 4.151; ranking 23/89 Categoría Nutrition & Dietetics; Q2.

III. Publicaciones

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

Dietary inflammatory index (DII) and cardiovascular risk markers in woman with systemic lupus erythematosus (SLE).

G. Pocovi-Gerardino, PhD student, RDN^{1,2} gpocovi@correo.ugr.es

M. Correa-Rodríguez, PhD, RN^{1,2} macoro@ugr.es

J.-L. Callejas Rubio, PhD, MD^{1,3} jlcalleja@telefonica.net

R. Ríos Fernández, PhD, MD^{1,3} rriosfer@hotmail.com

M. Martín Amada, MD⁴ madfmar@gmail.com

M. Cruz Caparros, MD⁵ grcrca@hotmail.com

B. Rueda-Medina, PhD, BSc, RN^{1,2} * blarume@ugr.es

N. Ortego-Centeno, PhD, MD^{1,3} * nortego@gmail.com

¹ Instituto de Investigación Biosanitaria, IBS. Granada, Spain.

² Universidad de Granada, UGR. Granada, Spain.

³ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain.

⁴ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Jaén, España.

⁵ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Poniente, El Ejido, España

* These authors have contributed equally to this work.

Article word total count: 2925.

Abstract word total count: 290.

Corresponding author/Reprint contact:

Maria Correa Rodríguez.

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

Health Sciences Faculty

University of Granada

Avenida de la Ilustración s/n 18100-Armilla (Granada), Spain.

Contact Email: macoro@ugr.es

Tel.: +34-958-243494 Fax: +34-958- 242894

Author's contribution

G. Pocovi-Gerardino performed patients' nutritional assessments, analyzed and interpreted the data and wrote the manuscript. M. Correa-Rodriguez analyzed the data and performed statistical analyses. J. Callejas-Rubio, R. Rios-Fernandez, M. Martín Amada and M. Cruz Caparros performed patient recruitment and clinical assessment. B. Rueda-Medina contributed to the conception, study design, and data interpretation and reviewed/edited manuscript. N. Ortego-Centeno contributed to the conception and study design and patient recruitment and reviewed/edited manuscript.

Acknowledgements & Fundings

This study was supported by the grant PI0523-2016 from "Consejería de igualdad, salud y políticas sociales" (Junta de Andalucía). G. Pocovi-Gerardino is a predoctoral fellow from the program "Medicina clínica y salud pública" of the University of Granada.

Transparency declaration

The corresponding author on behalf of the other authors guarantee the accuracy, transparency and honesty of the data and information contained in the study, that no relevant information has been omitted and that all discrepancies between authors have been adequately resolved and described.

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

III. Publicaciones

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

Dietary inflammatory index (DII[®]) and cardiovascular risk markers in woman with systemic lupus erythematosus (SLE).

Research Snapshot

Research question: Is the inflammatory potential of diet measured through DII[®] associated with cardiovascular risk markers in woman with SLE?

Key Findings: In this cross-sectional study that included 105 women with SLE, DII[®] was significantly associated with total cholesterol levels ($p = .014$) after adjusting for age, physical activity and the use of medical treatment.

Abstract

Background: Patients with systemic lupus erythematosus (SLE), a chronic inflammatory autoimmune disease, have an increased risk of developing cardiovascular diseases (CVD). Environmental factors like diet and nutrition are known to play a key role in modulating inflammation and the prognosis of cardiovascular diseases.

Objective: To investigate the relationship between the dietary inflammatory index (DII[®]) and CVD risk markers in a population of female SLE patients.

Design: A cross-sectional study was conducted in women with SLE recruited from 2016 through 2017.

Participants/settings: Clinically stable women with SLE were enrolled from three public hospitals in the Andalusian region of Spain. Participants with chronic renal failure, active infections, recent trauma, pregnancy and/or other autoimmune diseases were excluded.

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

Main outcome measures: A 24-hour diet recall was used to estimate the DII[®] and physical activity was assessed through the International Physical Activity Questionnaires (IPAQ). CVD risk markers included blood lipid profile (total cholesterol, HDL-c, LDL-c, triglycerides); high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), homocysteine (Hcy) levels; along with the diagnosis of obesity, diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and ankle brachial index (ABI) measurement.

Statistical analyses performed: Comparisons of CVD risk markers across the DII[®] tertiles were analyzed through a one-way ANOVA and linear regressions adjusting for age, physical activity level and medical treatment.

Results: A total of 105 women (aged 45.4 ± 12.8) were included. Linear regression analysis revealed that the DII[®] was significantly associated with total cholesterol levels ($\beta = 0.26$, 95% CI 1.66 - 14.28, $p = .014$) after adjusting for age, physical activity and the use of medical treatment. No significant associations were observed between the DII[®] and the other cardiovascular markers considered.

Conclusion: Higher inflammatory potential of the diet was positively associated with higher total cholesterol levels in females with SLE. These findings suggest that the inflammatory potential of the diet may play a role in lipid profiles in this population. Future intervention studies are needed to build upon these results and explore the effect of anti-inflammatory diets on health outcomes in individuals with SLE.

Keywords: lupus; autoimmune; dietary intake; inflammation; cardiovascular.

Introduction

III. Publicaciones

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune and inflammatory disease characterized by the production of autoantibodies and immune complexes that induce inflammatory reactions and damage in various tissues ¹. Patients with SLE have a higher risk (2.66-fold) of developing cardiovascular disease (CVD) than that expected for the general population ². Various large studies have found that CVD are currently the main cause of death in SLE^{3,4}. An early or subclinical atherosclerosis process has been identified as the step prior to CVD and a strong predictor of cardiovascular events⁵. Indeed, compared to matched healthy controls, patients with SLE have an increased incidence of early or subclinical atherosclerosis^{6,7}.

The elevated risk for CVD in SLE is multifactorial, with traditional risk factors for CVD (dyslipidemia, smoking, hypertension, obesity, glycemia) contributing to this, together with disease activity, SLE-related immunological factors, and the multiple treatments received ².

Diet and nutrition are known to play a key role in modulating inflammation ⁸ and the prognosis of cardiovascular risk⁹. Research has shown that there is a strong relationship between atherogenesis and inflammation induced by diet ^{8,10}. In this context, certain dietary factors, nutrients, and non-nutrient food components could modulate inflammation both acutely and chronically ¹¹, and may play a role in the atherogenesis process in SLE ¹².

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

Certain dietary patterns, such as “Western-like” diets, have been demonstrated to have a potent proinflammatory potential⁸. An interesting tool, the dietary inflammatory index (DII®) has been developed, and validated, to assess the inflammatory potential of an individual's overall diet¹³. Remarkably, the DII® has shown to be associated with several inflammatory diseases including cancer^{14,15}, metabolic syndrome and cardiovascular disease^{16–18}. An elevated DII® score, corresponding to a proinflammatory diet is related with a higher risk of CVD^{16,19}, as well as cardiovascular risk factors^{19,20} and inflammatory biomarkers²¹. Interestingly, two recent meta-analyses concluded that more proinflammatory diets are independently associated with an increased risk of all-cause CVD in the general population, highlighting the fact that low inflammatory dietary patterns may reduce CVD risk^{22,23}.

In this context and considering that the inflammatory potential of the diet has not been investigated in SLE, the aim of this study was to investigate the relationship between the DII® and cardiovascular risk markers in a well-characterized population of woman with SLE.

Patients and methods

Study population

A cross-sectional study was conducted among women diagnosed with SLE and attending the outpatient clinic of the Systemic Autoimmune Diseases Unit for three public hospitals in the Andalusian region of Spain from January 2016 through October 2017. All the patients included met the revised SLE diagnostic criteria of the American College of

III. Publicaciones

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

Rheumatology (ACR) or SLICC criteria^{24,25}, at least one year prior to the study. The patients were clinically stable, with no changes in the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)²⁶ and/or medical treatment over the six months just prior to the study.

Cerebrovascular disease, ischemic heart disease, serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl (132.6 $\mu\text{mol/L}$), active infections, major trauma or surgery in the previous six months, pregnancy and/or other chronic and/or autoimmune systemic conditions (i.e rheumatoid arthritis, cancer, multiple sclerosis, type 1 diabetes) not related with the main disease, were considered exclusion criteria.

A total of 165 female SLE patients between 18 and 80 years of age who were routinely seen in the Systematic Autoimmune Disease Units were approached regarding study participation and screened for eligibility. After medical consultation and according to the inclusion and exclusion criteria, 51 patients were not eligible for study participation (24 were excluded for having active infections at the time of the study, 17 had other autoimmune conditions, 8 had severe lupus nephritis, and 2 were pregnant). In addition, 9 patients declined to participate. Therefore, a total of 105 women were included in the study.

Written informed consent was obtained from each participant, the study was approved by local ethics committees ("Comité Coordinador de Ética de la Investigación

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

en Andalucía” (30-11-2016)) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

General procedures

Participant’s medical history including medication usage was obtained during an in-person medical consultation. Following the medical consultation, information regarding dietary habits, food and beverage intake, smoking status (yes/not), alcohol consumption (grams of alcohol/day), body mass index (BMI), and physical activity (min/week) assessed by the International Physical Activity Questionnaires (IPAQ)²⁷ was obtained through an in-person interview.

Blood lipid profile, hsCRP and homocysteine determination

Venous blood samples were collected between 07:30 and 10:00 AM after an overnight fast and then centrifuged for 15 min to obtain serum. The serum was analyzed immediately to obtain the biochemical variables determined by standard laboratory methods, including: total cholesterol (TC); low density lipoprotein (LDL-c) (calculated using the Friedewald formula²⁸); high density lipoprotein (HDL-c); triglycerides (TG) in a Technicon Dax-72 autoanalyzer (Technicon Instruments, Co. New York, USA).

To determine hs-CRP levels, immunoturbidimetric assays (Beckman Coulter AU System CRP Latex reagent) in a Beckman Coulter analyser (AU5800 Analyzer, Beckman Coulter, CA, USA) were used. This highly sensitive technique was used to measure hs-CRP ranges of between 0.2–80 mg/L (1.9 – 761.9 nmol/L).

III. Publicaciones

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

An enzymatic colorimetric assay using the Axis-Shield Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent (Axis-Shield Diagnostics Ltd, Dundee, UK) was used to measure Hcy serum levels in a Beckman Coulter analyser (AU680, Beckman Coulter, CA, USA). This method measures Hcy levels ranging between 0.27 – 5.95 mg/L (2–44 μ mol/L).

Ankle-brachial index (ABI)

The ankle-brachial index (ABI), a validated and effective tool recognized as a prognostic factor for cardiovascular events and all-cause mortality was measured to assess subclinical atherosclerosis ^{29,30}.

The ABI measurement was performed according to American Heart Association (AHA) recommendations ²⁹. Systolic blood pressures (SBPs) were measured by the same researcher at the ankle level and in the brachial arteries on both arms and legs, using a manual sphygmomanometer (Riester 1312 minimus® II, Jungingen, Germany) and a portable vascular Doppler (Hadeco Minidop ES-100VX, Kawasaki, Japan). For calculating the ABI in each leg, the higher pressure of the arteries at the ankle was divided by the highest brachial arterial systolic pressure of both arms. The lowest ABI was used for the study purposes.

Nutritional and anthropometric assessment

Following the medical consultation, an in-person interview by a trained nutritionist/dietitian was conducted. Dietary intake was assessed through a 24-hour diet recall. Patients were asked about portions and amounts of each food or beverage item consumed, the number and amount of ingredients used in each recipe, as well as questions

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

concerning meal preparation, sweets, alcoholic and non-alcoholic drinks, and added sugar in the last 24 hours. To improve the accuracy of the food quantities recorded, standard household measures and pictorial food models were used³¹. Reported food and beverage intake were converted to nutrient intake using Nutriber 1.1.5 software (Fundación Universitaria Iberoamericana (FUNIBER, 2015), Barcelona, Spain)³².

Body weight (kg) and height (m) were measured twice (without shoes and in light clothes) for calculating BMI in a SECA763[®] (Hanover, MD 21076 USA) measuring station. The averages of the two values for each measurement were used in the analysis. The same trained nutritionist/dietitian performed all the measurements. BMI was calculated and classified according to the World Health Organisation (WHO)³³.

Dietary Inflammatory Index (DII[®])

The DII[®] was estimated for the study participants according to the method described by Shivappa et al. A detailed description of the design and development of the DII[®] has been published previously¹³. Briefly, for the DII[®] determination, the dietary data was first linked to the regionally representative world database, which provided a robust mean and standard deviation estimate for each parameter. These then became the multipliers for expressing an individual's exposure relative to the "standard global mean" as a z-score. This was achieved by subtracting the "standard global mean" from the amount reported and dividing this value by the standard deviation. To reduce the "right skewing" effect, this value was converted to a centered percentile score. For each individual and each food parameter, this score was then multiplied by the respective food

III. Publicaciones

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

parameter effect score, derived from a literature review, in order to obtain a food-parameter-specific DII[®] score for everyone. All these DII[®] scores were then added together to create each participant's DII[®] score. Overall, 25 food parameters including alcohol, beta carotene, carbohydrate, cholesterol, energy, fiber, folate, iron, magnesium, monounsaturated fatty acid, niacin, polyunsaturated fatty acid, protein, riboflavin, saturated fatty acid, selenium, thiamine, total fat, vitamin A, vitamin B12, vitamin B6, vitamin C, vitamin D, vitamin E, and zinc were used to calculate DII.

Physical activity questionnaire

Physical activity (PA) levels were assessed using the short version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), a reliable and validated tool for measuring physical activity in European adult populations²⁷. IPAQ includes three types of activity: walking, moderate intensity activities, and vigorous-intensity activities. The number of minutes spent every week on each activity were computed separately by multiplying the duration and the frequency of each type of activity. A metabolic equivalent (MET) per minute was obtained, multiplying the total minutes and MET value of vigorous physical activity (VPA) (MET = 8.0), moderate physical activity (MPA) (MET = 4.0) and walking (MET = 3.3), and then adding the three together³⁴.

Statistical Analysis

SPSS Statistics³⁵ version 21.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) was used for all the analyses. The Kolmogorov–Smirnov test was used to verify data distribution normality.

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

The data was expressed as the mean \pm the standard deviation (SD). The DII[®] was analyzed both as a continuous variable and as a categorized variable based on tertiles. In the categorized analysis, DII[®] values were divided into tertiles with the following cut-off points being obtained from results: T1: (-2.61, -0.03); T2: (-0.02, 1.17); T3: (1.18, 2.56). Generalized linear models were developed including the mean value of each DII[®] tertile and outcomes of interest after multivariable adjustment. To examine the relationship between the different variables and the DII[®] tertiles a one-way ANOVA analysis was performed. Linear regression analyses were also conducted to determine the association of the continuous DII[®] score with body composition and cardiovascular risk markers. Age, physical activity level and use of medical treatment (immunosuppressors, antimalarials, corticoids, antihypertensive and/or statin drug prescription) were considered confounding factors and adjusted in the previous analysis. The results are reported as percentage of change (β) with 95% confidence intervals (95% CI). *p* values <0.05 were considered statistically significant.

Results

The main characteristics of the study group are shown in Table 1. The study sample comprised 105 female patients with a mean age of 45.4 ± 12.8 . The mean time since being diagnosed with SLE was 8.5 ± 5 years. According to their medical records, 81% of patients were taking antimalarials, 38.1% immunosuppressors, 39 % corticosteroids (mean dose 2.1 ± 3.1 mg/day), and 23% statins for blood lipid management. All patients included in the study presented low to moderate disease activity

III. Publicaciones

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

(mean SLEDAI: 3.7) and a very low damage index (mean SLICC: 1.3), ranging from 0 to 5.

The mean (SD) DII[®] score was 0.4 ± 1.2 , ranging from a maximum anti-inflammatory profile of -2.6 to a maximum proinflammatory profile of +2.6. The mean BMI of the study population was $25.5 \pm 5 \text{ kg/m}^2$. Based on the BMI classification³³, the majority of the study participants (53.8%) were of normal weight, although 1.9%, 26.9%, and 17.3 % were considered underweight, overweight, and obese, respectively.

Interestingly, when the DII[®] was considered a continuous variable, the linear regression analysis revealed a strong association of TC levels with the DII[®] after adjustments for age, physical activity level, and medical treatment ($p = 0.014$ $\beta = 0.264$, 95% CI 1.660 – 14.275) (Table 2). In addition, for LDL-c and dyslipidemia p values very close to the threshold for association were observed ($p = 0.05$ $\beta = 0.205$, 95% CI - 0.061 – 11.29 and $p = 0.07$ $\beta = - 0.150$, 95% CI - 0.10– 0.05). No significant association was found between the DII[®] and the other cardiovascular risk markers analyzed.

Table 3 shows the cardiovascular risk markers of the study participants according to DII[®] score tertiles. Interestingly, after adjusting for confounding factors, higher DII[®] score (proinflammatory diet) and elevated total cholesterol (TC) levels showed the lowest p values ($p = 0.06$). No significant differences were found between DII tertiles for any of the cardiovascular risk parameters studied.

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

Table 4 shows reported macro and micronutrient intake across the DII® tertiles. For macronutrients, a lower DII® score (anti-inflammatory diet) was significantly associated with higher dietary fiber and protein intakes ($p < 0.001$, $p=0.010$ respectively); meanwhile for micronutrients, a lower DII® was associated with higher iron ($p<0.001$), zinc ($p<0.001$), magnesium ($p<0.001$), carotenoids ($p<0.001$), and B vitamins (B1, B2, B3, B6, B12 and folic acid) intakes ($p=0.003$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p=0.001$; $p=0.025$; $p<0.001$ respectively).

Discussion

The aim of this study was to investigate the relationship between the inflammatory potential of the diet and cardiovascular risk parameters in women with SLE. Study results reveal that a proinflammatory diet is associated with higher values of total cholesterol, suggesting that this kind of diet may play a role in the blood lipid profile of SLE patients.

Similar to the current study findings, previous studies conducted in normal, overweight and obese participants have shown that higher DII® scores (proinflammatory diets) are associated with altered lipid profiles³⁶⁻³⁸. In the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS), which included 559 participants, higher DII® scores (proinflammatory diets) were associated with higher LDL-c values³⁹. Indeed, in another study comprising a cohort of 90 overweight and sedentary participants, DII® was positively associated with TC³⁶.

III. Publicaciones

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

The relationship between hypertension and DII[®] seems to be unclear. Although previous evidence points towards a positive correlation between hypertension and a proinflammatory diet ^{17,37}, other studies, like the current one, have found no clear association between a previous diagnosis of hypertension, or blood pressure levels, and the inflammatory potential of diet ^{20,36,40}. For this reason, further studies are necessary to clarify this issue and fully elucidate the relationship between DII and hypertension in SLE patients.

In addition, and in line with the present study, the association between DII and inflammatory biomarkers like CRP and homocysteine is not clear ^{21,41}. Particularly in SLE patients, it could be possible that the inflammatory milieu characteristic of SLE exerts a great deal of influence on serum inflammatory biomarkers ^{42,43} that is not easily modified by diet.

Considering the current findings and the evidence presented above, it seems that a proinflammatory diet may be associated with a less favorable lipid profile as well as cardiovascular risk in both healthy populations and lupus patients. The possible mechanisms underlying this are not totally clear but previous studies postulate that unhealthy and/or “Western” dietary patterns are linked to an increased production of proinflammatory cytokines and changes in the gut microbiota that lead to low-grade inflammation increasing the risk of cardiovascular, chronic, and inflammatory diseases ^{8,44}.

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

On the other hand, certain nutrients and dietary factors like fiber, mono- and polyunsaturated fatty acids, and antioxidant vitamins and minerals found in healthy dietary patterns have the capacity to increase anti-inflammatory cytokine production and may explain their benefits with regard to inflammation⁸. This is in line with the present study's results where a lower DII was associated with higher intakes of fiber and some micronutrients.

In addition, interventional studies of high cardiovascular risk populations have shown that traditional dietary patterns, like the Mediterranean diet, are associated with improvements in inflammation biomarkers and lipid profiles⁴⁵⁻⁴⁷. Specifically in SLE, dietary counseling and lifestyle change interventions have shown to be successful at modifying CVD risk factors^{48,49}. These would support future research needs focused on the role of anti-inflammatory diets as a useful tool against CVD. Additional intervention studies in the lupus population are needed to further dissect the role of diet and CVD risk.

There were potential limitations to this study. Firstly, due to its cross-sectional design, no causal conclusions can be drawn. Longitudinal studies are therefore necessary to explore how the inflammatory potential of diet impacts cardiovascular risk parameters in lupus patients. Secondly, the DII[®] was calculated from a single 24-hour dietary recall, which may not be an accurate reflection of habitual diet at an individual level⁵⁰. In addition, one 24-hour dietary recall is not appropriate to capture dietary aspect such as the omega-3s vs omega-6s ratio or the overall added sugar intake which could potentially influence inflammation⁵¹. Although the literature supports the use of this tool as a pertinent method for assessing nutrient intake, it may involve issues relating to memory

III. Publicaciones

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

and food quantification⁵². To improve the accuracy of the food descriptions, the data was collected in face-to-face interviews conducted by a trained nutritionist, where standard household measures and pictorial food models were used. Finally, the DII[®] score was calculated based on only 25 of the 45 nutritional parameters of the original DII^{®13}. Nevertheless, it should be noted that the food parameters not considered are generally not consumed in significant amounts, and that their absence has been shown to have no effect on the validity of the DII score^{39,53}. An important strength is the fact that the present study uses information from a well-selected lupus population, with low-stage disease patients being included and those with other clinical conditions, or who take high doses of corticoids, being excluded.

Conclusion

In conclusion, the present study reveals that a proinflammatory diet is associated with a less favorable lipid profile in SLE patients in terms of TC, revealing the relationship between this kind of diet and blood lipids. Considering the high risk of cardiovascular disease in SLE, anti-inflammatory dietary patterns may play a role in disease management. Future lupus and or autoimmune population-based studies are required to build-on these preliminary findings.

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

References

1. Maidhof W, Hilas O. Lupus: an overview of the disease and management options. *P T*. 2012;37(4):240-249.
2. Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol*. 2012;176(8):708-719. doi:10.1093/aje/kws130.
3. Ståhl-Hallengren C, Jönsen A, Nived O, Sturfelt G. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Southern Sweden: Increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. *J Rheumatol*. 2000;27(3):685-691.
4. Souza DCC, Santo AH, Sato EI. Mortality profile related to systemic lupus erythematosus: A multiple cause-of-death analysis. *J Rheumatol*. 2012. doi:10.3899/jrheum.110241.
5. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med*. 2013;11:117. doi:10.1186/1741-7015-11-117.
6. Roman MJ, Shanker B-A, Davis A, et al. Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2399-2406. doi:10.1056/NEJMoa035471.
7. Roman MJ, Crow MK, Lockshin MD, et al. Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3412-3419. doi:10.1002/art.22924.
8. Miniñane AM, Vinoy S, Russell WR, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr*. 2015;114(7):999-1012. doi:10.1017/S0007114515002093.
9. Casas R, Sacanella E, Urpí-Sardà M, et al. Long-Term Immunomodulatory Effects of a Mediterranean Diet in Adults at High Risk of Cardiovascular Disease in the PREvenición con DIeta MEDiterránea (PREDIMED) Randomized Controlled Trial. *J Nutr*. 2016;146(9):1684-1693. doi:10.3945/jn.115.229476.
10. Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nöthlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev*. 2013;71(8):511-527. doi:10.1111/nure.12035.
11. Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr*. 2011;106(S3):S5-S78. doi:10.1017/S0007114511005460.
12. Lourduos C, Elkan A-C, Hafstro I, et al. Dietary micronutrient intake and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;0:1-8. doi:10.1177/0961203316655211.

III. Publicaciones

- J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.
13. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 2014;17(8):1689-1696. doi:10.1017/S1368980013002115.
 14. Shivappa N, Hebert JR, Kivimaki M, Akbaraly T. Alternate Healthy Eating Index 2010, Dietary Inflammatory Index and risk of mortality: results from the Whitehall II cohort study and meta-analysis of previous Dietary Inflammatory Index and mortality studies. *Br J Nutr.* 2017;118(3):210-221. doi:10.1017/S0007114517001908.
 15. Shivappa N, Godos J, Hébert JR, et al. Dietary inflammatory index and colorectal cancer risk—a meta-analysis. *Nutrients.* 2017;9(9). doi:10.3390/nu9091043.
 16. Ramallal R, Toledo E, Martínez-González MA, et al. Dietary inflammatory index and incidence of cardiovascular disease in the SUN cohort. *PLoS One.* 2015;10(9). doi:10.1371/journal.pone.0135221.
 17. Garcia-Arellano A, Ramallal R, Ruiz-Canela M, et al. Dietary inflammatory index and incidence of cardiovascular disease in the PREDIMED study. *Nutrients.* 2015;7(6):4124-4138. doi:10.3390/nu7064124.
 18. Vissers LET, Waller MA, van der Schouw YT, et al. The relationship between the dietary inflammatory index and risk of total cardiovascular disease, ischemic heart disease and cerebrovascular disease: Findings from an Australian population-based prospective cohort study of women. *Atherosclerosis.* 2016;253:164-170. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.929.
 19. Ruiz-Canela M, Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA. The role of dietary inflammatory index in cardiovascular disease, metabolic syndrome and mortality. *Int J Mol Sci.* 2016;17(8). doi:10.3390/ijms17081265.
 20. Ruiz-Canela M, Zazpe I, Shivappa N, et al. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea) trial. *Br J Nutr.* 2015;113(6):984-995. doi:10.1017/S0007114514004401.
 21. Shivappa N, Hébert JR, Rietzschel ER, et al. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. *Br J Nutr.* 2015;113(4):665-671. doi:10.1017/S000711451400395X.
 22. Zhong X, Guo L, Zhang L, Li Y, He R, Cheng G. Inflammatory potential of diet and risk of cardiovascular disease or mortality: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):6367. doi:10.1038/s41598-017-06455-x.
 23. Shivappa N, Godos J, Hébert J, et al. Dietary Inflammatory Index and Cardiovascular Risk and Mortality—A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018;10(2):200. doi:10.3390/nu10020200.
 24. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology Revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1997.

- J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.
- doi:10.1002/1529-0131(200103)44:3<735::AID-ANR125>3.0.CO;2-F.
25. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-2686. doi:10.1002/art.34473.
 26. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2):288-291. doi:10.3899/jrheum.110550.
 27. Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., ... & Oja P and the ICG and the IR and VSG. International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): 12-country reliability and validity. *Med Sci Sport Exerc.* 2003;35(8):1381-1395.
 28. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
 29. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the Ankle-Brachial Index: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(24):2890-2909. doi:10.1161/CIR.0b013e318276fbcf.
 30. Qu B, Liu Q, Li J. Systematic Review of Association Between Low Ankle-Brachial Index and All-Cause Cardiovascular, or Non-cardiovascular Mortality. *Cell Biochem Biophys.* 2015;73(2):571-575. doi:10.1007/s12013-015-0582-z.
 31. Ruiz MD M-LR. *GUIA PARA ESTUDIOS DIETETICOS. ALBUM FOTOGRAFICO DE ALIMENTOS*. 1º Edición. Granada, España.: Universidad de Granada.; 2010.
 32. Mataix Verdú JD. Nutriber | FUNIBER. <https://www.funiber.org/software-calculo-de-dietas>. Accessed February 18, 2018.
 33. WHO. *Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series No. 854.*; 2005. doi:854.
 34. Mantilla Toloza SC, Gómez-Conesa A. International Physical Activity Questionnaire. An adequate instrument in population physical activity monitoring. *Rev Iberoam Fisioter y Kinesiol.* 2007;10(01):48-52.
 35. SPSS I. IBM SPSS Statistics Version 21. *Boston, Mass Int Bus Mach Corp.* 2012. doi:10.1002/jid.1633.
 36. Camargo-Ramos CM, Correa-Bautista JE, Correa-Rodríguez M, Ramírez-Vélez R. Dietary inflammatory index and cardiometabolic risk parameters in overweight and sedentary subjects. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(10). doi:10.3390/ijerph14101104.
 37. Neufcourt L, Assmann KE, Fezeu LK, et al. Prospective association between the dietary inflammatory index and metabolic syndrome: Findings from the SU.VI.MAX study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(11):988-996. doi:10.1016/j.numecd.2015.09.002.

III. Publicaciones

- J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.
38. Sokol A, Wirth MD, Manczuk M, et al. Association between the dietary inflammatory index, waist-to-hip ratio and metabolic syndrome. *Nutr Res.* 2016;36(11):1298-1303. doi:10.1016/j.nutres.2016.04.004.
 39. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, et al. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). *Public Health Nutr.* 2014;17(8):1825-1833. doi:10.1017/S1368980013002565.
 40. Wirth MD, Shivappa N, Hurley TG, Hébert JR. Association between previously diagnosed circulatory conditions and a dietary inflammatory index. *Nutr Res.* 2016;36(3):227-233. doi:10.1016/j.nutres.2015.11.016.
 41. Shivappa N, Hebert JR, Marcos A, et al. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(6). doi:10.1002/mnfr.201600707.
 42. Pohl D, Benseler S. Systemic inflammatory and autoimmune disorders. *Handb Clin Neurol.* 2013;112:1243-1252. doi:10.1016/B978-0-444-52910-7.00047-7.
 43. Rezaieyazdi Z, Sahebari M, Hatef MR, et al. Is there any correlation between high sensitive CRP and disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus.* 2011;20(14):1494-1500. doi:10.1177/0961203311418706.
 44. Galland L. Diet and Inflammation. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(6):634-640. doi:10.1177/0884533610385703.
 45. Mattei J, Sotres-Alvarez D, Gellman M, et al. Diet quality, inflammation, and the ankle brachial index in adults with or without cardiometabolic conditions. *Clinical Nutrition.* 2017.
 46. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: The experience of the PREDIMED study. In: *Proceedings of the Nutrition Society.* Vol 69. ; 2010:333-340. doi:10.1017/S0029665110001539.
 47. Casas R, Sacanella E, Urpí-Sardà M, et al. The effects of the Mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. *PLoS One.* 2014;9(6). doi:10.1371/journal.pone.0100084.
 48. Hearsh-Holmes M, Baethge BA, Broadwell L, Wolf RE. Dietary treatment of hyperlipidemia in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1995;22(3):450-454.
 49. Shah M, Kavanaugh A, Coyle Y, Adams-Huet B, Lipsky PE. Effect of a culturally sensitive cholesterol lowering diet program on lipid and lipoproteins, body weight, nutrient intakes, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002;29(10):2122-2128.

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

50. Biró G, Hulshof K, Ovesen L, Amorim Cruz J. Selection of methodology to assess food intake. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(S2):S25-S32. doi:10.1038/sj.ejcn.1601426.
51. Aragno M, Mastrocola R. Dietary Sugars and Endogenous Formation of Advanced Glycation Endproducts: Emerging Mechanisms of Disease. *Nutrients.* 2017;9(4). doi:10.3390/nu9040385.
52. Poslusna K, Ruprich J, de Vries JHM, Jakubikova M, van't Veer P. Misreporting of energy and micronutrient intake estimated by food records and 24 hour recalls, control and adjustment methods in practice. *Br J Nutr.* 2009;101 Suppl(S2):S73-85. doi:10.1017/S0007114509990602.
53. Tabung FK, Steck SE, Zhang J, et al. Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women. *Ann Epidemiol.* 2015;25(6):398-405. doi:10.1016/j.annepidem.2015.03.009.

III. Publicaciones

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of a group of 105 woman with SLE attending the outpatient clinic of the Systemic Autoimmune Diseases Unit across three public hospitals in the Andalusian region of Spain participating in a cross-sectional study between January 2016 and October 2017.

Characteristics (n=105)	Mean (SD)
Age (years)	45.4 ± 12.8
SLE ^a duration (years)	8.54 ± 5.04
SLICC ^b	1.26 ± 1.26
SLEDAI ^c	3.69 ± 2.90
Corticoid dose (mg/day)	2.08 ± 3.08
Height (m)	1.60 ± 0.065
Weight (kg)	65.7 ± 13.66
BMI ^d (kg/m ²)	25.5 ± 5
Physical activity (MET minutes/week)	596 ± 737.31
DII ^{®c} (median)	0.43 ± 1.19
Frequency n (%)	
Statin use	24 (22.9)
Antimalarial use	85 (81.0)
Immunosuppresor use	40 (38.1)
Corticoid use	41 (39)

^aSLE= systemic lupus erythematosus

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

^bSLICC = damage index for systemic lupus erythematosus. SLICC assess irreversible damage in SLE patients, independently of its cause. The maximum possible score is 47.

^cSLEDAI = systemic lupus erythematosus disease activity index. SLEDAI is a list of 24 items which are scored based on whether disease manifestations are present or absent in the previous 10 days. Total score ranges between 0 and 105 and a score of 6 is considered clinically important.

^dBMI = body mass index

^eDII= dietary inflammatory index. The DII assess the inflammatory potential of the diet and can be applied to any population in which dietary data have been collected. The scores range from 7.98 (i.e. strongly pro-inflammatory) to -8.87 (i.e. strongly anti-inflammatory).

III. Publicaciones

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

Table 2. Beta estimates and confidence intervals for the association between dietary inflammatory index (DII®), anthropometric and cardiovascular risk parameters in a group of 105 women with SLE attending the outpatient clinic of the Systemic Autoimmune Diseases Unit across three public hospitals in the Andalusian region of Spain participating in a cross-sectional study between January 2016 and October 2017.

Dietary inflammatory index (DII®) continuous			
	β	95% CI	<i>P</i> value ^a
Smoking	- 0.07	0.12– 0.06	0.54
Hypertension	- 0.06	-0.09 – 0.48	0.55
Dyslipidemia	- 0.15	- 0.10– 0.05	0.07
Type 2 Diabetes	0.11	- 0.21 – 0.07	0.30
Obesity	0.14	-0.02 – 0.11	0.18
Body mass index (BMI), kg/m ²	0.18	- 0.15 – 1.56	0.09
Ankle-brachial index (ABI)	- 0.13	-0.04 – 0.01	0.33
TC ^b (mg/dL)	0.26	1.66 – 14.28	0.014
TG ^c (mg/dL)	0.12	- 3.56 – 12.67	0.27
HDL ^d -C (mg/dL)	0.14	-1.10 – 5.18	0.20
LDL ^e -C (mg/dL)	0.21	- 0.06 – 11.29	0.05
hsCRP ^f (mg/dL)	0.08	- 0.76 – 1.67	0.46
Hcy ^g (μmol/L)	0.06	-5.83 – 7.35	0.81

^a Statistical analyses were adjusted for age, physical activity level and medical treatment (immunosuppressor, corticoid, antimalarial, antihypertensive and/or statin prescription).

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

^bTC= total cholesterol

^cTG= triglycerides

^dHDL= high density lipoprotein

^eLDL= low density lipoprotein

^fhsCRP= high sensitivity C-reactive protein

^gHcy = homocysteine.

III. Publicaciones

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

Table 3. Clinical characteristics and cardiovascular risk markers in a cohort of 105 women with SLE attending the outpatient clinic of the Systemic Autoimmune Diseases Unit across three public hospitals in the Andalusian region of Spain participating in a cross-sectional study between January 2016 and October 2017.

Tertiles of dietary inflammatory index score (DII®)				
	T1 (n=35) (-2.61, -0.03)	T2 (n=35) (-0.02, 1.17)	T3 (n=35) (1.18, 2.56)	<i>P value^a</i>
	Most antiinflammatory		Most proinflammatory	
Smoking <i>n</i> (%)	6 (17.14) ^b	10 (28.57)	10 (28.57)	0.39
Hypertension <i>n</i> (%)	9 (25.71) ^b	9 (25.71)	9 (25.71)	1
Dyslipidemia <i>n</i> (%)	14 (40) ^b	14 (40)	16 (45.7)	0.86
Diabetes <i>n</i> (%)	4 (11.43) ^b	3 (8.57)	0 (0)	0.14
Obesity <i>n</i> (%)	4 (11.43) ^b	5 (14.29)	9 (25.71)	0.24
BMI ^c (kg/m ²)	24.6 ± 4.3 ^d	25.5 ± 4.5	26.4 ± 5.9	0.27
ABI ^e	1 ± 1.3 ^d	1.1 ± 0.1	1 ± 0.1	0.25
TC ^f (mg/dL) ^g	181.3 ± 39.7 ^d	189.9 ± 32.7	195.2 ± 34.8	0.06
TG ^h (mg/dL) ⁱ	99.3 ± 51.9 ^d	94.8 ± 36.9	101.3 ± 44.1	0.89
HDL-C ^j (mg/dL) ^g	57.9 ± 15.5 ^d	62.5 ± 21.1	60 ± 14	0.38
LDL-C ^k (mg/dL) ^g	103.7 ± 32.2 ^d	108.8 ± 30.1	115.6 ± 35.2	0.18
hsCRP ^l (mg/L) ^m	3.2 ± 4.2 ^d	3 ± 4.6	5 ± 10.2	0.45
Hcy ⁿ (μmol/L) ^o	10.6 ± 3.1 ^d	18.9 ± 26.5	10 ± 2.7	0.44

^a Statistical analyses were adjusted for age, physical activity level and medical treatment (immunosuppressor, corticoid, antimalarial, antihypertensive and/or statin prescription).

^b For categorical variables *n* and percentage (%) are shown.

^c BMI= body mass index.

^d For continuous variables means±standard deviations (SD) are shown.

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

^eABI= ankle-brachial index

^fTC= total cholesterol

^gTo convert from mg/dL to mmol/L: For total, HDL, and LDL cholesterol divide mg/dL by 38.67

^hTG= triglycerides

ⁱTo convert triglycerides to mmol/L, divide mg/dL by 88.57

^jHDL-C= high density lipoprotein

^kLDL-C= low density lipoprotein

^lhsCRP= high sensitivity C-reactive protein

^mTo convert high sensitivity C-reactive protein from mg/L to nmol/L multiply by 9.524

ⁿHcy = homocysteine

^oTo convert homocysteine from $\mu\text{mol/L}$ to mg/L divide by 7.397

III. Publicaciones

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

Table 4. Mean nutrient intake/day distributed by tertiles of dietary inflammatory index (DII®) in a cohort of 105 women with SLE attending the outpatient clinic of the Systemic Autoimmune Diseases Unit across three public hospitals in the Andalusian region of Spain participating in a cross-sectional study between January 2016 and October 2017.

Tertiles of dietary inflammatory index score (DII®)				
	T1 (n=35) (-2.61, -0.03)	T2 (n=35) (-0.02, 1.17)	T3 (n=35) (1.18, 2.56)	P value^a
	Most antiinflammatory		Most proinflammatory	
Calories (kcal)	1898 ± 510 ^b	1885 ± 558	1789 ± 431	0.61
Protein (g)	80.5 ± 23.5	78 ± 25.9	64.8 ± 17.8	0.010
Carbohydrate (g)	200.9 ± 56.7	187.2 ± 66.8	184.5 ± 46	0.44
Total fat (g)	79.9 ± 30.2	86.2 ± 31.3	84.8 ± 30.3	0.67
SFA ^c (g)	24.3 ± 11.4	24.9 ± 13.96	26.11 ± 10.57	0.81
MUFA ^d (g)	36.1 ± 14.2	39.4 ± 13.5	37.9 ± 14.2	0.61
PUFA ^c (g)	12.4 ± 6.5	12.2 ± 6.3	11.3 ± 7	0.75
Cholesterol (mg)	168.8 ± 250.1	189.4 ± 285.2	204.9 ± 327	0.24
Dietary fiber (g)	25.7 ± 11.1	16.9 ± 4.2	11.2 ± 3.7	<0.001
Magnesium (mg)	323.2 ± 83.2	262 ± 69	219.5 ± 70.2	<0.001
Iron (mg)	14.7 ± 5	12 ± 4.5	8.6 ± 2.9	<0.001
Zinc (mg)	10.1 ± 3.8	8.6 ± 3	6.5 ± 2.2	<0.001
Selenium (µg)	95.6 ± 65.4	101.2 ± 51.5	80.7 ± 36.1	0.24
Vitamin B1. (mg)	2 ± 1.8	1.3 ± 0.5	1.2 ± 0.5	0.003
Vitamin B2. (mg)	2.1 ± 1	1.6 ± 0.5	1.4 ± 0.6	<0.001

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

J Acad Nutr Diet 2020 Feb;120(2):280-287. doi: 10.1016/j.jand.2019.06.007. Epub 2019 Sep 3.

Vitamin B3. (mg)	36 ± 14.3	29.2 ± 10.4	20.9 ± 10	<0.001
Vitamin B6. (mg)	2.2 ± 0.9	1.2 ± 1	1.4 ± 0.7	0.001
Folic Acid (µg)	384.5 ± 151.6	213.7 ± 59.9	203.9 ± 117.1	<0.001
Vitamin B12 (µg)	9.3 ± 10.9	17.4 ± 22	8.4 ± 8.4	0.025
Vitamin E (mg)	21.1 ± 61.9	9.5 ± 4.7	8 ± 5.1	0.25
Vitamin C (mg)	161.8 ± 81.6	96.8 ± 57.5	106.5 ± 203	0.09
Carotenoids (µg)	3666.6 ± 2729.5	1390.7 ± 983.1	426.1 ± 370.5	<0.001
Vitamin A Eq.retinol (µg)	1091.8 ± 517.5	792.4 ± 1281	618.9 ± 678.6	0.08
Vitamin D (µg)	3 ± 4.1	2.6 ± 4	8.9 ± 20.7	0.06

^a Statistical analyses were adjusted for age, physical activity level and medical treatment (immunosuppressor, corticoids, antimalarial, antihypertensive and/or statin prescription).

^b For each variable means±standard deviations (SD) is shown.

^c SFA = saturated fatty acids.

^d MUFA= monounsaturated fatty acids.

^e PUFA= polyunsaturated fatty acids.

4. The Relationships of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Homocysteine Levels With Disease Activity, Damage Accrual, and Cardiovascular Risk in Systemic Lupus Erythematosus

Pocovi-Gerardino G PhD student, RDNs G^{1,3}, Correa-Rodríguez M PhD, RN^{1,2*}, Callejas Rubio J-L PhD, MD⁴, Ríos Fernández R PhD, MD⁴, Martín Amada M MD⁵, Cruz Caparros M MD⁶, Rueda-Medina B PhD, BSc, RN^{1,2} and Ortego-Centeno N PhD, MD^{3,4}.

¹Health Sciences Faculty. PhD student of the Public Health and Clinic Medicine program of the University of Granada (UGR), Avenida de la Ilustración s/n, 18100-Armilla (Granada), Spain.

²Department of Nursing. Health Sciences Faculty. University of Granada (UGR), Avenida de la Ilustración s/n, 18100-Armilla (Granada), Spain.

³Instituto de Investigación Biosanitaria, IBS. Avda. de Madrid, 15. Pabellón de consultas externas 2, 2^a planta, 18012 Granada, Spain.

⁴Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Cecilio, Av. de la Investigación, s/n, 18016 Granada, Spain.

⁵Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Jaén, Av. del Ejército Español, 10, 23007 Jaén, Spain.

⁶Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Poniente, Carretera de Almerimar, 31, 04700 El Ejido, Almería, Spain.

[Pocovi-Gerardino, G., Correa-Rodríguez, M., Rubio, J. C., Fernández, R. R., Amada, M. M., Caparros, M. C., Rueda-Medina, B., & Ortego-Centeno, N. (2020). The Relationships of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Homocysteine Levels With Disease Activity, Damage Accrual, and Cardiovascular Risk in Systemic Lupus Erythematosus. *Biological research for nursing*, 22(2), 169–177].

Factor de impacto en JCR 2019: 1.789; ranking 35/123 Categoría Nursing; Q2.

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.

The Relationships of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Homocysteine Levels With Disease Activity, Damage Accrual, and Cardiovascular Risk in Systemic Lupus Erythematosus

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de carácter crónico e inflamatorio que hace que tenga una elevada morbimortalidad cardiovascular. Curiosamente, en el LES se ha visto que una restricción en la ingesta de sodio en la dieta podría contribuir a controlar la respuesta inflamatoria. Por ello, se propone como objetivo principal de este proyecto, investigar la influencia de la ingesta de sodio y potasio como factor condicionante de cronicidad, gravedad y riesgo cardiovascular en el LES.

Running head: High sensitivity C-reactive protein and homocysteine in systemic lupus erythematosus

Pocovi-Gerardino G PhD student, RDNs G^{1,3}, Correa-Rodríguez M PhD, RN1^{2*}, Callejas Rubio J-L PhD, MD⁴, Ríos Fernández R PhD, MD⁴, Martín Amada M MD⁵, Cruz Caparros M MD⁶, Rueda-Medina B PhD, BSc, RN1^{2¶} and Ortego-Centeno N PhD, MD^{3,4¶}.

¹ Health Sciences Faculty. PhD student of the Public Health and Clinic Medicine program of the University of Granada (UGR), Avenida de la Ilustración s/n, 18100-Armilla (Granada), Spain.

²Department of Nursing. Health Sciences Faculty. University of Granada (UGR), Avenida de la Ilustración s/n, 18100-Armilla (Granada), Spain.

³Instituto de Investigación Biosanitaria, IBS. Avda. de Madrid, 15. Pabellón de consultas externas 2, 2ª planta, 18012 Granada, Spain.

⁴Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Cecilio, Av. de la Investigación, s/n, 18016 Granada, Spain.

⁵Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Jaén, Av. del Ejército Español, 10, 23007 Jaén, Spain.

⁶Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Poniente, Carretera de Almerimar, 31, 04700 El Ejido, Almería, Spain.

*Corresponding author.

¶These authors have contributed equally to this work.

Corresponding author:

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.

Maria Correa-Rodríguez. Health Sciences Faculty. University of Granada (UGR). Avenida de la Ilustración s/n 18100-Armilla (Granada), Spain.

Contact Email: macoro@ugr.es Tel.: +34-958-243494 Fax: +34-958- 242894

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

Funding

This study was supported by the grant PI0523-2016 from “Consejería de igualdad, salud y políticas sociales” (Junta de Andalucía).

Author’s contribution

G. Pocovi-Gerardino performed patient’s nutritional assessments, analyzed and interpreted the data and wrote the manuscript. M. Correa-Rodriguez analyzed the data, performed statistical analyses and reviewed/edited manuscript. J. Callejas-Rubio, R. Rios-Fernandez, M. Martín-Amada, M. Cruz -Caparros. M performed patient recruitment, clinical assessment and reviewed the manuscript. B. Rueda-Medina contributed to the conception, study design, data interpretation and reviewed/edited manuscript. N. Ortego-Centeno contributed to the conception and study design, patient recruitment and reviewed/edited manuscript.

Transparency declaration

The corresponding author on behalf of the other authors guarantee the accuracy, transparency and honesty of the data and information contained in the study, that no relevant information has been omitted and that all discrepancies between authors have been adequately resolved and described.

Acknowledgements

G. Pocovi-Gerardino is a predoctoral fellow from the program “Medicina clínica y salud pública” of the University of Granada.

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.

ABSTRACT

Background: Chronic inflammation coupled with cardiovascular disease (CVD) risk factors influence the progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE) where elevated levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and homocysteine (Hcy) are observed.

Objective: We aimed to investigate hs-CRP and Hcy levels and their association with disease activity, damage accrual and CVD risk in patients with SLE.

Methods: A cross-sectional study was conducted on 139 subjects with SLE (age, M= 45.27, SD= 13.18). SLEDAI-2K and SLICC/ACR (SDI) criteria were used to assess SLE activity and damage accrual respectively. Obesity, diabetes mellitus, hypertension, blood lipids and ankle-brachial index (ABI) were considered CVD risk factors. Linear regression analysis and one-way ANOVA were used to analyse the relationship between hs-CRP and Hcy with the mentioned variables.

Results: hs-CRP correlated significantly with SLEDAI-2K, SDI and anti-dsDNA titres ($p = 0.036$, $p = 0.001$, $p = 0.034$), but Hcy did not. hs-CRP and Hcy correlated with triglyceride (TG) levels ($p = 0.032$ and $p < 0.001$), TG/HDL-C index ($p = 0.020$ and $p = 0.001$) and atherogenic index of plasma (AIP) ($p = 0.006$ and $p = 0.016$). Only hs-CRP correlated with diabetes and obesity ($p = 0.005$, $p = 0.027$). Elevated levels of hs-CRP (> 3 mg/L) correlated with SDI score ($p = 0.012$) and with several CVD risk factors.

Discussion: Hs-CRP, but not Hcy, serum levels correlate significantly with SDI, SLEDAI and anti-dsDNA antibodies. Both hs-CRP and Hcy correlated with a worse lipid profile but only hs-CRP correlated with smoking, diabetes mellitus, dyslipidaemia and obesity.

Keywords: lupus; autoimmune; c-reactive protein; homocysteine; inflammation; cardiovascular.

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.

INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is one of the most representative but still poorly understood autoimmune diseases (Selmi et al., 2015). Although several complications arise from the inflammatory process and the impairment of the immune response, cardiovascular disease (CVD) due to an accelerated atherosclerosis process is the main cause of morbidity and mortality in SLE patients (Abu-Shakra & Novack, 2012; McMahon, Hahn, & Skaggs, 2011). The aetiology and pathogenesis of accelerated atherosclerosis in SLE have not been fully elucidated. Nevertheless, it seems to be the result of traditional and/or classic CVD risk factors (smoking, diabetes mellitus, hypertension, obesity and dyslipidaemia) in combination with specific events in SLE patients such as the chronic inflammatory process, the presence of autoantibodies and the negative impact of their multidrug therapy (Esdaile et al., 2001; Magder & Petri, n.d.). The chronic inflammatory process is characterised by the release of multiple inflammatory mediators that create a hostile environment which promotes atherosclerosis development, endothelium damage and SLE progression (Bugala et al., 2018).

C-reactive protein (CRP) levels, one of the primary acute phase reactants that participates in the systemic response to inflammation, are often elevated in several chronic inflammatory conditions including both cardiovascular and autoimmune rheumatic diseases (Thiele et al., 2015) where levels appear to correlate with flare-ups and activity (Rhodes, Furnrohr, Vyse, Furnrohr, & Vyse, 2011). In lupus patients, the role of CRP is yet to be fully clarified. CRP levels are significantly higher in lupus patients compared to the general population but they are often only slightly elevated (Barnes et al., 2005; Rezaieyazdi et al., 2011). It has been suggested that high CRP levels in SLE may be more strongly associated with infections or traumas that often occurs during SLE

III. Publicaciones

5

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.
(Rezaieyazdi et al., 2011). Regarding the role of CRP as a marker of SLE activity and progression, the results from previous studies are contradictory (Barnes et al., 2005; Bertoli, Vilá, Reveille, Alarcón, & LUMINA Study Group, 2008; Lee, Singh, Link, & Petri, 2008; Mok, Birmingham, Ho, Hebert, & Rovin, 2013). On the other hand, although hs-CRP levels have been considered an independent risk factor for CVD in the general population across different countries and ethnicities (Fonseca & Izar, 2016; Parrinello et al., 2015), their role as a CVD risk factor in SLE is still unclear (Barnes et al., 2005; Lee et al., 2008; Nikpour, Gladman, Ibanez, & Urowitz, 2009).

Elevated levels of homocysteine (Hcy), an amino acid metabolite, are associated with endothelial dysfunction and increased risk of CVD (Schaffer et al., 2014; Wierzbicki, 2007). Hcy levels are often elevated in lupus patients (Bonciani et al., 2016; Lertratanakul et al., 2014; Martínez-Berriotxo, Ruiz-Irastorza, Egurbide Arberas, Rueda Gutiérrez, & Aguirre Errasti, 2003; McMahon et al., 2014; Sabio et al., 2014) and although they have been associated with the presence and progression of atherosclerosis in SLE (Lertratanakul et al., 2014; McMahon et al., 2014), there is little evidence concerning its correlation with disease progression or CVD risk factors in the SLE adult population (Bonciani et al., 2016; Martínez-Berriotxo et al., 2003; Sabio et al., 2014).

Therefore, considering that both CRP and Hcy are known biomarkers associated with the risk of CVD in the general population and that their implication in cardiovascular risk and disease activity in lupus patients is still unclear, we aimed to assess both hs-CRP and Hcy levels and to investigate their possible correlation with disease activity, damage accrual and CVD risk factors in an adult SLE population.

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.

METHODS

Study population

A cross-sectional study was conducted among 139 subjects diagnosed with SLE attended at the Outpatient Clinic of the Systemic Autoimmune Diseases Unit across three public hospitals in the Andalusian region of Spain. All patients met the SLE revised criteria of the American College of Rheumatology (ACR)/Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics Group (SLICC) criteria (Hochberg, 1997; Petri et al., 2012). According to the SLICC criteria, a person is classified as having lupus if he or she has “lupus nephritis” in the presence of antinuclear antibodies anti-double-stranded DNA antibodies (Anti-dsDNA) or meets four criteria (with at least one criterion being clinical and at least one criterion being immunological) from a series of clinical and analytical manifestations characteristic of the disease (Petri et al., 2012). The participants had been confirmed as suffering SLE at least one year prior to the study and were clinically stable, with no changes in the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) (Gladman, Ibañez, & Urowitz, 2002) and/or medical treatment over the six months just prior to the study. We considered as exclusion criteria patients with serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl, chronic renal failure, cerebrovascular disease, recent infections, major trauma or surgery in the six previous months, pregnancy and/or other chronic and/or autoimmune systemic conditions not related with the main disease.

Clinical disease activity

SLEDAI and SDI assessment

III. Publicaciones

7

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.

The activity of the disease was assessed with the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) (Gladman et al., 2002). SLE Disease Activity Index (SLEDAI) is a list of 24 items, 16 of which are clinical items and eight are laboratory results. These items are scored based on whether these manifestations are present or absent in the previous 10 days. The total score of SLEDAI-2 K is the sum of all 24 descriptor scores and falls between 0 and 105 and a score of 6 is considered clinically important. SLEDAI-2K is a modification of SLEDAI that allows the documentation of ongoing disease activity in some clinical items as skin rash, alopecia, mucosal ulcers and proteinuria as opposed to only new occurrence as defined in the original SLEDAI (Gladman et al., 2002). Meaningful improvement is best defined as a reduction in SLEDAI-2 K of 4 (Mikdashi & Nived, 2015).

Disease-related organ damage was assessed by using the SLICC/ACR (SDI) damage index (Gladman et al., 1996). This instrument has been developed to assess irreversible damage in SLE patients, independently of its cause (Griffiths, Mosca, & Gordon, 2005). The maximum possible score is 47. The SDI damage score gradually increases over time and patients with higher damage scores early in the course of disease have been associated with poor prognosis and increased mortality (Isenberg & Ramsey-Goldman, 1999).

Assay of anti-dsDNA and complement levels

Anti-dsDNA titres were measured using a commercially available BioPlex 2200 System (Bio-Rad, Hercules, CA, USA), which is an automated analyser that detects antibodies to several antigens in one tube. Results are expressed in IU/mL and the cut-off values established by the manufacturer are 5–9 IU/mL (indeterminate) and ≥ 10 IU/mL

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.
(positive). Human complement components C3 and C4 were determined quantitatively in serum samples by immunoturbidimetric assay (Beckman Coulter AU System CRP Latex reagent) in a Beckman Coulter analyser (AU5800 Analyzer, Beckman Coulter, CA, USA). Normal ranges are as follows: 90–180 mg/dL for C3 and 10–40 mg/dL for C4.

Cardiovascular risk factors

Comorbidities

The presence of type II Diabetes, hypertension and/or dyslipidaemias were considered cardiovascular risk factors. Diabetes mellitus diagnosis was defined by the clinician for those patients with a fasting blood glucose level of ≥ 126 mg/dL or those that required drug therapy. Patients were regarded as having hypertension when the blood pressure was $\geq 140/90$ mmHg as previously diagnosed by the clinician or when antihypertensive therapy was initiated. Dyslipidaemia was considered when blood lipid parameters were out of the suggested range (LDL-C ≥ 140 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL, TGs ≥ 150 mg/dL) in at least two determinations or for those patients with previously diagnosed with dyslipidaemia and receiving statins (Teramoto et al., 2013). Written informed consent was obtained from each participant and the study was approved by local ethics committees and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Blood lipid profile and hs-CRP/Hcy determination

Venous blood samples were collected between 07:30 and 10:00 following an overnight fast and then centrifuged for 15 min to obtain serum. The serum was analysed immediately by standard laboratory methods to obtain the biochemical variables used as cardiovascular risk factors in the present study: total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C),

III. Publicaciones

9

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.
triglycerides (TG), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and homocysteine (Hcy) serum levels.

Atherogenic index of plasma (AIP), which is a strong marker for predicting the risk of atherosclerosis and coronary heart disease, was calculated according to the formula $\log(\text{TG}/\text{HDL-C})$ (Dobiášová & Frohlich, 2001; Khazaál, 2013). An AIP value of under 0.11 is associated with a low risk of CVD; a value of between 0.11 and 0.21 is associated with a medium risk; while an AIP above 0.21 is considered as a high risk of CVD (Dobiášová, 2006; Niroumand et al., 2015).

Immunoturbidimetric assays (Beckman Coulter AU System CRP Latex reagent) were used to determine hs-CRP levels in a Beckman Coulter analyser (AU5800 Analyzer, Beckman Coulter, CA, USA). The highly sensitive technique was used to measure hs-CRP ranges of between 0.2–80 mg/L. According to the American Heart Association guidelines for assessment of cardiovascular risk, we established two categories for hs-CRP levels considering a cut-off point of 3: ≤ 3.0 mg/L low to normal/average risk and > 3.0 for those subjects with a high risk of cardiovascular disease (Pearson et al., 2003).

Hcy serum levels were measured with an enzymatic colorimetric assay using the Axis-Shield Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent (Axis-Shield Diagnostics Ltd, Dundee, UK) in a Beckman Coulter analyser (AU680, Beckman Coulter, CA, USA). This method measures Hcy levels ranging between 2–44 $\mu\text{mol/L}$. Normal laboratory reference levels range between 5 and 15 $\mu\text{mol/L}$; however, recommendations for ideal levels are values of < 10 $\mu\text{mol/L}$ in subjects with an increased risk of CVD such as SLE patients (Malinow, Bostom, & Krauss, 1999).

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.

Ankle-brachial index (ABI)

The ankle-brachial index (ABI), a validated and effective tool recognized as a prognostic factor for cardiovascular events and all-cause mortality was determined to assess subclinical atherosclerosis (Aboyans et al., 2012). ABI measurement was performed according to American Heart Association (AHA) suggestions (Aboyans et al., 2012). Systolic blood pressures (SBPs) were measured by the same researcher according to the Doppler sound and the reading shown on the sphygmomanometer dial at the ankle level and in the brachial arteries on both arms and legs, using a manual sphygmomanometer (Riester 1312 minimus® II. Jungingen, Germany) and a portable vascular Doppler (Hadeco Minidop ES-100VX. Kawasaki, Japan). Considering the AHA criteria and according to the lowest ABI value, patients are classified as: normal (ABI 1.00 to 1.40); positive for peripheral artery disease (PAD) (ABI \leq 0.9); “borderline” for PAD (ABI 0.91 - 0.99); and calcinosis (non-compressible arteries; ABI $>$ 1.40) (Rooke et al., 2011).

Statistical Analysis

SPSS® Statistics version 21.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) was used for all analyses. Continuous variables were presented as mean (M) \pm standard deviation (SD) and categorical variables as frequencies and percentages (n and %). The Kolmogorov–Smirnov test was used to verify data distribution normality. The Kolmogorov–Smirnov normality test was conducted before association analysis. Data were expressed as mean \pm standard deviation or median (interquartile range) for continuous variables and as frequencies for categorical variables. Due to their skewed distribution, the following variables were log-transformed before regression and ANOVA analyses: SLE duration,

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.
 SLEDAI and SDI score, anti-dsDNA titers, complement C3 and C4, corticoid dose, hs-CRP, Hcy and AIP. To aid interpretation, data were back-transformed from the log scale for presentation in the results. We used linear regression analyses to examine the relationship between the different variables (clinical disease activity and cardiovascular risk factors) and between hs-CRP and Hcy serum levels. The results are reported as percentage change (β) with 95% confidence intervals (95% CI). To analyse the correlation between cardiovascular risk factors and clinical disease activity with hs-CRP classification ranges (≤ 3.0 mg/L and > 3.0) we used a one-way ANOVA analysis for both continuous and categorical variables. Age, sex and medical treatment (prescription for immunosuppressants, antimalarials, corticosteroids, antihypertensives and/or statins) were considered confounding factors and adjusted in the prior analysis. *p* values of < 0.05 were statistically significant.

RESULTS

The main characteristics of the study group are shown in Table 1. Most patients enrolled in the study were females (90.6%) and the mean age of the population was 45.27, SD= 13.18 years. The mean time since diagnosis with SLE was 9.52 (1 – 37). According to their medical records, 78.4% of patients were taking antimalarials, 39 % immunosuppressants, 40.3% corticosteroids (dose, M= 2.66 mg), and 25.9% statins. Most of the patients presented low to moderate disease activity (SLEDAI, M= 3.37) and a low damage index (SDI, M= 1.19).

The mean hs-CRP serum levels (3.06 mg/L) of the study population corresponded to a high risk of CVD according to AHA criteria (Pearson et al., 2003). The mean Hcy

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.

serum levels (14.49 $\mu\text{mol/L}$) were $\geq 12 \mu\text{mol/L}$, a value considered as a predictor of atherosclerosis in SLE (McMahon et al., 2014).

Based on the body mass index (BMI) classification, 45.7% of patients were of normal weight but a slight majority were either overweight (31.9%) or obese (21.0%). The mean BMI ($M=26.26$, $SD=5.50 \text{ kg/m}^2$) of the study population also exceeded indications for healthy weights.

The relationship between hs-CRP and Hcy across SLE clinical disease activity markers is shown in Table 2. The linear regression analysis revealed significant correlations between SLEDAI, SDI and anti-dsDNA titres with hs-CRP serum levels after adjusting for age, sex, and medical treatment ($p=0.036$, $p=0.001$, $p=0.034$, respectively). Nevertheless, no significant correlation was observed between Hcy and any of the clinical disease activity markers analysed.

Table 3 shows the cardiovascular risk markers for the study participants according to hs-CRP and Hcy serum levels. After adjusting for confounding factors, the linear regression analysis revealed a significant correlation between both hs-CRP and Hcy and TG serum levels ($p=0.032$ and $p=0.000$, respectively), the TG/HDL-C index ($p=0.020$ and $p=0.001$, respectively) and the atherogenic index of plasma ($p=0.006$ and $p=0.016$, respectively). In addition, Hcy showed a significant correlation with TC/HDL-C ($p=0.034$) and hs-CRP with diabetes, obesity and higher BMI values ($p=0.005$, $p=0.027$, $p=0.009$ respectively). No significant correlations were found between either hs-CRP or Hcy with ABI in any of the analyses performed.

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.

We also performed an analysis of the SLE disease activity and cardiovascular risk factors, classifying patients into two groups according to their hs-CRP serum levels (Table 4). A significant correlation was identified between hs-CRP levels of over 3.0 mg/L and SDI score ($p = 0.012$), smoking ($p = 0.024$), BMI ($p = 0.005$), dyslipidaemia ($p = 0.027$), obesity ($p = 0.029$) and several blood lipid parameters including TG ($p = 0.02$) and HDL-C ($p = 0.049$). The ratio of total cholesterol and triglycerides to HDL cholesterol (TC/HDL-C, TG/HDL-C) and the AIP were significantly higher in patients with hs-CRP > 3 mg/L than those in the ≤ 3 mg/L category ($p = 0.039$, $p = 0.003$ and $p = 0.001$, respectively). No correlations were observed for SLE disease activity/damage accrual and cardiovascular risk factors when Hcy was analysed as a dichotomic variable (< 12 or ≥ 12 $\mu\text{mol/litre}$) (data not published).

DISCUSSION

The present study assesses the relationships between hs-CRP and Hcy serum levels, two relevant inflammation biomarkers, and clinical disease activity, damage accrual and cardiovascular risk factors in a European population of SLE patients. Our findings show that hs-CRP levels, but not Hcy, correlated significantly with SLE activity measured through the SLEDAI and anti-dsDNA titres and with damage score, which was estimated by SDI. Furthermore, both hs-CRP and Hcy levels correlated significantly with several cardiovascular risk factors in lupus patients.

Our results agree with previous studies that revealed a correlation between hs-CRP and SLE activity. A recent study conducted in an Asian population showed that hs-CRP correlated with SLEDAI (Mok et al., 2013). Additionally, Lee et al. showed that hs-

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.

CRP correlates significantly with anti-dsDNA antibodies and SDI score, and that this association holds true regardless of sociodemographic factors, disease activity and medical treatment (Lee et al., 2008). In the same vein, a prospective study investigating SLE in a multiethnic US cohort reported that hs-CRP correlated with lupus activity and several domains of the damage index (Bertoli et al., 2008). A longitudinal study revealed the significant impact of total disease activity on the onset of damage in SLE patients measured over a 5 year period (Stoll, Sutcliffe, Mach, Klaghofer, & Isenberg, 2004). Thus, considering the suggestion that damage accrual in cases of SLE is influenced and predicted by lupus activity over time (Lee et al., 2008; Stoll et al., 2004), it could be hypothesised that the above evidence is indicative of an association between hs-CRP and damage in our patients primarily because hs-CRP levels reflect lupus activity.

Regarding the relationship between hs-CRP and cardiovascular risk factors, our data revealed a correlation between this biomarker and lipid profile alterations, diabetes, obesity and BMI. These results concur with previous studies (Barnes et al., 2005; Mok et al., 2013; Stoll et al., 2004). Another interesting finding is that TG serum levels, TG/HDL-C ratio and AIP were significantly correlated with hs-CRP. Likewise, hs-CRP > 3.0 mg/L correlated with higher TG, lower HDL-C and worse TC/HDL-C, TG/HDL-C and AIP ratios. Similarly, Mok et al. found that AIP, and both TC/HDL-C and TG/HDL-C ratios were significantly higher in patients with hs-CRP > 3 mg/L than those with ≤ 3 mg/L and that hs-CRP > 3.0 mg/L correlated with chronic smoking and diabetes mellitus (Mok et al., 2013). Additionally, obesity has been independently correlated with inflammation markers, including CRP, in patients with lupus (Oeser, Chung, Asanuma, Avalos, & Stein, 2005). Thus, maintaining a healthy weight may be a strategy to consider to help reduce inflammation and CVD risk among SLE patients.

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.

On the other hand, the mean Hcy levels in our study (14.1 $\mu\text{mol/L}$) were at the upper limit of the normal range according to the AHA advisory statement (Malinow et al., 1999). This is in line with previous results where SLE patients had high Hcy levels (Bonciani et al., 2016; Lertratanakul et al., 2014; Martínez-Berriotxo et al., 2003; McMahon et al., 2014; Sabio et al., 2014). Interestingly, we also found that Hcy levels correlated significantly with total TG serum levels, both TC/HDL-C and TG/HDL-C ratios and the AIP index. In this context, previous studies have reported similar findings in adult populations where there was a positive relationship between Hcy serum levels and blood lipid alterations in SLE patients (Martínez-Berriotxo et al., 2003; McMahon et al., 2014; Sabio et al., 2014). Similarly, higher Hcy levels have been independently linked to higher TG levels (Ardoin et al., 2010) and dyslipidaemia in paediatric and juvenile SLE groups (Ortiz et al., 2013). It has been reported that Hcy plays an important role in hepatic oxidative stress and the production of thiolactone, which may influence lipoprotein levels (Jakubowski & Głowacki, 2011; Lentz, 2005) by stimulating cholesterol production (Lynn. et al., 1998). This mechanism could explain the relationship observed between Hcy and a worse lipid profile.

Our findings, along with the abovementioned studies, suggest that SLE patients with elevated hs-CRP and/or Hcy levels present a higher prevalence/presence of CVD risk factors. Therefore, it would be of interest to promote strategies for controlling modifiable CVD risk factors, including weight control and the adoption of healthy lifestyle habits to improve blood lipid profile and reduce the inflammatory environment in SLE patients.

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.

Additionally, we did not find any correlation between Hcy and both SLEDAI and SDI, which suggests that Hcy might not be a predictor of disease activity and damage accrual in SLE patients. To date, only one study similar to ours has found a significant correlation between Hcy levels and disease activity in a population of just 16 SLE patients (Bonciani et al., 2016). Besides the study's small sample size, it is important to highlight the differences in SLEDAI scores between our SLE patients (SLEDAI, M= 3.37) and the mentioned study (SLEDAI, M=10.5), which may explain the contrasting results. Another study performed in paediatric SLE patients (age, M= 15.7 years) found that Hcy levels correlated with SLEDAI score, but also with age (Oeser et al., 2005), which could explain the differences compared to our results, since our population featured adult SLE patients. Considering the current controversy and limited evidence regarding the potential associations between Hcy levels, SLEDAI and SDI, further studies are required to investigate the role of Hcy in lupus activity and damage accrual.

Limitations

The present study has some potential limitations. Firstly, due to its cross-sectional design, no causal conclusions can be drawn. Longitudinal studies that gathered data across a prolonged period of time are therefore necessary to confirm the relationships between hsCRP and Hcy serum levels and SLE activity, cardiovascular risk factors and even more with damage accrual, which is better interpreted through time. Besides, it has been reported that anti-dsDNA is not the “most important” autoantibody in SLE, because it may have limited value in clinical correlation with the disease, so, anti-dsDNA must be considered one more of the many antibodies in SLE (Fu, Dai, Zhao, & Gaskin, 2015). Despite we found correlation between anti-dsDNA and hs-CRP but no with Hcy serum levels, future studies may be necessary to confirm our results. In contrast, the main

III. Publicaciones

17

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.

strength of this study is that it is the first to assess the relationship between both hs-CRP and Hcy serum levels and disease activity, damage and cardiovascular risk factors in a European SLE population. Secondly, our study comprised a well-characterised cohort of lupus population, as we chose early-stage SLE patients and excluded those with lupus flare-ups or other associated autoimmune conditions.

We also used a high-sensitivity assay to assess CRP values. Finally, it should be noted that we have considered several medical treatments (statins, immunosuppressants, corticosteroids and antihypertensives) as confounding factors to be considered in the statistical models. Thus, our study provides preliminary data which could be strengthened by future research in the field in order to provide new health care strategies for reducing the risk of CVD and complications in SLE patients. Nurses are involved in the implementation of preventive programs and their role in would help improve the SLE prognosis and cardiovascular risk in SLE patients.

In summary, hs-CRP serum levels, but not Hcy, serum levels correlate significantly with SDI, SLEDAI and anti-dsDNA antibodies. Furthermore, both hs-CRP and Hcy correlated with a worse lipid profile but only hs-CRP correlated with smoking, diabetes mellitus, dyslipidaemia and obesity. Further studies are necessary to investigate the role of hs-CRP and Hcy as predictors of SLE prognosis and cardiovascular risk in order to develop and handle both early preventive strategies and in-course medical and nursing advice for reducing complications in SLE patients.

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.

REFERENCES

- Aboyans, V., Criqui, M. H., Abraham, P., Allison, M. A., Creager, M. A., Diehm, C., ... Treat-Jacobson, D. (2012). Measurement and interpretation of the Ankle-Brachial Index: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation, 126*(24), 2890–2909. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318276fbc6>
- Abu-Shakra, M., & Novack, V. (2012). Mortality and multiple causes of death in systemic lupus erythematosus -- role of the death certificate. *The Journal of Rheumatology, 39*(3), 458–460. <https://doi.org/10.3899/jrheum.111556>
- Ardoin, S. P., Schanberg, L. E., Sandborg, C., Yow, E., Barnhart, H. X., Mieszkalski, K. I., ... APPLE investigators, A. (2010). Laboratory markers of cardiovascular risk in pediatric SLE: the APPLE baseline cohort. *Lupus, 19*(11), 1315–1325. <https://doi.org/10.1177/0961203310373937>
- Barnes, E., Narain, S., Naranjo, A., Shuster, J., Segal, M., Sobel, E., ... Richards, H. (2005). High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. *Lupus, 14*(8), 576–582. <https://doi.org/10.1191/0961203305lu2157oa>
- Bertoli, A. M., Vilá, L. M., Reveille, J. D., Alarcón, G. S., & LUMINA Study Group. (2008). Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic US Cohort (LUMINA): LXI. Value of C-Reactive Protein as a Marker of Disease Activity and Damage. *The Journal of Rheumatology, 35*(12), 2355. <https://doi.org/10.3899/jrheum.080175>
- Boncianni, D., Antiga, E., Bonciolini, V., Verdelli, A., Del Bianco, E., Volpi, W., & Caproni, M. (2016). Homocysteine serum levels are increased and correlate with disease severity in patients with lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology, 34*(1).
- Bugała, K., Mazurek, A., Gryga, K., Komar, M., Kopeć, G., Musiał, J., ... Płazak, W. (2018). Influence of autoimmunity and inflammation on endothelial function and thrombosis in systemic lupus erythematosus patients. *Clinical Rheumatology, 37*(8), 2087–2093. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4104-4>
- Dobiášová, M. (2006). AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice. *Vnitřní Lekarství*.
- Dobiášová, M., & Frohlich, J. (2001). The plasma parameter log (TG/ HDL- C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB- lipoprotein- depleted plasma (FER(HDL)). *Clinical Biochemistry, 34*(7), 583. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912001002636>
- Esdaile, J. M., Abrahamowicz, M., Grodzicky, T., Li, Y., Panaritis, C., du Berger, R.,

- Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.
- ... Senécal, J. L. (2001). Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 44(10), 2331–2337. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11665973>
- Fonseca, F. A. H., & Izar, M. C. de O. (2016). High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease Across Countries and Ethnicities. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 71(4), 235–242. [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(04\)11](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(04)11)
- Fu, S. M., Dai, C., Zhao, Z., & Gaskin, F. (2015). Anti-dsDNA Antibodies are one of the many autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *F1000Research*, 4(F1000 Faculty Rev), 939. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6875.1>
- Gladman, D. D., Ibañez, D., & Urowitz, M. B. (2002). Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *The Journal of Rheumatology*, 29(2), 288–291. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110550>
- Gladman, D., Ginzler, E., Goldsmith, C., Fortin, P., Liang, M., Urowitz, M., Zoma, A. (1996). The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 39(3), 363–369. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607884>
- Griffiths, B., Mosca, M., & Gordon, C. (2005). Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 19(5), 685–708. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2005.03.010>
- Hochberg, M. C. (1997). Updating the American College of Rheumatology Revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 40(9), 1997. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200103\)44:3<735::AID-ANR125>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200103)44:3<735::AID-ANR125>3.0.CO;2-F)
- Isenberg, D., & Ramsey-Goldman, R. (1999). Assessing patients with lupus: towards a drug responder index. *Rheumatology (Oxford, England)*, 38(11), 1045–1049. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10556254>
- Jakubowski, H., & Głowacki, R. (2011). Chemical biology of homocysteine thiolactone and related metabolites. *Advances in Clinical Chemistry*, 55, 81–103. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22126025>
- Khazaál, M. S. (2013). Atherogenic Index of Plasma (AIP) As a Parameter in Predicting Cardiovascular Risk in Males Compared To the Conventional Dyslipidemic Indices (Cholesterol Ratios). *Journal of Medicine*, 6(1), 1506–1513.
- Lee, S.-S., Singh, S., Link, K., & Petri, M. (2008). High-sensitivity C-reactive protein as an associate of clinical subsets and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 38(1), 41–54.

- Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.09.005>
- Lentz, S. R. (2005). Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(8), 1646–1654. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01364.x>
- Lertratanakul, A., Wu, P., Dyer, A. R., Kondos, G., Edmundowicz, D., Carr, J., & Ramsey-Goldman, R. (2014). Risk Factors in the Progression of Subclinical Atherosclerosis in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 66(8), 1177–1185. <https://doi.org/10.1002/acr.22271>
- Lynn, E. G., Chung, Y. H., Siow, Y. L., Man, R. Y. K., & Choy, P. C. (1998). Homocysteine stimulates the production and secretion of cholesterol in hepatic cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism*, 1393(2–3), 317–324. [https://doi.org/10.1016/S0005-2760\(98\)00086-1](https://doi.org/10.1016/S0005-2760(98)00086-1)
- Magder, L. S., & Petri, M. (n.d.). Incidence of and Risk Factors for Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. <https://doi.org/10.1093/aje/kws130>
- Malinow, M. R., Bostom, A. G., & Krauss, R. M. (1999). Homocyst(e)ine, Diet, and Cardiovascular Diseases : A Statement for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*, 99(1), 178–182. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.1.178>
- Martínez-Berriotxo, A., Ruiz-Irastorza, G., Egurbide Arberas, M. V., Rueda Gutiérrez, M., & Aguirre Errasti, C. (2003). [Plasma homocysteine levels in systemic lupus erythematosus]. *Medicina Clinica*, 120(18), 681–685. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781093>
- McMahon, M., Hahn, B. H., & Skaggs, B. J. (2011). Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: prediction and potential for therapeutic intervention. *Expert Review of Clinical Immunology*, 7(2), 227–241. <https://doi.org/10.1586/eci.10.98>
- McMahon, M., Skaggs, B. J., Grossman, J. M., Sahakian, L., Fitzgerald, J., Wong, W. K., ... Hahn, B. H. (2014). A panel of biomarkers is associated with increased risk of the presence and progression of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*. <https://doi.org/10.1002/art.38204>
- Mikdashi, J., & Nived, O. (2015). Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Research & Therapy*, 17(1), 183. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0702-6>
- Mok, C. C., Birmingham, D. J., Ho, L. Y., Hebert, L. A., & Rovin, B. H. (2013). High-sensitivity C-reactive protein, disease activity, and cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 65(3), 441–447.

- Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.
<https://doi.org/10.1002/acr.21841>
- Nikpour, M., Gladman, D. D., Ibanez, D., & Urowitz, M. B. (2009). Variability and correlates of high sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 18(1477-0962 (Electronic)), 966–973.
<https://doi.org/10.1177/0961203309105130>
- Niroumand, S., Khajedaluae, M., Khadem-Rezaiyan, M., Abrishami, M., Juya, M., Khodae, G., & Dadgarmoghaddam, M. (2015). Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 29, 240. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26793631>
- Oeser, A., Chung, C. P., Asanuma, Y., Avalos, I., & Stein, C. M. (2005). Obesity is an independent contributor to functional capacity and inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 52(11), 3651–3659.
<https://doi.org/10.1002/art.21400>
- Ortiz, T. T., Terreri, M. T., Caetano, M., Souza, F. S., D’Almeida, V., Sarni, R. O. S., & Hilário, M. O. E. (2013). Dyslipidemia in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: The Relationship with Disease Activity and Plasma Homocysteine and Cysteine Concentrations. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 63(1–2), 77–82.
<https://doi.org/10.1159/000351076>
- Parrinello, C. M., Lutsey, P. L., Ballantyne, C. M., Folsom, A. R., Pankow, J. S., & Selvin, E. (2015). Six-year change in high-sensitivity C-reactive protein and risk of diabetes, cardiovascular disease, and mortality. *American Heart Journal*, 170(2), 380-389.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.04.017>
- Pearson, T. A., Mensah, G. A., Alexander, R. W., Anderson, J. L., Cannon, R. O., Criqui, M., ... Vinicor, F. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000052939.59093.45>
- Petri, M., Orbai, A. M., Alarcón, G. S., Gordon, C., Merrill, J. T., Fortin, P. R., ... Magder, L. S. (2012). Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 64(8), 2677–2686. <https://doi.org/10.1002/art.34473>
- Rezaieyazdi, Z., Sahebari, M., Hatef, M. R., Abbasi, B., Rafatpanah, H., Afshari, J. T., & Esmaily, H. (2011). Is there any correlation between high sensitive CRP and disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus*, 20(14), 1494–1500.
<https://doi.org/10.1177/0961203311418706>
- Rhodes, B., Furnrohr, B. G., Vyse, T. J., Fürnrohr, B. G., & Vyse, T. J. (2011). C-reactive protein in rheumatology: biology and genetics. *Nat.Rev.Rheumatol.*,

- Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.
7(1759-4804 (Electronic)), 282–289. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.37>
- Rooke, T. W., Hirsch, A. T., Misra, S., Sidawy, A. N., Beckman, J. A., Findeiss, L. K., ... Society for Vascular Surgery. (2011). 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(19), 2020–2045. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.023>
- Sabio, J. M., Vargas-Hitos, J. A., Martínez-Bordonado, J., Navarrete-Navarrete, N., Díaz-Chamorro, A., Olvera-Porcel, C., ... Jiménez-Alonso, J. (2014). Relationship Between Homocysteine Levels and Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 66(10), 1528–1535. <https://doi.org/10.1002/acr.22340>
- Schaffer, A., Verdoia, M., Casetti, E., Marino, P., Suryapranata, H., De Luca, G., & Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). (2014). Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study. *Thrombosis Research*, 134(2), 288–293. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.05.025>
- Selmi, C., Cantarini, L., Kivity, S., Dagaan, A., Shovman, O., Zandman-Goddard, G., ... Shoenfeld, Y. (2015). The 2014 ACR annual meeting: A bird's eye view of autoimmunity in 2015. *Autoimmunity Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.03.003>
- Stoll, T., Sutcliffe, N., Mach, J., Klaghofer, R., & Isenberg, D. A. (2004). Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus—a 5-yr prospective study. *Rheumatology*, 43(8), 1039–1044. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh238>
- Teramoto, T., Sasaki, J., Ishibashi, S., Birou, S., Daida, H., Dohi, S., ... Yokote, K. (2013). Diagnostic criteria for dyslipidemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 20(8), 655–660. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23892528>
- Thiele, J. R., Zeller, J., Bannasch, H., Stark, G. B., Peter, K., & Eisenhardt, S. U. (2015). Targeting C-Reactive Protein in Inflammatory Disease by Preventing Conformational Changes. *Mediators of Inflammation*, 2015, 372432. <https://doi.org/10.1155/2015/372432>
- Wierzbicki, A. S. (2007). Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diabetes & Vascular Disease Research : Official Journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease*, 4(2), 143–150. <https://doi.org/10.3132/dvdr.2007.033>

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.

Table 1. Main characteristics of the patients included in the study.

Characteristics (n=139)	Frequency n (%)
Female	126 (90.6)
Male	13 (9.4)
Smoking	30 (21.6)
Hypertension	39 (28.1)
Dyslipidemia	59 (42.4)
Diabetes	9 (6.5)
Obesity (BMI \geq 30 kg/m ²)	29 (21)
Statin use	36 (25.9)
Antimalarial use	109 (78.4)
Immunosupresor use	54 (38.8)
Antihypertensive use	13 (9.4)
Corticoid use	56 (40.3)
	Mean \pm SD
Age (years)	45.27 \pm 13.18
SLE duration (years)	9.52 (1 – 37) ^a
SLEDAI score	3.37 (0 - 12) ^a
SDI score	1.19 (0 - 9) ^a
Anti-dsDNA titer (IU/mL)	21.28 (0 - 374.8) ^a
Complement C3 level (mg/dL)	105.88 (37.1 - 186.5) ^a
Complement C4 level (mg/dL)	21.05 (0.8 - 217) ^a
Corticoid dose (mg)	2.66 (0 - 70) ^a
hsCRP (mg/L)	3.06 (0.04 – 24.10) ^a
Hcy (μ mol/L)	14.49 (5.90 – 113) ^a
BMI (kg/m ²)	26.26 \pm 5.50
ABI	1.034 \pm 0.131
TC (mg/dL)	183.46 \pm 35.96
TG (mg/dL)	97.86 \pm 47.65
HDL-C (mg/dL)	60.56 \pm 15.92
LDL-C (mg/dL)	103.29 \pm 33.23
LDL/HDL-C	1.82 \pm 0.75
TC/HDL-C	3.18 \pm 0.89
TG/HDL-C	1.80 \pm 1.20
AIP	0.41 (-0.85 – 2.04) ^a

SLEDAI = systemic lupus erythematosus disease activity index; SDI = damage index for systemic lupus erythematosus. Obesity = BMI \geq 30 kg/m². BMI = body mass index; ABI= ankle brachial index; LDL = low density lipoprotein; HDL = high density lipoprotein; TC = total cholesterol; TG = triglycerides; AIP (Atherogenic index of plasma) = Log (triglyceride/HDL-cholesterol).

^aData are expressed as mean and standard deviation.

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.

Table 2. Disease activity according to C-reactive protein and homocysteine levels.

Clinical disease activity	hsCRP continuous			Hcy continuous		
	β	t	p value	β	t	p value
SLEDAI score	0.176	2.11	0.036*	-0.071	-0.55	0.586
SDI score	0.255	3.25	0.001*	-0.109	-0.83	0.411
Anti-dsDNA titer	0.182	2.14	0.034*	-0.061	-0.43	0.692
Complement C3 level	0.021	0.25	0.804	0.248	1.92	0.060
Complement C4 level	-0.092	-1.05	0.297	0.208	1.53	0.131

SLEDAI = systemic lupus erythematosus disease activity index; SDI = damage index for systemic lupus erythematosus.

All variables were normalized by log-transformation prior to the linear regression analysis.

Beta is the standardized regression coefficient in the linear regression models

p values adjusted for age, sex and medical treatment: use of immunosuppressors (mycophenolate mofetil, azathioprine, methotrexate), antimalarials, antihypertensive, statins and corticoid dose.

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.

Table 3. Cardiovascular risk factors according to C-reactive protein and homocysteine levels.

Cardiovascular risk factors	hsCRP continuous			Hcy continuous		
	β	t	p value	β	t	p value
Smoking	-0.152	-1.76	0.081	-0.107	-0.61	0.434
Hypertension	0.046	0.35	0.729	-0.148	-0.86	0.395
Dyslipidemia	-0.080	-2.83	0.229	0.856	-0.18	0.856
Diabetes	-0.235	-1.21	0.005*	0.114	0.88	0.382
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)	0.196	2.24	0.027*	0.199	1.41	0.164
BMI	0.237	2.67	0.009*	0.057	0.39	0.390
ABI	0.155	1.17	0.251	-0.106	-0.77	0.443
TC	-0.030	-0.35	0.724	0.227	1.69	0.096
TG	0.185	2.17	0.032*	0.499	4.08	0.000*
HDL-C	-0.129	-1.48	0.143	-0.131	-0.93	0.357
LDL-C	0.006	0.07	0.946	0.124	0.92	0.364
LDL/HDL-C	0.106	1.21	0.227	0.175	1.28	0.206
TC/HDL-C	0.132	1.5	0.137	0.298	2.17	0.034*
TG/HDL-C	0.206	2.35	0.020*	0.465	3.6	0.001*
AIP	0.240	2.79	0.006*	0.339	2.49	0.016*

Obesity = BMI ≥ 30 kg/m². BMI = body mass index; ABI= ankle brachial index; LDL = low density lipoprotein; HDL = high density lipoprotein; TC = total cholesterol; TG = triglycerides; AIP (Atherogenic index of plasma) = Log (triglyceride/HDL-cholesterol).

AIP was normalized by log-transformation prior to the linear regression analysis.

Beta is the standardized regression coefficient in the linear regression models.

p values adjusted for age, sex and medical treatment: use of immunosuppressors (mycophenolate mofetil, azathioprine, methotrexate), antimalarials, antihypertensive, statins and corticoid dose.

Biol Res Nurs 2020 Apr;22(2):169-177. doi: 10.1177/1099800419889192. Epub 2019 Nov 25.

Table 4. Clinical SLE disease activity and cardiovascular risk factors according to high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) classification ranges.

Clinical activity and CVD risk factors	hsCRP ≤3.0mg/L (n=100)	hsCRP >3.0mg/L (n=39)	p value
SLEDAI score	3.11 ± 2.73	3.95 ± 3.09	0.206
SDI score	0.97 ± 1.11	1.79 ± 1.82	0.012*
Anti-dsDNA titer (IU/mL)	15.89 ± 27.27	25.71 ± 42.05	0.087
C3 level (mg/dL)	105.48 ± 27.52	107.91 ± 28.76	0.712
C4 level (mg/dL)	21.41 ± 21.91	20.52 ± 19.13	0.718
Smoking n (%)	18 (18)	12 (31.57)	0.024*
Hypertension n (%)	26 (26)	13 (34.2)	0.712
Dyslipidemia n (%)	36 (36)	23 (60.53)	0.027*
Diabetes n (%)	4 (4)	5 (13.15)	0.138
Obesity n (%)	16 (16)	13 (34.21)	0.029*
BMI (kg/m ²)	25.43 ± 4.67	28.58 ± 6.8	0.005*
ABI	1.04 ± 0.121	1.01 ± 0.162	0.338
TC (mg/dL)	183.32 ± 34.79	184.59 ± 39.56	0.843
TG (mg/dL)	88.87 ± 40.19	122.49 ± 57.14	0.002*
HDL-C (mg/dL)	62.12 ± 16.34	56.78 ± 14.32	0.049*
LDL-C (mg/dL)	103.69 ± 31.90	103.43 ± 36.66	0.859
LDL/HDL-C	1.77 ± 0.73	1.93 ± 0.82	0.166
TC/HDL-C	3.09 ± 0.83	3.41 ± 0.99	0.039*
TG/HDL-C	1.58 ± 1.08	2.35 ± 1.33	0.003*
Atherogenic index	0.306 ± 0.515	0.702 ± 0.57	0.001*

SLEDAI = systemic lupus erythematosus disease activity index; SDI = damage index for systemic lupus erythematosus. Obesity = BMI ≥30 kg/m². BMI = body mass index; ABI= ankle brachial index; LDL = low density lipoprotein; HDL = high density lipoprotein; TC = total cholesterol; TG = triglycerides; AIP (Atherogenic index of plasma) = Log (triglyceride/HDL-cholesterol).

Values are means ± standard deviation (SD)

p values for the inference tests based on the analysis of the log-transformed data.

p values adjusted for age, sex and medical treatment: use of immunosuppressors (mycophenolate mofetil, azathioprine, methotrexate), antimalarials, antihypertensive, statins and corticoid dose.

5. The Prognostic Nutritional Index and Nutritional Risk Index Are Associated with Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

María Correa-Rodríguez ¹, Gabriela Pocovi-Gerardino ^{2,*}, José L. Callejas-Rubio ³, Raquel Ríos Fernández ⁴, María Martín-Amada ⁵, María Cruz-Caparros ⁶, Norberto Ortego-Centeno ^{7**} and Blanca Rueda-Medina ^{8**}

¹Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada.

²Instituto de Investigación Biosanitaria, IBS. Avda. de Madrid.

³Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio. Granada, Spain.

⁴Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio. Granada, Spain.

⁵Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Jaén, Spain.

⁶Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Poniente, El Ejido, Almería, Spain.

⁷Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio. Granada, Spain.

⁸Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Granada, Spain.

*Correspondence: gpocovi@correo.ugr.es; Tel.: + 34 664 09 5541 Instituto de Investigación Biosanitaria, IBS. Granada, Spain. University of Granada (UGR). Avenida de la Ilustración s/n 18100-Armilla (Granada), Spain.

**These authors have contributed equally to this work.

[Correa-Rodríguez, M., Pocovi-Gerardino, G., Callejas-Rubio, J. L., Fernández, R. R., Martín-Amada, M., Cruz-Caparros, M. G., Ortego-Centeno, N., & Rueda-Medina, B. (2019). The Prognostic Nutritional Index and Nutritional Risk Index Are Associated with Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Nutrients*, *11*(3), 638].

Factor de impacto en JCR 2019: 4.546; ranking 17/89 Categoría Nutrition & Dietetics; Q1



Article

The Prognostic Nutritional Index and Nutritional Risk Index Are Associated with Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

María Correa-Rodríguez ¹, Gabriela Pocovi-Gerardino ^{2,3,*}, José-Luis Callejas-Rubio ⁴, Raquel Ríos Fernández ⁴, María Martín-Amada ⁵, María-Gracia Cruz-Caparrós ⁶, Norberto Ortego-Centeno ^{4,†} and Blanca Rueda-Medina ^{1,†}

- ¹ Department of Nursing, Health Sciences Faculty, University of Granada (UGR), Avenida de la Ilustración s/n, 18100-Armilla (Granada), Spain; macoro@ugr.es (M.C.-R.); blarume@ugr.es (B.R.-M.)
 - ² Health Sciences Faculty. PhD student of the Public Health and Clinic Medicine program of the University of Granada (UGR), Avenida de la Ilustración s/n, 18100-Armilla (Granada), Spain
 - ³ Instituto de Investigación Biosanitaria, IBS. Avda. de Madrid, 15. Pabellón de consultas externas 2, 2ª planta, 18012 Granada, Spain
 - ⁴ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Cecilio, Av. de la Investigación, s/n, 18016 Granada, Spain; jlcalleja@telefonica.net (J.-L.C.-R.); rriosfer@hotmail.com (R.R.F.); nortego@gmail.com (N.O.-C.)
 - ⁵ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Jaén, Av. del Ejército Español, 10, 23007 Jaén, Spain; madfmar@gmail.com
 - ⁶ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Poniente, Carretera de Almerimar, 31, 04700 El Ejido, Almería, Spain; gcrca@hotmail.com
- * Correspondence: gpocovi@correo.ugr.es; Tel.: + 34-664-09-5541
 † These authors have contributed equally to this work.

Received: 25 February 2019; Accepted: 13 March 2019; Published: 16 March 2019



Abstract: The prognostic nutritional index (PNI), controlling nutritional status (CONUT) score and nutritional risk index (NRI) have been described as useful screening tools for patient prognosis in several diseases. The aim of this study was to examine the relationship between PNI, CONUT and NRI with clinical disease activity and damage in 173 patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Disease activity was assessed with the SLE disease activity index (SLEDAI-2K), and disease-related organ damage was assessed using the SLICC/ACR damage index (SDI) damage index. PNI and NRI were significantly lower in active SLE patients than in inactive SLE patients ($p < 0.001$ and $p = 0.012$, respectively). PNI was inversely correlated with the SLEDAI score ($p < 0.001$) and NRI positively correlated with SLEDAI and SDI scores ($p = 0.027$ and $p < 0.001$). Linear regression analysis adjusting for age, sex and medications showed that PNI was inversely correlated with SLEDAI (β (95% CI) = -0.176 ($-0.254, -0.098$), $p < 0.001$) and NRI positively correlated with SLEDAI (β (95% CI) = 0.056 ($0.019, 0.093$), $p = 0.003$) and SDI (β (95% CI) = 0.047 ($0.031, 0.063$), $p < 0.001$). PNI (odds ratio (OR) 0.884 , 95% confidence interval (CI) 0.809 – 0.967 , $p = 0.007$) and NRI ((OR) 1.067 , 95% CI 1.028 – 1.108 , $p = 0.001$) were independent predictors of active SLE. These findings suggest that PNI and NRI may be useful markers to identify active SLE in clinical practice.

Keywords: prognostic nutritional index; controlling nutritional status; nutritional risk index; systemic lupus erythematosus; lupus disease activity; lupus damage

1. Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a heterogeneous, chronic, inflammatory autoimmune disease that involves multiple organ systems and displays a variable clinical score [1]. The precise aetiology mechanisms are unknown, but SLE seems to be the result of the interaction between genetic, hormonal, environmental and immune abnormalities [2]. The heterogeneity of clinical manifestations of SLE complicate the management of these patients in clinical practice. Therefore, there is still a need for novel, clinically useful and easily assessed biomarkers that can identify SLE disease activity.

Nutritional status has been widely correlated with immunity, where undernutrition is associated with immunosuppression and increased susceptibility to infection, whereas overnutrition and/or overeating is associated with low-grade chronic inflammation increasing the risk and affecting the prognosis in metabolic, cardiovascular and autoimmune diseases [3]. In general, SLE patients are undergoing multiple medical treatments, and can go through chronic fatigue, depression and the presence of comorbidities which lead to changes in appetite and an increased risk of malnutrition [4]. Serum albumin is a well-known negative acute-phase protein whose levels decrease during inflammation and malnutrition [5,6]. Inflammation may reduce albumin concentration by decreasing its rate of synthesis, and it has also been associated with a greater fractional catabolic rate [6]. Subnormal levels have commonly been reported in SLE patients [7,8] and serum albumin has previously been established as a potential surrogate marker of SLE disease activity [8–10].

On the other hand, lymphopaenia is one of the most frequent clinical manifestations in SLE, reported in up to 93% of patients [11]. Traditionally, and according to the American College of Rheumatology (ACR), lymphopaenia only offers limited clinical usefulness as one of the haematologic criteria for SLE classification [12]. However, previous studies have demonstrated that lymphopaenia has a significant clinical value because it can be associated with disease activity and damage accrual in SLE patients, proposing that lymphopaenia may be an expression of disease activity [13–15].

Some authors have reported that certain objective assessment indexes reflecting the immune-nutritional status of patients, such as the prognostic nutritional index (PNI) [16], the controlling nutritional status (CONUT) score [17], and the nutritional risk index (NRI) [18,19], which are calculated using serum albumin level and lymphocyte count, represent useful screening tools for patient prognosis in several diseases [20–25]. PNI was at first described as a simple and objective indicator of postoperative outcomes in patients undergoing cancer surgery [16,26]. CONUT, which uses, besides albumin concentration and lymphocyte count, total cholesterol (TC) concentration, was developed as a screening tool for the early detection of undernutrition and poor nutritional status [17]. NRI, developed at first for assessing patients with total parenteral nutrition, was found to be a sensitive and specific predictor for identifying patients with a risk of complications after surgery [18] and later adapted and validated in the geriatric population [19]. Interestingly, Ahn et al. [27] recently showed that PNI correlated with SLE disease activity, claiming that PNI may provide an effective estimation of SLE activity. However, to the best of our knowledge, there have been no studies into the significance of other immune-nutritional indexes, including the CONUT score and NRI, in terms of predicting disease activity and damage accrual in SLE patients.

Predicting active SLE using reliable markers is of particular interest when it comes to implementing useful preventive strategies in clinical practice. Additionally, since PNI, CONUT and NRI scores can be obtained from laboratory data using blood samples, clinicians would be able to objectively, simply and continuously evaluate the immune-nutritional status of SLE patients. Considering previous evidence suggests that markers of serum albumin level and lymphocyte count might be able to predict active SLE and disease prognosis, we hypothesised that PNI, CONUT and NRI could represent convenient and cost-effective biomarkers for predicting disease activity and damage accrual in lupus patients. Therefore, the objective of this study was to assess nutritional status and risk through PNI, CONUT and NRI according to SLE activity and the damage accrual of SLE.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

A cross-sectional study was conducted among 173 subjects diagnosed with SLE attending the Outpatient Clinic of the Systemic Autoimmune Diseases Unit across three public hospitals in the Andalusian region of Spain from January 2016 to December 2018. All patients met the SLE revised diagnostic criteria of the ACR or Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) classificatory criteria [28]. According to these, a person is classified as having lupus if he or she has “lupus nephritis” (the presence of antinuclear antibodies or anti-double-stranded DNA antibodies) or meets four criteria (with at least one criterion being clinical and at least one criterion being immunological) from a series of clinical and analytical manifestations characteristic of the disease [28]. The participants had been confirmed as suffering SLE at least one year prior to the study and were clinically stable, with no changes in the systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) [29] and/or medical treatment over the six months immediately prior to the study. We considered as exclusion criteria patients with cerebrovascular disease, established ischemic heart diseases, serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL, active infections, major trauma or surgery in the previous six months, pregnancy and/or other chronic and/or autoimmune systemic conditions (i.e., rheumatoid arthritis, cancer, multiple sclerosis, type 1 diabetes) not related with the main disease. Written informed consent was obtained from each participant and the study was approved by local ethics committees and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.2. Clinical Disease Activity and Damage Accrual

The activity of the disease was assessed with the (SLEDAI-2K), a well-established and accepted disease activity score [29]. SLEDAI is a list of 24 components, 16 of which are clinicals and eight are laboratory results. These components are scored based on whether these manifestations are present or absent in the previous 10 days. The total score of SLEDAI-2 K is the sum of all 24 descriptor scores and falls between 0 and 105, and a score of 6 is considered clinically important. SLEDAI-2K is a modification of SLEDAI that allows the documentation of ongoing disease activity in some clinical components as skin rash, alopecia, mucosal ulcers and proteinuria as opposed to only new occurrences as defined in the original SLEDAI [29]. Meaningful improvement is best defined as a reduction in SLEDAI-2 K of 4 [30]. Active SLE was defined as a SLEDAI-2K value of ≥ 5 [31].

Disease-related organ damage was assessed by using the SLICC/ACR damage index (SDI) [32]. This instrument has been developed to assess irreversible damage in SLE patients, independently of its cause [33]. The maximum possible score is 47. The SDI damage score gradually increases over time, and patients with higher damage scores early in the course of disease have been associated with poor prognosis and increased mortality [34].

2.3. Laboratory Measurements

Venous blood samples were collected between 07:30 and 10:00 AM after an overnight fast and then centrifuged for 15 min to obtain serum. The serum was analyzed immediately to obtain the biochemical variables determined by standard laboratory methods. Anti-double stranded DNA (Anti-dsDNA) antibodies were measured using a commercially available BioPlex 2200 System (Bio-Rad, Hercules, CA, USA), which is an automated analyser that detects antibodies for several antigens in one tube. Results are expressed in IU/mL, and the cut-off values established by the manufacturer are 5–9 IU/mL (indeterminate) and ≥ 10 IU/mL (positive). Human complement components C3 and C4 and high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) levels were determined quantitatively in serum samples by immunoturbidimetric assay (Beckman Coulter AU System CRP Latex reagent) in a Beckman Coulter analyser (AU5800 Analyzer, Beckman Coulter, CA, USA). Normal ranges are as follows: 90–180 mg/dL for C3, 10–40 mg/dL for C4 and 0.2–80 mg/L (1.9–761.9 nmol/L) for hsCRP. Laboratory testing in a clinical routine including total cholesterol, serum albumin, lymphocyte count, white blood cell (WBC)

count and platelet count was performed at Clinical Chemistry Laboratories at the San Cecilio Hospital (Granada, Spain).

2.4. Calculation of PNI, CONUT and NRI Scores

PNI was calculated according to the following formula: $10 \times \text{serum albumin value (g/dL)} + 0.005 \times \text{peripheral lymphocyte count (/mm}^3\text{)}$ [26]. A higher PNI indicates a high risk of malnutrition [26]. The CONUT score is based on a calculation using the serum albumin level, total lymphocyte count and total cholesterol level (range 0–12, higher = worse) [17]. In this scoring system, points are assigned according to different ranges for the laboratory measures: serum albumin ≥ 3.5 g/dL: 0 points; 3.49–3.0: 2 points; 2.99–2.5: 4 points; and < 2.5 : 6 points; lymphocytes $\geq 1600/\mu\text{L}$: 0 points; 1200–1599: 1 point; 800–1199: 2 points; and < 800 : 3 points; and total cholesterol ≥ 180 mg/dL: 0 points; 140–179: 1 point; 100–139: 2 points; and < 100 : 3 points. The nutritional risk index (NRI) [18] was calculated as $\text{NRI} = (1.519 \times \text{serum albumin, g/dL}) + (41.7 \times \text{weight (kg)/ideal body weight (IBW; kg)})$ [19]. Ideal body weight was calculated using the Lorentz formulae; i.e., $\text{height (cm)} - 100 - ((\text{height (cm)} - 150)/4)$ for men and $\text{height (cm)} - 100 - ((\text{height (cm)} - 150)/2.5)$ for women. Body mass index (BMI) was calculated and classified according to the World Health Organisation (WHO) [35]. A lower NRI indicates a higher risk of malnutrition [18].

2.5. Statistical Analysis

SPSS® Statistics version 21.0 (IBM, Chicago, IL, USA) was used for all analyses. Continuous variables were reported as mean \pm standard deviation and categorical variables as frequencies and percentages (n and %). The Kolmogorov–Smirnov test was used to verify data distribution normality. The Kolmogorov–Smirnov normality test was conducted before association analysis. Data were distributed in two groups according to SLE activity (active SLE (SLEDAI ≥ 5) and inactive SLE (SLEDAI < 5)) based on the SLEDAI. To compare the two groups, we used the Mann–Whitney U test and Student's t-test for continuous data and χ^2 for categorical data. Data were expressed as mean \pm standard deviation or median (interquartile range) for continuous variables and as frequencies for categorical variables. Due to their skewed distribution, the following variables were log-transformed before analysis: anti-dsDNA titres, complement C3 and C4, WBC count, platelets count, hsCRP, and SLEDAI and SDI scores. To aid interpretation, data were back-transformed from the log scale for presentation in the results. Pearson's correlation analysis was used to elucidate the correlation between the immune-nutritional indexes and clinical disease variables. Linear regression analyses were used to examine the relationships between SLEDAI and SDI scores, laboratory variables, and PNI, CONUT and NRI scores. Age, sex and medical treatments—immunosuppressants (mycophenolate mofetil, azathioprine, methotrexate), antimalarials and/or corticosteroids—were considered confounding factors and adjusted for in the prior analysis. Logistic regression models were used to estimate odds ratios for active SLE after adjusting for age, sex and medical treatment. The variance inflation factor (VIF) was used to diagnose multicollinearity. *p* values of < 0.05 were taken as statistically significant.

3. Results

The main characteristics of the study subjects are shown in Table 1, for the full sample, and stratified by active and inactive SLE based on the SLEDAI.

A total of 41 patients (23.7%) were classified as having active SLE and 132 (76.3%) as having inactive SLE. In 41 active SLE patients, eight (20.5%) had renal affectation or lupus nephritis, 22 (53.7%) had arthritis, 31 (75.6%) had oral ulcers, 34 (82.2%) had leuco-lymphopenia, six (14.6%) had thrombocytopenia, five (12.12%) had neurological affectation and three (7.3%) had pericarditis (data not shown). Most patients enrolled in the study were females (89%) and the mean age of the population was 46.6 ± 13.0 years. The mean time since SLE diagnosis was 8.52 (1–37) years. According to their medical records, 83.7% of patients were taking antimalarials, 40.7% immunosuppressants, 43.6% corticosteroids (mean dose 3.05 mg) and 25.9% statins. Significant differences in immunosuppressant and corticoid

use were observed between patients with active and inactive SLE ($p < 0.001$ and $p = 0.017$, respectively). We also found significant differences between patients with active and inactive SLE in weight, BMI, serum albumin concentration, anti-dsDNA, complement C4 level and hsCRP. As expected, patients with active SLE had significantly higher SLEDAI and SDI scores than patients with inactive SLE (7.00 ± 1.67 vs. 1.50 ± 1.55 , $p < 0.001$ and 1.92 ± 1.27 vs. 0.85 ± 1.20 , $p < 0.001$, respectively). Regarding immuno-nutritional indexes, PNI and NRI were significantly lower in active SLE patients than in inactive SLE patients (46.27 ± 4.35 vs. 49.57 ± 5.14 , $p < 0.001$ and 61.04 ± 12.87 vs. 55.35 ± 9.85 , $p = 0.012$, respectively).

Table 1. Descriptive characteristics of patients with active and inactive systemic lupus erythematosus (SLE).

Characteristics	Total ($n = 172$)	Active SLE ^b ($n = 41$)	Inactive SLE ^b ($n = 132$)	p Value
Female	154 (89.0)	39 (95.1)	115 (87.1)	0.152
Age (years)	46.6 ± 13.07	44.05 ± 12.37	47.41 ± 13.22	0.140
Height (m)	1.61 ± 0.08	1.59 ± 0.07	1.61 ± 0.08	0.255
Weight (kg)	68.06 ± 15.79	73.19 ± 18.74	66.46 ± 14.47	0.039
BMI (kg/m^2)	26.03 ± 5.81	28.54 ± 6.90	25.33 ± 5.29	0.016
Antimalarial use	144 (83.7)	35 (87.5)	109 (82.6)	0.460
Immunosuppressor ^a use	70 (40.7)	26 (65.0)	44 (33.3)	<0.001
Corticoid use	75 (43.6)	24 (60.0)	51 (38.6)	0.017
Total cholesterol (mg/dL)	181.6 ± 39.6	178.9 ± 34.7	182.4 ± 41.1	0.582
Albumin (g/dL)	4.0 ± 0.3	3.8 ± 0.3	4.1 ± 0.3	<0.001
Lymphocyte count (μL)	1576.3 ± 682.3	1465.0 ± 516.7	1610.8 ± 724.3	0.158
Anti-dsDNA (IU/mL)	18.9 (0–300.0)	35.2 (0–174.0)	13.7 (0–300.0)	0.011
Complement C3 level (mg/dL)	107.1 (11.7–199.0)	102.1 (37.1–99.0)	108.7 (11.7–195.0)	0.254
Complement C4 level (mg/dL)	21.5 (0.8–114.4)	17.1 (0.8–45.2)	22.9 (3.7–114.4)	0.003
WBC count ($\times 1000/\mu\text{L}$)	5.7 (0–4.7)	5.5 (3.4–11.9)	5.7 (0–14.7)	0.436
Platelet count ($\times 1000/\mu\text{L}$)	222.3 (0.2–502.0)	238.2 (95.0–502.0)	217.3 (0.2–385.0)	0.175
hsCRP (mg/dL)	3.69 (0.20–24.10)	5.46 (0.20–24.10)	3.14 (0.20–19.50)	0.022
SLEDAI score	2.8 (0–12)	7.0 \pm 1.6	1.5 \pm 1.5	<0.001
SDI score	1.1 (0–9)	1.9 \pm 1.2	0.8 \pm 1.2	<0.001
PNI	48.7 \pm 5.1	46.2 \pm 4.3	49.5 \pm 5.1	<0.001
CONUT	1.7 \pm 1.5	1.9 \pm 1.4	1.6 \pm 1.5	0.283
NRI	56.7 \pm 10.8	61.0 \pm 12.8	55.3 \pm 9.8	0.012

^a Immunosuppressor: mycophenolate mofetil, azathioprine or methotrexate. ^b Active SLE (SLEDAI \geq 5); Inactive SLE (SLEDAI < 5). Mann–Whitney U test and Student's t -test for continuous data and χ^2 for categorical data were used to compare between groups. BMI, body mass index; Anti-dsDNA, Anti-double stranded DNA antibodies; WBC, white blood cells; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; SLEDAI, systemic lupus erythematosus disease activity index; SDI, damage index for systemic lupus erythematosus; PNI, prognostic nutritional index; CONUT, controlling nutritional status; NRI, nutritional risk index.

Pearson's correlation analysis revealed that PNI was negatively correlated with the SLEDAI score ($p < 0.001$) and NRI positively correlated with SLEDAI and SDI scores ($p = 0.027$ and $p < 0.001$). Also, hsCRP was positively correlated with SLEDAI and SDI scores ($p = 0.004$ and $p < 0.001$, respectively) (data not shown).

This was also observed in linear regression analysis where hsCRP was significantly correlated with SLEDAI and SDI scores after adjusting for age, sex and medical treatment (Table 2). Anti-dsDNA and complement C3 were correlated with SDI while complement C4 and WBC count were only correlated with SLEDAI after adjustments for covariates. PNI was inversely correlated with SLEDAI [β (95% CI) = -0.176 (-0.254 , -0.098), $p < 0.001$] and NRI positively correlated with SLEDAI (β (95% CI) = 0.056 (0.019 , 0.093), $p = 0.003$) and SDI scores (β (95% CI) = 0.047 (0.031 , 0.063), $p < 0.001$).

Logistic regression analysis revealed that hsCRP (odds ratio (OR) 1.104, 95% CI 1.017–1.198, $p = 0.018$), complement C4 (OR 0.959, 95% CI 0.920–0.999, $p = 0.046$), PNI (OR 0.884, 95% CI 0.809–0.967, $p = 0.007$) and NRI (OR 1.067, 95% CI 1.028–1.108, $p = 0.001$) were independent predictors of active SLE after adjusting for age, sex and medical treatment (Table 3).

Table 2. Linear regression analysis between clinical disease activity variables and immuno-nutritional indexes and SLEDAI and SDI scores.

	SLEDAI Score			SDI Score		
	β	95% CI	<i>p</i> Value	β	95% CI	<i>p</i> Value
hsCRP (mg/dL)	0.116	0.023, 0.209	0.015	0.083	0.041, 0.124	<0.001
Anti-dsDNA (IU/mL)	−1.201	−2.467, 0.065	0.063	−0.712	−1.302, −0.121	0.018
Complement C3 level (mg/dL)	−0.008	−0.023, 0.006	0.264	0.010	0.004, 0.017	0.002
Complement C4 level (mg/dL)	−0.039	−0.070, −0.007	0.017	0.009	−0.015, 0.015	0.963
WBC count (μ L)	−0.197	−0.394, −0.001	0.049	0.036	−0.055, 0.128	0.432
Platelet count ($\times 1000/(\mu$ L)	0.000	−0.006, 0.005	0.981	−0.001	−0.004, 0.001	0.241
PNI	−0.176	−0.254, −0.098	<0.001	−0.020	−0.058, 0.018	0.307
CONUT	0.168	−0.100, 0.436	0.218	0.013	0.111, 0.137	0.834
NRI	0.056	0.019, 0.093	0.003	0.047	0.031, 0.063	<0.001

Adjusted for age, sex and medical treatment (immunosuppressants, antimalarials and/or corticosteroids). hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; Anti-dsDNA, anti-double stranded DNA antibodies; WBC, white blood cells; PNI, prognostic nutritional index; CONUT, controlling nutritional status; NRI, nutritional risk index.

Table 3. Logistic regression analysis of clinical disease activity variables and immuno-nutritional indexes in patients with active and inactive SLE.

	Odds Ratio	95% CI	<i>p</i> Value
hsCRP (mg/dL)	1.104	1.017, 1.198	0.018
Anti-dsDNA (IU/mL)	0.394	0.134, 1.155	0.090
Complement C3 level (mg/dL)	0.999	0.9826, 1.013	0.933
Complement C4 level (mg/dL)	0.959	0.920, 0.999	0.046
WBC count (μ L)	0.943	0.785, 1.134	0.535
Platelet count ($\times 1000/(\mu$ L)	1.002	0.997, 1.008	0.350
PNI	0.884	0.809, 0.967	0.007
CONUT	1.106	0.867, 1.412	0.418
NRI	1.067	1.028, 1.108	0.001

Adjusted for age, sex and medical treatment (immunosuppressants, antimalarials and/or corticosteroids). hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; WBC, white blood cells; PNI, prognostic nutritional index; CONUT, controlling nutritional status; NRI, nutritional risk index.

4. Discussion

Our study demonstrates that patients with active SLE had lower values of PNI and NRI than those with inactive SLE. More importantly, we identified a relationship between NRI and damage accrual measured by SDI, and both PNI and NRI correlated with disease activity measured by SLEDAI in SLE patients. In addition, we found that PNI and NRI were independent predictors of active SLE.

As far as we are aware, only one study has investigated the association of PNI with disease activity in SLE [27]. Our findings agree with those reported by Ahn et al., where PNI was an independent predictor of active SLE in a population of Korean patients [27]. Thus, the present study considered together with previous work suggests that PNI may be a useful index for the evaluation of disease activity in lupus patients. However, the relationship between other well-known immuno-nutritional indexes, such as the CONUT score and NRI, and clinical disease activity have not been investigated previously in SLE. Both PNI and NRI are estimated based on serum albumin levels and lymphocyte count. Previous studies have investigated these two parameters independently to evaluate their relationship with SLE activity. Serum albumin, a readily-available, routine measurement in SLE, has shown a negative association with disease activity in lupus patients [8–10]. Recently, Idborg et al. proposed the use of plasma albumin as a potential biomarker of disease activity in SLE [8], while Yip et al. showed that higher SLEDAI scores correlated with lower serum albumin levels in a large population of patients [9]. This may be explained by the fact that reduced albumin levels in active patients are secondary to kidney damage [36]. Additionally, the acute-phase response may affect albumin concentrations [37]. In the same vein, lymphopaenia is a well-known manifestation in SLE [11]. Previous publications have demonstrated that lymphopaenia correlated with SLE disease

activity [13–15]. In a multi-ethnic study, Vilá et al. reported that lymphopaenia is associated with higher disease activity and damage accrual [13], and in a prospective study, after one year of follow-up, the SLEDAI score was shown to be predicted by lymphopaenia [14]. Similarly, lymphopaenia was related to disease activity and organ damage in a paediatric population with SLE [15].

Thus, taking our findings into account along with the above-mentioned studies, we can conclude that PNI and NRI, calculated using both serum albumin and lymphocyte count, might be useful in clinical practice as straightforward, inexpensive biomarkers for monitoring disease activity in SLE patients.

There were potential limitations to this study. Firstly, due to its cross-sectional design, we cannot draw any causal conclusions. Longitudinal studies are required to evaluate how PNI and NRI influence disease activity and damage accrual in lupus patients. Secondly, although this study was conducted in a well-characterised lupus population, with the inclusion of low-stage disease patients and exclusion of patients with other clinical conditions, given it is impossible to discontinue treatment strategies for a period prior to sampling, it can be argued that lymphopaenia or altered serum albumin levels could be caused by immunosuppressive agents rather than lupus. However, this does not seem to be a determining factor in this study as our results remained significant after adjusting for medical treatment. Also, since we only included European Caucasian patients, these findings cannot be generalised to other ethnicities. Thus, racial and ethnic differences in the relationship between PNI and NRI scores and SLE activity require further investigation. In contrast, to the best of our knowledge, this study was the first to address the relationship between NRI and disease activity and damage accrual in lupus patients. Future prospective studies are needed to identify its clinical significance in lupus activity.

5. Conclusions

In conclusion, NRI is associated with increased disease activity and organ damage on SLE and appears to be an immuno-nutritional index in the evaluation of SLE activity and damage accrual. Moreover, our results confirm the association between PNI and disease activity in SLE patients. We are aware that the results reported are preliminary and further studies on a larger sample are required.

Author Contributions: Conceptualization, M.C.-R., G.P.-G. and B.R.-M.; Data curation, M.C.-R.; Formal analysis, M.C.-R., G.P.-G., N.O.-C. and B.R.-M.; Funding acquisition, N.O.-C. and B.R.-M.; Investigation, M.C.-R., G.P.-G., J.-L.C.-R., R.R.-F., M.M.-A., M.-G.C.-C., N.O.-C. and B.R.-M.; Methodology, G.P.-G., J.-L.C.-R., R.R.-F., M.M.-A., M.-G.C.-C. and N.O.-C.; Project administration, B.R.-M. and N.O.-C.; Resources, G.P.-G., J.-L.C.-R., R.R.-F., M.M.-A., M.-G.C.-C. and N.O.-C.; Supervision, J.-L.C.-R., R.R.-F., M.M.-A., M.-G.C.-C., N.O.-C. and B.R.-M.; Validation, M.C.-R., N.O.-C. and B.R.-M.; Writing—original draft, M.C.-R.; Writing—review & editing, G.P.-G., J.-L.C.-R., R.R.-F., M.M.-A., M.-G.C.-C., N.O.-C. and B.R.-M.

Funding: This study was supported by the grant PI0523-2016 from “Consejería de igualdad, salud y políticas sociales” (Junta de Andalucía) and is part of the research group LyDIMED “Lupus y Dieta Mediterránea”. G. Pocovi-Gerardino is a predoctoral fellow from the doctoral program “Medicina clínica y salud pública” of the University of Granada.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Maidhof, W.; Hilas, O. Lupus: An overview of the disease and management options. *P T* **2012**, *37*, 240–249. [[PubMed](#)]
2. Choi, J.; Kim, S.T.; Craft, J. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus—an update. *Curr. Opin. Immunol.* **2012**, *24*, 651–657. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Alwarawrah, Y.; Kiernan, K.; MacIver, N.J. Changes in Nutritional Status Impact Immune Cell Metabolism and Function. *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 1055. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Everett, S.T.; Wolf, R.; Contento, I.; Haiduc, V.; Richey, M.; Erkan, D. Short-term patient-centered nutrition counseling impacts weight and nutrient intake in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* **2015**, *24*, 1321–1326. [[CrossRef](#)]

5. Franch-Arcas, G. The meaning of hypoalbuminaemia in clinical practice. *Clin. Nutr.* **2001**, *20*, 265–269. [[CrossRef](#)]
6. Don, B.R.; Kaysen, G. Poor Nutritional Status and Inflammation: Serum Albumin: Relationship to Inflammation and Nutrition. *Semin. Dial.* **2004**, *17*, 432–437. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Sule, S.D.; Fadowski, J.J.; Fivush, B.A.; Gorman, G.; Furth, S.L. Reduced albumin levels and utilization of arteriovenous access in pediatric patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Pediatr. Nephrol.* **2007**, *22*, 2041–2046. [[CrossRef](#)]
8. Idborg, H.; Eketjäll, S.; Pettersson, S.; Gustafsson, J.T.; Zickert, A.; Kvarnström, M.; Oke, V.; Jakobsson, P.-J.; Gunnarsson, I.; Svenungsson, E. TNF- α and plasma albumin as biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci. Med.* **2018**, *5*, e000260. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Yip, J.; Aghdassi, E.; Su, J.; Lou, W.; Reich, H.; Bargman, J.; Scholey, J.; Gladman, D.D.; Urowitz, M.B.; Fortin, P.R. Serum Albumin as a Marker for Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J. Rheumatol.* **2010**, *37*, 1667–1672. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Sahebari, M.; Abrishami-Moghaddam, M.; Moezzi, A.; Ghayour-Mobarhan, M.; Mirfeizi, Z.; Esmaily, H.; Ferns, G. Association between serum trace element concentrations and the disease activity of systemic lupus erythematosus. *Lupus* **2014**, *23*, 793–801. [[CrossRef](#)]
11. Carli, L.; Tani, C.; Vagnani, S.; Signorini, V.; Mosca, M. Leukopenia, lymphopenia, and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact—A systematic literature review. *Semin. Arthritis Rheum.* **2015**, *45*, 190–194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Hochberg, M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **1997**, *40*, 1725. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Vilá, L.M.; Alarcón, G.S.; McGwin, G.; Bastian, H.M.; Fessler, B.J.; Reveille, J.D. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort, XXXVII: Association of lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual. *Arthritis Rheum.* **2006**, *55*, 799–806. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Mirzayan, M.J.; Schmidt, R.E.; Witte, T. Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* **2000**, *39*, 1316–1319. [[CrossRef](#)]
15. Yu, H.-H.; Wang, L.-C.; Lee, J.-H.; Lee, C.-C.; Yang, Y.-H.; Chiang, B.-L. Lymphopenia is associated with neuropsychiatric manifestations and disease activity in paediatric systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology* **2007**, *46*, 1492–1494. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Buzby, G.P.; Mullen, J.L.; Matthews, D.C.; Hobbs, C.L.; Rosato, E.F. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am. J. Surg.* **1980**. [[CrossRef](#)]
17. Ignacio de Ulibarri, J.; González-Madroño, A.; de Villar, N.G.P.; González, P.; González, B.; Mancha, A.; Rodríguez, F.; Fernández, G. CONUT: A tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr. Hosp.* **2005**, *20*, 38–45.
18. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N. Engl. J. Med.* **1991**. [[CrossRef](#)]
19. Bouillanne, O.; Morineau, G.; Dupont, C.; Coulombel, I.; Vincent, J.-P.; Nicolis, I.; Benazeth, S.; Cynober, L.; Aussel, C. Geriatric Nutritional Risk Index: A new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am. J. Clin. Nutr.* **2005**, *82*, 777–783. [[CrossRef](#)]
20. Mori, S.; Usami, N.; Fukumoto, K.; Mizuno, T.; Kuroda, H.; Sakakura, N.; Yokoi, K.; Sakao, Y. The Significance of the Prognostic Nutritional Index in Patients with Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0136897. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Peng, D.; Gong, Y.; Hao, H.; He, Z.; Li, X.; Zhang, C.; Zhou, L. Preoperative Prognostic Nutritional Index is a Significant Predictor of Survival with Bladder Cancer after Radical Cystectomy: A retrospective study. *BMC Cancer* **2017**, *17*, 391. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Nishikawa, H.; Yoh, K.; Enomoto, H.; Ishii, N.; Iwata, Y.; Takata, R.; Nishimura, T.; Aizawa, N.; Sakai, Y.; Ikeda, N.; et al. The Relationship between Controlling Nutritional (CONUT) Score and Clinical Markers among Adults with Hepatitis C Virus Related Liver Cirrhosis. *Nutrients* **2018**, *10*, 1185. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Iseki, Y.; Shibutani, M.; Maeda, K.; Nagahara, H.; Ohtani, H.; Sugano, K.; Ikeya, T.; Muguruma, K.; Tanaka, H.; Toyokawa, T.; et al. Impact of the Preoperative Controlling Nutritional Status (CONUT) Score on the Survival after Curative Surgery for Colorectal Cancer. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0132488. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

24. Bo, Y.; Wang, K.; Liu, Y.; You, J.; Cui, H.; Zhu, Y.; Lu, Q.; Yuan, L. The Geriatric Nutritional Risk Index Predicts Survival in Elderly Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients with Radiotherapy. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0155903. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Al-Najjar, Y.; Clark, A.L. Predicting Outcome in Patients With Left Ventricular Systolic Chronic Heart Failure Using a Nutritional Risk Index. *Am. J. Cardiol.* **2012**, *109*, 1315–1320. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Onodera, T.; Goseki, N.; Kosaki, G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* **1984**, *85*, 1001–1005. [[PubMed](#)]
27. Ahn, S.S.; Jung, S.M.; Song, J.J.; Park, Y.B.; Lee, S.W. Prognostic nutritional index is correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* **2018**, *27*, 1697–1705. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Petri, M.; Orbai, A.M.; Alarcón, G.S.; Gordon, C.; Merrill, J.T.; Fortin, P.R.; Bruce, I.N.; Isenberg, D.; Wallace, D.J.; Nived, O.; et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **2012**, *64*, 2677–2686. [[CrossRef](#)]
29. Gladman, D.D.; Ibañez, D.; Urowitz, M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J. Rheumatol.* **2002**, *29*, 288–291.
30. Mikdashi, J.; Nived, O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: The challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res. Ther.* **2015**, *17*, 183. [[CrossRef](#)]
31. Franklyn, K.; Lau, C.S.; Navarra, S.V.; Louthrenoo, W.; Lateef, A.; Hamijoyo, L.; Wahono, C.S.; Chen, S.L.; Jin, O.; Morton, S.; et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann. Rheum. Dis.* **2016**, *75*, 1615–1621. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Gladman, D.; Ginzler, E.; Goldsmith, C.; Fortin, P.; Liang, M.; Urowitz, M.; Bacon, P.; Bombardieri, S.; Hanly, J.; Hay, E.; et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **1996**, *39*, 363–369. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Griffiths, B.; Mosca, M.; Gordon, C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2005**, *19*, 685–708. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Isenberg, D.; Ramsey-Goldman, R. Assessing patients with lupus: Towards a drug responder index. *Rheumatology* **1999**, *38*, 1045–1049. [[CrossRef](#)]
35. World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2000.
36. Sui, M.; Jia, X.; Yu, C.; Guo, X.; Liu, X.; Ji, Y.; Mu, S.; Wu, H.; Xie, R. Relationship between hypoalbuminemia, hyperlipidemia and renal severity in patients with lupus nephritis: A prospective study. *Cent. J. Immunol.* **2014**, *39*, 243–252. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Vincent, J.-L.; Dubois, M.-J.; Navickis, R.J.; Wilkes, M.M. Hypoalbuminemia in acute illness: Is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann. Surg.* **2003**, *237*, 319–334. [[CrossRef](#)]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

6. The impact of obesity on disease activity, damage accrual, inflammation markers and cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus

María Correa-Rodríguez ^{1 2}, Gabriela Pocovi-Gerardino ^{3 4}, José-Luis Callejas Rubio ^{1 5}, Raquel Ríos Fernández ^{1 5}, María Martín Amada ⁶, María Cruz Caparrós ⁷, Norberto Ortego-Centeno ^{1 5}, Blanca Rueda-Medina ^{1 2}

¹Institute of Biomedical Research (IBS), Granada, Spain.

²Nursing Department, Faculty of Health Sciences, University of Granada, Granada, Spain.

³Institute of Biomedical Research (IBS), Granada, Spain – gpocovi@correo.ugr.es.

⁴Faculty of Health Sciences, University of Granada, Granada, Spain.

⁵Systemic Autoimmune Diseases Unit, San Cecilio University Hospital, Granada, Spain.

⁶Systemic Autoimmune Diseases Unit, Hospital of Jaén, Jaén, Spain.

⁷Systemic Autoimmune Diseases Unit, Hospital de Poniente, El Ejido, Spain.

[Correa-Rodríguez M, Pocovi-Gerardino G, Callejas Rubio JL, Ríos Fernández R, Martín Amada M, Cruz Caparrós M, Ortego-Centeno N, Rueda-Medina B. The impact of obesity on disease activity, damage accrual, inflammation markers and cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus. *Panminerva Med.* 2020 Jun;62(2):75-82.].

Factor de impacto en JCR 2019: 3.467; ranking 35/165 Categoría Medicine, General & Internal; Q1

III. Publicaciones

Panminerva Med. 2020 Jun;62(2):75-82. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0.

OBESITY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

© 2019 EDIZIONI MINERVA MEDICA

Online version at <http://www.minervamedica.it>

Panminerva Medica 2019 mese;61(0):000-000

DOI: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0

ORIGINAL ARTICLE

The impact of obesity on disease activity, damage accrual, inflammation markers and cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus

María CORREA-RODRÍGUEZ ^{1,2}, Gabriela POCovi-GERARDINO ^{1,3 *}, José-Luis CALLEJAS RUBIO ^{1, 4}, Raquel RÍOS FERNÁNDEZ ^{1, 4}, María MARTÍN AMADA ⁵, María CRUZ CAPARRÓS ⁶, Norberto ORTEGO-CENTENO ^{1,4¶}, Blanca RUEDA-MEDINA ^{1,2¶}

¹Institute of Biomedical Research (IBS), Granada, Spain; ²Nursing Department, Faculty of Health Sciences, University of Granada, Granada, Spain; ³Faculty of Health Sciences, University of Granada, Granada, Spain; ⁴Systemic Autoimmune Diseases Unit, San Cecilio University Hospital, Granada, Spain; ⁵Systemic Autoimmune Diseases Unit, Hospital of Jaén, Jaén, Spain; ⁶Systemic Autoimmune Diseases Unit, Hospital de Poniente, El Ejido, Spain; ⁷School of Medicine, University of Granada, Granada, Spain

*Corresponding author: Gabriela Pocovi-Gerardino, Institute of Biomedical Research (IBS), Avenida de Madrid 15, Granada, Spain. E-mail: gpocovi@correo.ugr.es

Panminerva Med. 2020 Jun;62(2):75-82. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0.

ABSTRACT

BACKGROUND: We aimed to evaluate the relationships between obesity metrics including Body Mass Index (BMI), waist to height ratio (WtHR) and fat mass percentage, and disease activity, damage accrual, inflammation markers and traditional cardiovascular risk factors in SLE patients.

METHODS: A cross-sectional study was conducted on a sample of 275 patients (90.5% females; mean age 46.37±13.85 years). Disease activity was assessed with the SLE disease activity index (SLEDAI-2K), and disease-related organ damage was assessed using the SLICC/ACR damage index (SDI). Biochemical variables of lipids profile, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), homocysteine (Hcy), anti-dsDNA titers and complement components C3 and C4 serum levels were measured. Blood pressure and ankle-brachial index (ABI) were also calculated.

RESULTS: Significant differences were observed between normal-weight, overweight and obese patients in SLEDAI (2.60±2.48 vs. 2.71±2.65 vs. 3.84±3.02; P=0.004), SDI (0.76±1.10 vs. 1.09±1.24 vs. 1.57±1.54; P=0.002), hsCRP (2.15±2.93 vs. 3.24±3.63 vs. 5.30±5.63 mg/dL; P<0.001), complement C3 level (99.92±24.45 vs. 111.38±27.41 vs. 123.16±28.96 mg/dL; P<0.001), triglycerides serum levels (85.99±41.68 vs. 102.35±50.88 vs. 129.12±61.59 mg/dL; P<0.001) and systolic blood pressure (112.28±16.35 vs. 124.25±17.94 vs. 132.78±16.71 mmHg; P=0.001) after adjusting for age and sex.

CONCLUSION: Patients with SLE who are obese have worse disease activity and damage accrual, higher levels of inflammation markers hs-CRP and C3 complement, increased triglycerides serum levels and systolic blood pressure levels in comparison with overweight or normal weight SLE patients, supporting that optimizing weight in SLE patients should be a potential target to improve SLE outcomes.

(Cite this article as: Correa-Rodríguez M, Pocovi-Gerardino G, Callejas Rubio J-L, Ríos Fernández R, Martín Amada M, Cruz Caparrós M, et al. The impact of obesity on disease activity, damage accrual, inflammation markers and cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus. Panminerva Med 2019;61:000-000. DOI: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0)

Key words: Systemic lupus erythematosus; Obesity; Disease progression; Risk factors.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a complex chronic autoimmune disease characterized by a loss of tolerance to self-antigens and the production of high titers of serum autoantibodies. SLE displays a variable clinical course and SLE patients present a wide range of clinical symptoms involving several organs.¹ The etiology of SLE is unknown but it is believed that a genetic component and exposure to environmental risk factors may contribute to the development of SLE.²

III. Publicaciones

Panminerva Med. 2020 Jun;62(2):75-82. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0.

Although there is a wide geographical variation in the prevalence of SLE, it is estimated between 0.3% to 23.2% worldwide.³

Obesity, which is characterized by an increase in body weight that results in excessive body fat, has been associated with increased risk of autoimmune diseases including rheumatoid arthritis,^{4, 5} psoriasis^{6, 7} and type 1 diabetes.⁸ Increased adiposity has been linked with a state of altered immune function and chronic low-grade inflammation. Thus, experimental models demonstrate that adipokines, which are inflammatory mediators secreted by adipocytes, are involved in the pathogenesis of autoimmune diseases.⁹ Interestingly, in SLE the adipokine leptin has been shown to promote the survival of autoreactive T lymphocytes and reduce Treg cells in mice models.¹⁰⁻¹²

Obesity has been shown to be presented in about one third of SLE patients.¹³ In this line, obesity has been linked to an increased risk of clinical complications as well as and amplified burden of atherosclerosis in these patients.¹³⁻¹⁵ Previous research has investigated the relationships between obesity metrics and disease activity, damage accrual and many patients-reported outcomes, reporting contradictory findings.¹⁵⁻²¹ Because of the inconclusive evidence available, more research is needed to explore the impact of obesity markers on SLE. Of note, most studies have focused on the effect of Body Mass Index (BMI) on SLE disease activity.^{15-19, 21, 22} However, wide inter-individual variability in body fat percentages for the same BMI has been reported.²³ Thus, the analysis of fat mass might lead to a better understanding of the potential impact of obesity on SLE. Additionally, considering the high prevalence of obesity in SLE patients, to investigate the relationships between obesity metrics and disease activity, damage accrual, inflammation markers and traditional cardiovascular risk factors would be of special interest.

In this context, we hypothesized that obesity might be associated with worse SLE outcomes. Therefore, the aim of this study was to evaluate the relationships between obesity metrics including BMI, waist-to-height ratio (WtHR) and fat mass percentage, and disease activity, damage accrual, inflammation markers and traditional cardiovascular risk factors in a sample of patients with SLE.

Materials and methods

Study population

A cross-sectional study was conducted among 275 subjects diagnosed with SLE attended at the Outpatient Clinic of the Systemic Autoimmune Diseases Unit across multiple public hospitals in the Andalusian region of Spain. All patients met the SLE revised diagnostic criteria of the American College of Rheumatology (ACR) or SLICC.^{24, 25} The participants had been confirmed as suffering SLE at least one year prior to the study and were clinically stable, with no changes in the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) and/or medical treatment over the six

Panminerva Med. 2020 Jun;62(2):75-82. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0.

months just prior to the study. We considered as exclusion criteria patients with serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL, chronic renal failure, cerebrovascular disease, recent infections, major trauma or surgery in the six previous months, pregnancy and/or other chronic and/or autoimmune systemic conditions not related with the main disease. Written informed consent was obtained from each participant and the study was approved by local ethics committees and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Clinical disease activity

The activity of the disease was assessed with the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K).²⁶ SLE Disease Activity Index (SLEDAI) is a list of 24 items, 16 of which are clinical items and eight are laboratory results. These items are scored based on whether these manifestations are present or absent in the previous 10 days. The total score of SLEDAI-2 K is the sum of all 24 descriptor scores and falls between 0 and 105 and a score of 6 is considered clinically important. SLEDAI-2K is a modification of SLEDAI that allows the documentation of ongoing disease activity in some clinical items as skin rash, alopecia, mucosal ulcers and proteinuria as opposed to only new occurrence as defined in the original SLEDAI.²⁶ Meaningful improvement is best defined as a reduction in SLEDAI-2 K of 4.²⁷

Disease-related organ damage was assessed by using the SLICC/ACR damage index (SDI).²⁸ This instrument has been developed to assess irreversible damage in SLE patients, independently of its cause.²⁹ The maximum possible score is 47. The SDI damage score gradually increases over time and patients with higher damage scores early in the course of disease have been associated with poor prognosis and increased mortality.³⁰

Determination of biochemical parameters

Venous blood samples were collected between 07:30 and 10:00 following an overnight fast and then centrifuged for 15 minutes to obtain serum. The serum was analyzed immediately by standard laboratory methods to obtain the following biochemical variables: total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), homocysteine (Hcy), white blood cells (WBC), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and hemoglobin (Hb) serum levels. Immunoturbidimetric assays (Beckman Coulter AU System CRP Latex reagent) were used to determine hs-CRP levels in a Beckman Coulter analyzer (AU5800 Analyzer, Beckman Coulter, CA, USA). The highly sensitive technique was used to measure hs-CRP ranges of between 0.2-80 mg/L. Hcy serum levels were measured with an enzymatic colorimetric assay using the Axis-Shield Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent (Axis-Shield Diagnostics Ltd, Dundee, UK) in a

III. Publicaciones

Panminerva Med. 2020 Jun;62(2):75-82. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0.

Beckman Coulter analyzer (AU680, Beckman Coulter, CA, USA). This method measures Hcy levels ranging between 2 and 44 $\mu\text{mol/L}$.

Assay of anti-dsDNA titers and complement levels

Anti-dsDNA titers were measured using a commercially available BioPlex 2200 System (Bio-Rad, Hercules, CA, USA), which is an automated analyzer that detects antibodies to several antigens in one tube. Results are expressed in IU/mL and the cut-off values established by the manufacturer are 5-9 IU/mL (indeterminate) and ≥ 10 IU/mL (positive). Human complement components C3 and C4 were determined quantitatively in serum samples by immunoturbidimetric assay (Beckman Coulter AU System CRP Latex reagent) in a Beckman Coulter analyzer (AU5800 Analyzer, Beckman Coulter, CA, USA). Normal ranges are as follows: 90-180 mg/dL for C3 and 10-40 mg/dL for C4.

Systolic and diastolic blood pressures and ankle-brachial index (ABI)

Blood pressure was measured using a Dynamap vital signs monitor (model BP 8800, Critikon, Inc., Tampa, FL, USA), following the recommendations of the European Heart Society. The Ankle-Brachial Index (ABI) measurement was performed according to American Heart Association (AHA) suggestions.³¹ The ABI were measured by the same researcher according to the Doppler sound and the reading shown on the sphygmomanometer dial at the ankle level and in the brachial arteries on both arms and legs, using a manual sphygmomanometer (Riester 1312 Minimus® II, Jungingen, Germany) and a portable vascular Doppler (Hadeco Minidop ES-100VX, Kawasaki, Japan).

Anthropometric and body composition measurements

A body composition analyzer (TANITA BC-418MA®) was used to measure body weight (kg) and percentage of fat mass (%) to the nearest 0.1 kg. This was done twice when participants were dressed in light indoor clothing without shoes. Measurements were taken in the morning after a 12-hour fast with no consumption of food or beverages, as well as a 24-hour abstention from exercise, under resting conditions. A Harpenden stadiometer (Harpenden 602 VR, Holtain, UK) was used for height measurements. Each participant was asked to stand erect with his/her back, buttocks, and heels in continuous contact with the vertical height rod of the stadiometer and head oriented in the Frankfurt plane. Waist circumference was measured twice with a Seca automatic roll-up measuring metal tape (precision of 1 mm) using the horizontal plane midway between the lowest rib and the upper border of the iliac crest at the end of a normal inspiration/expiration. The averages of the two values for each measurement were used in the analysis. BMI was calculated by dividing body weight (kg) by the square of body height (m^2). BMI value was classified according to the

Panminerva Med. 2020 Jun;62(2):75-82. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0.

recommendations of the World Health Organization (WHO Expert Consultation 2004) (underweight: $<18.5 \text{ kg/m}^2$, normal weight: BMI 18.5-24.9 kg/m^2 , overweight: BMI 25.0-29.9 kg/m^2 and obese: BMI $>30.0 \text{ kg/m}^2$). The same trained research assistant performed all the measurements and the same device was used for all of the measurements.

Statistical analysis

SPSS® Statistics version 21.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) was used for all analyses. Continuous variables were presented as mean and standard deviation and categorical variables as frequencies and percentages. The Kolmogorov-Smirnov test was used to verify data distribution normality. We used linear regression analyses to examine the relationship between obesity metrics including BMI, WtHR and fat mass percent and clinical variables after adjusting for age and sex. To analyze the association between clinical data and IMC status (normal-weight, overweight and obesity) we used a one-way ANOVA analysis. Age and sex were considered confounding factors and adjusted in the prior analysis. P values <0.05 were statistically significant.

Results

Descriptive characteristics of LES patients

The main characteristics of the study group are shown in Table I. Most patients enrolled in the study were females (90.5%) and the mean age of the population was 46.37 ± 13.85 years. The average BMI was $26.28 \pm 5.54 \text{ kg/m}^2$. The mean BMI was within the overweight range. The prevalence of underweight, normal-weight, overweight and obesity were 2.9% (N.=8), 44.0% (N.=121), 33.1% (N.=91) and 20.0% (N.=55), respectively. The mean fat mass percent was 33.69 ± 8.64 .

Regarding clinical data, the mean time since diagnosis with SLE was 8.97 ± 6.56 years. According to their medical records, 41.6% of patients were taken corticosteroids. The majority of the patients included in this study presented low to moderate disease activity (mean SLEDAI: 2.86) and a low damage index (mean SDI: 1.01). The mean hs-CRP and HCR serum levels were 3.28 mg/L and $12.52 \pm 7.45 \text{ } \mu\text{mol/L}$, respectively.

Associations between clinical variables and obesity metrics

The association analysis between clinical data and obesity metrics in SLE patients after adjusting for age and sex are shown in Table II. Linear regression analysis revealed significant associations between BMI ($\beta=0.387$; 95% CI: 0.159, 0.614; $P=0.001$), WtHR ($\beta=0.006$; 95% CI: 0.002, 0.011; $P=0.005$), fat mass percentage ($\beta=0.405$; 95% CI: 0.017, 0.793; $P=0.041$) and SLEDAI score. Also, BMI ($\beta=1.196$; 95% CI: 0.710, 1.683; $P<0.001$), WtHR ($\beta=0.021$; 95% CI: 0.012, 0.030; $P<0.001$)

III. Publicaciones

Panminerva Med. 2020 Jun;62(2):75-82. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0.

and fat mass percentage ($\beta=1.693$; 95% CI: 0.877, 2.508; $P<0.001$) were shown to be associated with SDI score.

Regarding laboratory parameters, significant association between BMI ($\beta=0.159$; 95% CI: 0.033, 0.285; $P=0.014$), WtHR ($\beta=0.006$; 95% CI: 0.003, 0.090; $P<0.001$), fat mass percentage ($\beta=0.476$; 95% CI: 0.217 0.734; $P<0.001$) and hs-CRP were observed. Additionally, relationships between complement C3 and BMI ($\beta=0.063$; 95% CI: 0.041, 0.085; $P<0.001$), WtHR ($\beta=0.001$; 95% CI: 0.001, 0.001; $P<0.001$), fat mass percentage ($\beta=0.096$; 95% CI: 0.061, 0.131; $P<0.001$) were identified.

After adjusting for age and sex, the linear regression analysis also shown significant associations between triglycerides serum levels and BMI ($\beta=0.028$; 95% CI: 0.016, 0.040; $P<0.001$), WtHR ($\beta=0.000$; 95% CI: 0.000, 0.001; $P=0.001$) and fat mass percentage ($\beta=0.030$; 95% CI: 0.010, 0.050; $P=0.003$). Finally, BMI ($\beta=0.117$; 95% CI: 0.056, 0.178; $P<0.001$), WtHR ($\beta=0.002$; 95% CI: 0.001, 0.003; $P=0.002$) and fat mass percentage ($\beta=0.139$; 95% CI: 0.052, 0.227; $P=0.002$) were associated with systolic blood pressure levels.

Comparison of clinical variables between normal weight, overweight and obese SLE patients

Table III shows the comparison of clinical data by normal weight, overweight and obese SLE patients. After adjusting for age and sex there were significant differences between normal-weight, overweight and obese patients in SLEDAI (2.60±2.48 vs. 2.71±2.65 vs. 3.84±3.02; $P=0.004$), SDI (0.76±1.10 vs. 1.09±1.24 vs. 1.57±1.54; $P=0.002$), hsCRP (2.15±2.93 vs. 3.24±3.63 vs. 5.30±5.63 mg/dL; $P<0.001$), triglycerides serum (85.99±41.68 vs. 102.35±50.88 vs. 129.12±61.59 mg/dL; $P<0.001$) and systolic blood pressure levels (112.28±16.35 vs. 124.25±17.94 vs. 132.78±16.71 mmHg; $P=0.001$). Note that we also observed significant differences between normal-weight, overweight and obese patients in complement C3 levels (99.92±24.45 vs. 111.38±27.41 vs. 123.16±28.96 mg/dL; $P<0.001$), indicating that obese patients have significantly higher complement C3 levels than overweight and normal weight subjects. To further examined this unexpected result, complement C3 were categorized as low ($C3<80$ mg/dL) or normal/high ($C3>80$ mg/dL) in the three groups. Similar trends were observed since the levels of low vs. normal/high C3 were 21.5% and 78.5% in normal weight, 11.2% an 88.8% in overweight and 7.3% and 92.7% in obese patients, respectively.

Discussion

The aim of this study was to investigate possible associations between obesity metrics and disease activity, damage accrual, inflammation markers and traditional cardiovascular risk factors in a

Panminerva Med. 2020 Jun;62(2):75-82. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0.

sample of 275 patients with SLE. Our findings showed that SLE patients with obesity have worse disease activity and damage accrual and higher levels of inflammation markers hsCRP and complement C3. Furthermore, SLE patients with obesity have higher triglycerides serum levels and systolic blood pressure levels in comparison with overweight or normal weight SLE patients. These findings are in line with previous studies which reported the influence of obesity in SLE pathogenesis via stimulation of systemic inflammation.^{22,32}

This study showed that BMI, WtHR and fat mass percentage were associated with SLEDAI and SDI scores, supporting a link between obesity and disease activity and damage accrual. These results correlate with the findings from the Southern California Lupus Registry (SCOLR) that reported an independent association between obesity and worse SLE disease activity, suggesting that obesity might be an important target for improving SLE outcomes.¹⁶ Similarly, in a recent study conducted in a representative sample of patients with SLE, obesity was independently associated with worse disease activity.¹⁹ In contrast, Chaiamnuay et al reported that an increased BMI is not associated with disease activity or damage accrual in patients with lupus using data from a multi-ethnic cohort.¹⁷ Similarly, Zhu *et al.* showed that BMI was not associated with disease activity in Chinese patients with SLE¹⁸ and in another study visceral adipose tissue did not correlate with SLEDAI or SDI.²⁰ The contradictory results might be due to differences in the prevalence of obesity, which was lower in our cohort (17.81%) than in patients for the LUMINA (Lupus in Minorities: Nature vs. Nurture) cohort (28%) and those in the study by Zhu et al (23.43%). Also, the fact that Chaiamnuay *et al.* used the Systemic Lupus Activity Measure-Revised (SLAM-R) instead of the SLEDAI index to assess disease activity might contribute to discrepant results. In addition, Rizk *et al.* conclude that BMI was associated with SLE damage accrual but the association with disease activity was not clear.¹⁵ However, this study was conducted in a limited cohort of sixty SLE patients. Considering that increased disease activity has been shown to further increase the risk of CVD in patients with SLE,³³ to manage modifiable variables affecting SLE disease activity such as obesity status is especially relevant since it might improve long-term outcomes in these patients.

Obesity and SLE has been reported to have a component of inflammation since increased serum levels of tumor necrosis factor- α in SLE, and increased levels of interleukin-1 (IL-1) and CRP I in both have been found.²² Likewise, adipose tissue is an endocrine organ that secretes adipokines, complement components and other pro-inflammatory mediators that contribute to a systemic inflammation in obese individuals.³⁴ We evidenced that BMI, WtHR and fat mass percentage were associated with hs-CRP serum levels, indicating the direct involvement of obesity in inflammatory conditions associated with SLE. In line with previous research, we observed that obese patients had

III. Publicaciones

Panminerva Med. 2020 Jun;62(2):75-82. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0.

higher concentrations of CRP than those patients who were overweight or had a normal BMI.¹⁴ This observation is important since it has been indicated that risk of CVD increases linearly with the CRP level.³⁵ Moreover, increased concentrations of markers and mediators of inflammation are risk factors for cardiovascular events in SLE patients.³⁶ Therefore, based on our observations and previous findings it should be hypothesized that the increased inflammation associated with obesity may lead to an increase in cardiovascular risk in SLE patients with obesity.

In this study we have also found that BMI, WtHR, fat mass percentage was associated with complement C3. Similarly, Oeser *et al.* showed that obese patients had higher concentrations of complement C3 than overweight or normal weight SLE patients.¹⁴ However, it should be noted that reduced serum complement C3 levels often indicate active SLE. In fact, complement C3 has been used to gauge SLE disease activity.³⁷ Thus, our findings suggest that the interpretation of complement C3 might be confounded in obese SLE patients because of the chronic inflammatory condition associated with obesity. Similar trends have been observed in pregnancy SLE patients.³⁸

On the other hand, we found that increased BMI, WtHR and fat mass percentage were also associated with high triglycerides serum levels, a traditional risk factor of CVD. In agreement with these findings, Rizk *et al.* showed that the triglycerides were significantly higher in SLE patients with obesity¹⁵ and in a Brazilian study an increased number of SLE patients with excess weight presented levels of triglycerides ≥ 150 mg/dL.³⁹ Additionally, we observed that obese patients had higher systolic blood pressure levels compared to overweight and normal weight patients. This observation is relevant since hypertension is common and persistent in this patient population and might cause early cardiovascular aging and progression of renal and cardiac disease.⁴⁰ Therefore, considering that obesity is a risk factor for CVD and is linked to higher rates of blood pressure and elevated serum levels of inflammation metrics, the presence of obesity in SLE patients might contribute toward an increase in morbidity and mortality in these patients.⁴¹ Taken together, all this evidence suggests that it is worth implementing effective strategies in clinical practice that generate changes in lifestyle behaviors to reduce obesity in SLE patients. This should be a priority considering that CVD is the leading cause of death among SLE patients affected by disease for more than five years.

Limitations of the study

We acknowledge that our study has some limitations. First, its cross-sectional design prevented the determination of cause and effect and therefore, prospective studies are required to evaluate causality. Second, another limitation is constraint on generalizability since only Spanish subjects were included. Conversely, the strengths of this study include that the independent variable was measured using different obesity metrics such as WtHR and body mass percentage in addition to

Panminerva Med. 2020 Jun;62(2):75-82. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0.

BMI. This fact avoids the problems associated with relying only on BMI to assess obesity status due to the inability to distinguish between fat mass and lean mass.⁴² Finally, note that the study cohort was comprised of individuals with physician-confirmed lupus who were recruited from a variety of practice settings.

Conclusions

Patients with SLE who are obese have worse disease activity and damage accrual, higher levels of inflammation markers hs-CRP and C3 complement, increased triglycerides serum levels and systolic blood pressure levels in comparison with overweight or normal weight SLE patients, supporting that optimizing weight in SLE patients should be a potential target to improve SLE outcomes. Raised awareness, nutritional guidance and prescription of physical activity might be introduced by clinicians in order to control excess weight and therefore, reducing the increased morbidity of SLE patients with obesity. Future longitudinal investigations may help to elucidate the impact of obesity on SLE.

III. Publicaciones

Panminerva Med. 2020 Jun;62(2):75-82. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0.

References

1. Thong B, Olsen NJ. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(suppl_1):i3–13.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=28013206&dopt=Abstract
2. Parks CG, de Souza Espindola Santos A, Barbhuiya M, Costenbader KH. Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31:306–20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=29224673&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.09.005>
3. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1945–61.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=28968809&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex260>
4. Lu B, Hiraki LT, Sparks JA, Malspeis S, Chen CY, Awosogba JA, *et al.* Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1914–22.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=25057178&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205459>
5. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM 3rd, Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:71–7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=22514156&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1002/acr.21660>
6. Li W, Han J, Qureshi AA. Obesity and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1267–72.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=22562978&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201273>
7. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, *et al.* Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1273–7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=22586165&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201299>
8. Harpsøe MC, Basit S, Andersson M, Nielsen NM, Frisch M, Wohlfahrt J, *et al.* Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort. *Int J Epidemiol* 2014;43:843–55.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=24609069&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1093/ije/dyu045>
9. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev* 2014;13:981–1000.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=25092612&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.07.001>
10. Amarilyo G, Iikuni N, Shi FD, Liu A, Matarese G, La Cava A. Leptin promotes lupus T-cell autoimmunity. *Clin Immunol* 2013;149:530–3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=24263282&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.09.002>
11. Fujita Y, Fujii T, Mimori T, Sato T, Nakamura T, Iwao H, *et al.* Deficient leptin signaling ameliorates systemic lupus erythematosus lesions in MRL/Mp-Fas^{lpr} mice. *J Immunol*

Panminerva Med. 2020 Jun;62(2):75-82. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0.

2014;192:979–84.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=24391210&dopt=Abstract <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301685>

12. Yu Y, Liu Y, Shi FD, Zou H, Matarese G, La Cava A. Cutting edge: leptin-induced ROR γ t expression in CD4⁺ T cells promotes Th17 responses in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2013;190:3054–8.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=23447682&dopt=Abstract <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203275>
13. Katz P, Gregorich S, Yazdany J, Trupin L, Julian L, Yelin E, *et al.* Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:261–8.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=20824801&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1002/acr.20343>
14. Oeser A, Chung CP, Asanuma Y, Avalos I, Stein CM. Obesity is an independent contributor to functional capacity and inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:3651–9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=16258902&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1002/art.21400>
15. Rizk A, Gheita TA, Nassef S, Abdallah A. The impact of obesity in systemic lupus erythematosus on disease parameters, quality of life, functional capacity and the risk of atherosclerosis. *Int J Rheum Dis* 2012;15:261–7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=22212605&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2011.01698.x>
16. Teh P, Zakhary B, Sandhu VK. The impact of obesity on SLE disease activity: findings from the Southern California Lupus Registry (SCOLR). *Clin Rheumatol* 2019;38:597–600.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=30357495&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4336-3>
17. Chaiamnuay S, Bertoli AM, Fernández M, Apte M, Vilá LM, Reveille JD, *et al.*; LUMINA Study Group. The impact of increased body mass index on systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA XLVI) [corrected]. *J Clin Rheumatol* 2007;13:128–33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=17551377&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3180645865>
18. Zhu LW, Zhang T, Pan HF, Li XP, Ye DQ. BMI, disease activity, and health-related quality-of-life in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2010;29:1413–7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=20437067&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1477-4>
19. Patterson SL, Schmajuk G, Jafri K, Yazdany J, Katz P. Obesity is Independently Associated With Worse Patient-Reported Outcomes in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71:126–33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=29740985&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1002/acr.23576>
20. Seguro LP, Paupitz JA, Caparbo VF, Bonfa E, Pereira RM. Increased visceral adipose tissue and altered adiposity distribution in premenopausal lupus patients: correlation with cardiovascular risk factors. *Lupus* 2018;27:1001–6.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=29451068&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1177/0961203318758504>
21. Jung JY, Kim HA, Lee HY, Suh CH. Body mass index and glucocorticoid dose contribute to

III. Publicaciones

Panminerva Med. 2020 Jun;62(2):75-82. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0.

subclinical atherosclerosis in Korean patients with systemic lupus erythematosus: A prospective 4 year follow-up study. *Int J Rheum Dis* 2019;22:1410–8.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=31050219&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13588>

22. Cozier YC, Barbaiya M, Castro-Webb N, Conte C, Tedeschi S, Leatherwood C, *et al.* A prospective study of obesity and risk of systemic lupus erythematosus (SLE) among Black women. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:1030–4.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=30424973&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.004>
23. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2000;72:694–701.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10966886&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.694>
24. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9324032&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>
25. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, *et al.* Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677–86.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=22553077&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1002/art.34473>
26. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29:288–91.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11838846&dopt=Abstract
27. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther* 2015;17:183.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=26189728&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0702-6>
28. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, *et al.* The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363–9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8607884&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1002/art.1780390303>
29. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:685–708.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=16150398&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1016/j.berh.2005.03.010>
30. Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Assessing patients with lupus: towards a drug responder index. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:1045–9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10556254&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.11.1045>
31. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, *et al.*; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Epidemiology and

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Panminerva Med. 2020 Jun;62(2):75-82. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0.

- Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:2890–909.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=23159553&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318276fbcf>
32. Tedeschi SK, Barbhayya M, Lu B, Malspeis S, Sparks JA, Karlson EW, *et al.* FRI0553 Obesity and The Risk of Systemic Lupus Erythematosus in The Nurses' Health Studies. *Ann Rheum Dis* 2016;75:640–1. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-eular.1977>
 33. Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol* 2012;176:708–19.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=23024137&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1093/aje/kws130>
 34. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci* 2013;9:191–200.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=23671428&dopt=Abstract <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33181>
 35. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, *et al.*; Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132–40.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=20031199&dopt=Abstract [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61717-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61717-7)
 36. Sinicato NA, da Silva Cardoso PA, Appenzeller S. Risk factors in cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Cardiol Rev* 2013;9:15–9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=23463953&dopt=Abstract
 37. Sandhu V, Quan M. SLE and Serum Complement: Causative, Concomitant or Coincidental? *Open Rheumatol J* 2017;11:113–22.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=29290848&dopt=Abstract <https://doi.org/10.2174/1874312901711010113>
 38. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, *et al.* Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015;163:153–63.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=26098843&dopt=Abstract <https://doi.org/10.7326/M14-2235>
 39. Moura dos Santos FM, Borges MC, Telles RW, Correia MI, Lanna CC. Excess weight and associated risk factors in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2013;33:681–8.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=22527136&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2402-8>
 40. Taylor EB, Ryan MJ. Understanding mechanisms of hypertension in systemic lupus erythematosus. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2016;11:20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=26985016&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1177/1753944716637807>
 41. Sacre K, Escoubet B, Zennaro MC, Chauveheid MP, Gayat E, Papo T. Overweight Is a Major Contributor to Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus Patients at Apparent Low Risk for Cardiovascular Disease: A Cross-Sectional Controlled Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2177.

III. Publicaciones

Panminerva Med. 2020 Jun;62(2):75-82. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=26632902&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002177>

42. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, *et al.* Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2010;34:791–9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=20125098&dopt=Abstract <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.5>

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Panminerva Med. 2020 Jun;62(2):75-82. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0.

Conflicts of interest.—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Funding.—This study was supported by the grant PI0523-2016 from “Consejería de igualdad, salud y políticas sociales” (Junta de Andalucía).

Authors' contributions.—Norberto Ortego-Centeno and Blanca Rueda-Medina have contributed equally to this work. María Correa-Rodríguez performed patient's nutritional assessments, analyzed and interpreted the data and wrote the manuscript. Gabriela Pocovi-Gerardino analyzed the data, performed statistical analyses and reviewed/edited manuscript. José-Luis Callejas-Rubio, Raquel Rios-Fernandez, María Martín-Amada, María Cruz-Caparrós performed patient recruitment, clinical assessment and reviewed the manuscript. Norberto Ortego-Centeno contributed to the conception and study design, patient recruitment and reviewed/edited manuscript. Blanca Rueda-Medina contributed to the conception, study design, data interpretation and reviewed/edited manuscript.

Manuscript accepted: November 29, 2019. - Manuscript received: July 31, 2019.

III. Publicaciones

Panminerva Med. 2020 Jun;62(2):75-82. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0.

Table I.—Basic characteristics of the study population.

Characteristics	Total (N.=275)
Sex, female	249 (90.5%)
Age, years	46.37±13.85
Antimalarial use	218 (79.6%)
Immunosuppressor use	106 (38.7%)
Corticoid use	114 (41.6%)
Anthropometric data	
Weight, kg	68.65±15.09
Height, m	1.61±0.07
BMI, kg/m ²	26.28±5.54
Waist circumference	89.35±15.20
WtHR	0.55±0.99
Fat mass %	33.69±8.64
SLE duration, years	8.97±6.56
Number of complications	3.43±1.34
SLEDAI score	2.86±2.81
SDI score	1.01±1.27
hsCRP, mg/dL	3.28±4.98
Hcy, µmol/L	12.52±7.45
Anti-dsDNA, IU/mL	20.64±43.09
Complement C3 level, mg/dL	107.68±27.73
Complement C4 level, mg/dL	22.14±16.03
WBC count, ×10 ³ /µL	5.73±2.25
Platelet count, ×10 ³ /µL	225.69±71.31
ESR, mm/h	19.35±15.73
Hb level, g/dL	13.89±6.80
TC, mg/dL	184.35±43.79
TG, mg/dL	100.59±51.54
HDL-C, mg/dL	57.80±16.00
LDL-C, mg/dL	107.84±34.86
SBP, mmHg	119.90±18.79
DBP, mmHg	83.86±18.06
ABI	1.01±0.12

Data are expressed as mean and range or frequency and percentage.

BMI: Body Mass Index; WtHR: waist-to-height ratio; WHR: waist-to-hip ratio; SLE: systemic lupus erythematosus; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SDI: Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus; hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein; Anti-dsDNA: anti-double-stranded DNA antibodies; Hcy: homocysteine; WBC: white blood cells; ESR: erythrocyte sedimentation rate; Hb: hemoglobin; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; ABI: Ankle Brachial Index.

Panminerva Med. 2020 Jun;62(2):75-82. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0.

Table II.—Beta estimates and confidence intervals for the association between obesity metrics and disease activity, damage accrual, inflammation markers and traditional cardiovascular risk factors in SLE patients.

Parameter	BMI		WtHR		Fat mass percent (%)	
	β (95% CI)	P value	β (95% CI)	P value	β (95% CI)	P value
SLE duration, years	-0.055 (-0.154, 0.044)	0.277	0.000 (-0.002, 0.001)	0.699	0.022 (-0.130, 0.175)	0.773
N. of complications	0.367 (-0.105, 0.840)	0.127	-0.002 (-0.011, 0.007)	0.679	0.273 (-0.489, 1.036)	0.481
SLEDAI score	0.387 (0.159, 0.614)	0.001	0.006 (0.002, 0.011)	0.005	0.405 (0.017, 0.793)	0.041
SDI score	1.196 (0.710, 1.683)	<0.001	0.021 (0.12, 0.030)	<0.001	1.693 (0.877, 2.508)	<0.001
hsCRP, mg/dL	0.159 (0.033, 0.285)	0.014	0.006 (0.003, 0.009)	<0.001	0.476 (0.217, 0.734)	<0.001
Hcy, μ mol/L	0.056 (-0.046, 0.159)	0.282	0.001 (-0.001, 0.003)	0.405	0.126 (-0.025, 0.278)	0.102
Anti-dsDNA, IU/mL	-0.004 (-0.019, 0.011)	0.598	0.000 (0.000, 0.000)	0.179	-0.023 (-0.046, 0.000)	0.049
Complement C3 level, mg/dL	0.063 (0.041, 0.085)	<0.001	0.001 (0.001, 0.001)	<0.001	0.096 (0.061, 0.131)	<0.001
Complement C4 level, mg/dL	0.016 (-0.024, 0.055)	0.434	0.001 (0.000, 0.002)	0.058	0.079 (-0.014, 0.172)	0.097
WBC count, $\times 10^3/\mu$ L	0.283 (-0.001, 0.567)	0.050	0.006 (0.001, 0.012)	0.023	0.321 (-0.154, 0.797)	0.184
Platelet count, $\times 10^3/\mu$ L	0.000 (-0.009, 0.009)	0.939	0.000 (0.000, 0.000)	0.153	0.011 (-0.004, 0.026)	0.149
ESR, mm/h	0.002 (-0.038, 0.043)	0.907	0.000 (-0.001, 0.001)	0.956	0.048 (-0.019, 0.114)	0.159
Hb level, g/dL	-0.022 (-0.115, 0.070)	0.635	0.000 (-0.002, 0.001)	0.581	0.017 (-0.153, 0.119)	0.806
TC, mg/dL	0.004 (-0.011, 0.019)	0.627	0.000 (0.000, 0.000)	0.967	0.015 (-0.009, 0.039)	0.228
TG, mg/dL	0.028 (0.016, 0.040)	<0.001	0.000 (0.000, 0.001)	0.001	0.030 (0.010, 0.050)	0.003
HDL-C, mg/dL	-0.031 (-0.070, 0.009)	0.133	-0.001 (-0.002, 0.000)	0.079	-0.047 (-0.116, 0.022)	0.185
LDL-C, mg/dL	0.003 (-0.015, 0.022)	0.718	0.000 (0.000, 0.000)	0.913	0.015 (-0.016, 0.046)	0.334
SBP, mmHg	0.117 (0.056, 0.178)	<0.001	0.002 (0.001, 0.003)	0.002	0.139 (0.052, 0.227)	0.002
DBP, mmHg	-0.004 (-0.063, 0.055)	0.904	0.000 (-0.001, 0.000)	0.661	-0.021 (-0.104, 0.062)	0.622

III. Publicaciones

Panminerva Med. 2020 Jun;62(2):75-82. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0.

	0.056)		0.001)		0.062)	
ABI	-2.684 (-8.039, 0.324		-0.034 (-0.134, 0.506		-2.524 (-11.18, 0.566	
	2.671)		0.066)		6.14)	

Data are expressed as mean and range. Adjusted age and sex.

BMI: Body Mass Index; WtHR: waist-to-height ratio; SLE: systemic lupus erythematosus; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SDI: Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus; hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein; Anti-dsDNA: anti-double-stranded DNA antibodies; Hcy: homocysteine; WBC: white blood cells; ESR: erythrocyte sedimentation rate; Hb: hemoglobin; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; ABI: Ankle Brachial Index.

Panminerva Med. 2020 Jun;62(2):75-82. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03748-0.

Table III.—Comparison of disease activity, damage accrual, inflammation markers and traditional cardiovascular risk factors between normal weight, overweight and obese SLE patients.

Parameter	Normal weight (N.=122)	Overweight (N.=92)	Obese (N.=49)	P value
SLE duration, years	8.45±6.15	9.73±7.08	8.30±6.52	0.633
N. of complications	3.33±1.36	3.46±1.40	3.53±1.02	0.760
SLEDAI score	2.60±2.48	2.71±2.65	3.84±3.02	0.004
SDI score	0.76±1.10	1.09±1.24	1.57±1.54	0.002
hsCRP, mg/dL	2.15±2.93	3.24±3.63	5.30±5.63	<0.001
Hcy, µmol/L	11.03±3.44	14.05±10.13	13.09±7.46	0.048
Anti-dsDNA, IU/mL	23.82±50.39	17.94±38.12	15.35±28.37	0.621
Complement C3 level, mg/dL	99.92±24.45	111.38±27.41	123.16±28.96	<0.001
Complement C4 level, mg/dL	21.88±20.62	21.84±10.85	23.73±11.41	0.711
WBC count, ×10 ³ /µL	5.33±1.95	5.85±2.64	6.17±2.02	0.083
Platelet count, ×10 ³ /µL	221.24±63.58	227.39±75.93	226.89±78.81	0.345
ESR, mm/h	19.75±16.37	19.47±16.44	19.08±12.73	0.976
Hb level, g/dL	14.03±10.10	13.62±1.33	13.93±1.39	0.882
TC, mg/dL	181.10±46.10	187.26±42.61	186.31±36.36	0.813
TG, mg/dL	85.99±41.68	102.35±50.88	129.12±61.59	<0.001
HDL-C, mg/dL	58.99±17.66	58.95±14.79	53.72±13.51	0.123
LDL-C, mg/dL	106.444±33.82	109.40±34.90	107.94±32.52	0.974
SBP, mmHg	112.28±16.35	124.25±17.94	132.78±16.71	0.001
DBP, mmHg	82.76±19.39	83.38±11.22	85.04±16.55	0.856
ABI	1.01±0.10	0.99±0.14	1.02±0.14	0.677

Data are expressed as mean and range. Adjusted age and sex.

BMI: Body Mass Index; WtHR: waist-to-height ratio; SLE: systemic lupus erythematosus; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SDI: Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus; hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein; Anti-dsDNA: anti-double-stranded DNA antibodies; Hcy: homocysteine; WBC: white blood cells; ESR: erythrocyte sedimentation rate; Hb: hemoglobin; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; ABI: Ankle Brachial Index.

7. Beneficial effect of Mediterranean diet on disease activity and cardiovascular risk in Systemic Lupus Erythematosus patients: a cross-sectional study

Gabriela Pocovi-Gerardino ¹, María Correa-Rodríguez ^{1 2}, José-Luis Callejas-Rubio ^{1 3}, Raquel Ríos-Fernández ^{1 3}, María Martín-Amada ⁴, María-Gracia Cruz-Caparros ⁵, Blanca Rueda-Medina ¹, Norberto Ortego-Centeno ^{1 3 6}

¹Instituto de Investigación Biosanitaria, IBS, Granada.

²Nursing Department, Faculty of Health Sciences, University of Granada, Armilla, Granada.

³Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

⁴Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén.

⁵Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Poniente, El Ejido.

⁶Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad of Granada, Granada, Spain.

[Pocovi-Gerardino G, Correa-Rodríguez M, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, Martín-Amada M, Cruz-Caparros MG, Rueda-Medina B, Ortego-Centeno N. Beneficial effect of Mediterranean diet on disease activity and cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus patients: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jun 28:keaa210]

Factor de impacto en JCR 2019: 5.606; ranking 4/32 Categoría Rheumatology; Q1

III. Publicaciones

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

Beneficial effect of Mediterranean diet on disease activity and cardiovascular risk in Systemic Lupus Erythematosus patients: a cross-sectional study

G Pocovi-Gerardino^{1,2} (gpocovi@correo.ugr.es), M Correa-Rodríguez^{1,3*} (macoro@ugr.es), *, J-L Callejas Rubio^{1,4} (jlcalleja@telefonica.net), R Ríos Fernández^{1,4} (rriosfer@gmail.com), M Martín Amada⁵ (madfmr@gmail.com), M Cruz Caparros⁶ (grcra@gmail.com), B Rueda-Medina^{1,2†} (blarume@ugr.es) and N Ortego-Centeno^{1,4,7†} (nortego@gmail.com)

¹ Instituto de Investigación Biosanitaria, IBS. Avda. de Madrid, 15. Pabellón de consultas externas 2, 2a planta, 18012 Granada, Spain.

² Health Sciences Faculty. PhD student of the Public Health and Clinic Medicine program of the University of Granada (Spain), Avenida de la Ilustración s/n, 18100-Armilla (Granada), Spain.

³ Nursing Department. Faculty of Health Sciences. University of Granada (Spain). Avenida de la Ilustración s/n, 18100-Armilla (Granada), Spain.

⁴ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain.

⁵ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Jaén, Spain.

⁶ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Poniente, El Ejido, Spain.

⁷ Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

*Corresponding author

† These authors have contributed equally to this work.

Corresponding author: María Correa-Rodríguez. Health Sciences Faculty. University of Granada (UGR). Avenida de la Ilustración s/n 18100-Armilla (Granada), Spain.

Contact Email: macoro@ugr.es Tel.: +34-958-243494 Fax: +34-958- 242894

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

Funding

This study was supported by the grant PI0523-2016 from “Consejería de igualdad, salud y políticas sociales” (Junta de Andalucía).

Author’s contribution

G. Pocovi-Gerardino performed patient’s nutritional assessments, analyzed and interpreted the data and wrote the manuscript. M. Correa-Rodriguez analyzed the data, performed statistical analyses and reviewed/edited manuscript. J. Callejas-Rubio, R. Rios-Fernandez, M. Martín-Amada, M. Cruz -Caparros. M performed patient recruitment, clinical assessment and reviewed the manuscript. B. Rueda-Medina contributed to the conception, study design, data interpretation and reviewed/edited manuscript. N. Ortego-Centeno contributed to the conception and study design, patient recruitment and reviewed/edited manuscript.

Transparency declaration

The corresponding author on behalf of the other authors guarantee the accuracy, transparency and honesty of the data and information contained in the study, that no relevant information has been omitted and that all discrepancies between authors have been adequately resolved and described.

Acknowledgements

G. Pocovi-Gerardino is a predoctoral fellow from the program “Medicina clínica y salud pública” of the University of Granada.

The authors wish to thank the participants as well as their parents for their valuable cooperation in this study.

III. Publicaciones

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

Abstract

Objective: to analyse the influence of the Mediterranean Diet (Med Diet), on systemic lupus erythematosus (SLE) activity, damage accrual, and cardiovascular disease (CVD) risk markers.

Methods: A cross-sectional study was conducted on 280 patients with SLE (46.9 ± 12.85 years). Med Diet adherence was assessed through a 14-item questionnaire on food consumption frequency and habits (total score from 0 to 14 points; higher score = greater adherence to the Med Diet). C-reactive protein (CRP), homocysteine (Hcy), SLEDAI-2K (SLE disease activity), and SLICC/ACR and SDI (damage accrual) were measured. Obesity, diabetes mellitus, hypertension, and blood lipids, among others, were considered CVD risk factors.

Results: Greater adherence to the Med Diet was significantly associated with better anthropometric profiles, fewer CVD risk factors, and lower disease activity and damage accrual scores ($p \leq 0.001$ for SLEDAI and SDI). An inverse relationship between the Med Diet score and SLEDAI ($p \geq 0.001$; $\beta = -0.380$), SDI ($p = <0.001$; $\beta = -0.740$), and hsCRP ($p = 0.039$; $\beta = -0.055$) was observed. The odds ratio (OR) for having active SLE (SLEDAI ≥ 5) or the presence of damage (SDI ≥ 1) was lower among patients whose Med Diet score was higher ($p \leq 0.001$). Finally, greater consumption of Med Diet foods (olive oil, fruits, vegetables, fish, etc) and abstaining from red meat and meat products, sugars, and pastries was associated with less SLE clinical activity and damage.

Conclusion: Greater adherence to the Med Diet seems to exert a beneficial effect on disease activity and cardiovascular risk in SLE patients. To confirm these findings, further longitudinal studies would be of interest.

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

Keywords: autoimmune, lupus, Mediterranean diet, inflammation, cardiovascular disease, atherosclerosis, systemic lupus erythematosus.

III. Publicaciones

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

Key messages

Greater adherence to the Med Diet positively impacts SLE disease activity, damage accrual, and cardiovascular risk.

Anti-inflammatory diet patterns may induce changes in the immune system, inflammatory markers, and CVD risk factors, and could benefit SLE prognosis.

Along with medical treatment, SLE patients would benefit from nutritional education programmes focused on maintaining healthy dietary patterns, such as the Med Diet.

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

Introduction

The Mediterranean Diet (Med Diet) is a traditional dietary pattern based on whole or minimally processed foods and a high intake of vegetables, fruits, whole grains, fish, and olive oil, with moderate consumption of red meat and wine (1).

Numerous studies have linked a high-quality dietary pattern such as the Med Diet with a lower incidence of chronic and inflammatory diseases (2), including cardiovascular disease (3), metabolic syndrome (4), obesity (5,6), diabetes (7), and cancer (8), in addition to a better prognosis. Additionally, a few recent studies have reported that the Med Diet positively impacts autoimmune diseases (9,10). In rheumatoid arthritis (RA), Med Diet interventions modulated inflammatory activity, increased physical function, and improved vitality (10). Similarly, adherence to the Med Diet may decrease the risk of other autoimmune diseases, including multiple sclerosis (MS) (9). However, the usefulness of the Med Diet as a high-quality dietary pattern for other autoimmune diseases has not yet been investigated.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is one of the most representative autoimmune diseases (11). Patients with SLE have a higher risk of developing cardiovascular disease (CVD), the main cause of morbidity and mortality (12,13). The increased CVD risk in lupus patients is likely to be multifactorial, resulting from both SLE-specific risk factors such as disease severity or drug therapy, and traditional cardiovascular risk factors, like obesity, hypertension and dyslipidaemia, among others (14). In addition, inflammation processes in SLE promote the development of atherosclerosis, endothelial damage, and SLE progression, contributing to CVD risk (15).

Previous research has shown that dietary factors can modulate inflammation and CVD risk (16,17) and may play a role in atherogenic processes in SLE (18). In this context,

III. Publicaciones

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

following a Med Diet is related to improved inflammatory biomarker profiles and lower endothelial cell dysfunction (19). Similarly, the Med Diet exerts a protective effect against CVD (3), mainly because of small favourable changes in CVD risk factors, including improved blood lipids, blood pressure, blood glucose, and waist circumference (20).

Considering the beneficial effects of the Med Diet on inflammatory and autoimmune diseases, and that the role of this healthy dietary pattern has not yet been investigated in SLE, we aimed to analyse the relationship between Med Diet adherence and SLE clinical outcomes.

Patients and methods

Study design and study population

A cross-sectional study was conducted on a population of patients diagnosed with SLE who attended the Systemic Autoimmune Diseases Unit outpatient clinics at one of three public hospitals in the Andalusian region of Spain. All patients met the revised criteria of the American College of Rheumatology (ACR) or the Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics Group (SLICC) criteria for SLE diagnosis (21). The participants were diagnosed with SLE at least one year prior to the start of the study, and were clinically stable with no changes in their *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K) (22) score or their medical treatment over the six-month period prior to the study. We excluded patients with serum creatinine levels ≥ 1.5 mg/dL, cerebrovascular disease, ischemic heart disease, active infections, major trauma or surgery in the preceding six months, pregnancy, or other chronic and/or autoimmune systemic conditions not related to the main disease.

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

A total of 350 patients with SLE, between 18 and 80 years old, were consecutively approached about participating in this study and were screened for eligibility. After medical consultation, 61 patients were deemed ineligible (26 were excluded for having active infections at the time of the study, 21 had other autoimmune conditions, 8 had severe lupus nephritis, and 6 were pregnant), and 9 patients declined to participate. Finally, a total of 280 individuals was included in the study after providing written informed consent. Their clinical manifestations, medical records, and current medical treatment with antimalarials, immunosuppressors, statins, and corticoid therapy (current use and dose) were also recorded. The study was approved by the local ethics committee and the work was conducted in accordance with the standards set out in the Declaration of Helsinki.

Disease Activity Index and Damage Index assessments

Disease activity was assessed with the SLEDAI-2K (22). The *SLE Disease Activity Index* (SLEDAI) is a list of 24 items, 16 of which are clinical and eight of which are laboratory results. Meaningful improvement is best defined as a SLEDAI-2K score reduction of 4 points (23).

Disease-related organ damage was assessed using the *Systemic Lupus International Collaborating Clinics and American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index* (SDI) (24), which was developed to assess irreversible damage in SLE patients, independently of the cause (25).

Anti-double stranded DNA and complement level assays

III. Publicaciones

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

Anti-double stranded DNA (anti-dsDNA) titres were measured using the commercially available BioPlex 2200 System (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). The results are expressed in IU/mL and the cut-off values established by the manufacturer are 5–9 IU/mL (indeterminate) and ≥ 10 IU/mL (positive). Human complement components C3 and C4 were determined quantitatively in serum samples through immunoturbidimetric assays (Beckman Coulter AU System CRP Latex reagent).

High-sensitivity C-reactive protein and homocysteine determinations

Immunoturbidimetric assays (Beckman Coulter AU System CRP Latex reagent) were used to determine high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels. According to the American Heart Association guidelines, hs-CRP levels below 3.0 mg/L present a low to normal/average cardiovascular risk and individuals with levels in excess of 3.0 mg/L have a high risk of cardiovascular disease (26).

Homocysteine (Hcy) serum levels were measured with an enzymatic colorimetric assay using Liquid Stable 2-part Homocysteine Reagent (Axis-Shield Diagnostics Ltd., Dundee, UK). Normal laboratory reference levels range between 5–15 $\mu\text{mol/L}$; however, the recommended ideal level is ≤ 10 $\mu\text{mol/L}$ in individuals with an increased risk of CVD, such as SLE patients (27).

Cardiovascular risk factors

Comorbidities

The presence of type II diabetes, hypertension, and/or dyslipidaemia were considered cardiovascular risk factors.

Blood lipid profile

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

Venous blood samples were collected between 7:30 am and 10:00 am following an overnight fast. Serum samples were analysed immediately using standard laboratory methods to determine the total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), and biochemical variables used here as cardiovascular risk factors.

Cut-off values for blood lipids were established according to the Guidelines For Dyslipidaemia Treatment: Adult Treatment Panel III (ATP-III). The National Cholesterol Education Programme (NCEP) (28) which describes the following cut-off values: TC <200 mg/dL, HDL-C 40- 60 mg/dL, LDL-C <100 mg/dL, and TG <150 mg/dL.

Ankle-brachial index and blood pressure

The ankle-brachial index (ABI) was measured, according to the American Heart Association recommendations, to assess the presence of subclinical atherosclerosis (29,30). Systolic blood pressure (SBP) was measured at ankle level and in the brachial arteries of both arms and legs, using a manual sphygmomanometer (Riester 1312 minimus® II. Jungingen, Germany) and a portable vascular Doppler (Hadeco Minidop ES-100VX. Kawasaki, Japan). Blood pressure was measured using a Dinamap vital sign monitor (Model BP 8800 Critikon, Inc., Tampa, FL), following the European Heart Society recommendations.

Mediterranean diet adherence and nutritional data

An in-person interview with each participant was conducted by the same trained nutritionist/dietitian, and the previously validated *14-item Mediterranean Diet Adherence* questionnaire, designed and validated by the PREvención con DIeta MEDiterránea group (PREDIMED), was administered (31,32). This questionnaire comprises 12 items relating

III. Publicaciones

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

to food consumption frequency plus two on consumption habits with regard to foods considered characteristic of the Med Diet pattern, over the last 6 months. Each question is scored either 0 or 1 and the total score ranges from 0 to 14 points; the higher the score, the greater the adherence to the Med Diet. The questionnaire was performed as follows: One point was given for: (a) using olive oil as the main source of culinary fat; (b) consumption of four or more tablespoons of olive oil/day; (c) consumption of two or more servings of vegetables/day; (d) consumption of three or more pieces of fruit/day; (e) consumption of less than one serving (1 serving = 100 grams) of red meat or hamburger or sausages/day; (f) consumption of less than one serving of animal dairy and fats such as butter, margarine, or cream/day; (g) consumption of less than one glass of sweetened beverages/day; (h) consumption of seven or more glasses (100 mL) of red wine/week; (i) consumption of three or more servings (1 serving = 150 grams) of pulses/week; (j) consumption of three or more servings (1 serving = 150 grams) of fish/week; (k) consumption of less than two commercial pastries and/or commercial sweets/week; (l) consumption of three or more servings (1 serving = 30 grams) of tree nuts/week; (m) preferring white meat over red meat; (n) consumption of *sofrito* (a sauce made with tomato, garlic, onions and peppers sautéed in olive oil) two or more times/week.

In addition, a 24-hour diet recall was used to estimate food consumption. Patients were asked about the portions and amounts of each food or beverage item they had consumed, the number and amount of ingredients used in each recipe, meal preparation, consumption of sugary foods, alcoholic and non-alcoholic drinks, and added sugar in the preceding 24 hours. The food and beverage intake reported was converted into nutrient, total energy, and alcohol intake information using the *El Alimentador* software (Fundación Alimentación Saludable. Madrid, Spain) (33).

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

Anthropometric assessment

A body composition analyser (TANITA BC-418MA[®]) was used to measure body weight (kg) and fat mass percentage (%) to the nearest 0.1 kg. Height (m) was measured using a SECA763[®] (Hanover, MD 21076 USA) measuring station. All the measurements were performed twice, with the participants wearing light indoor clothing and without shoes. The patients' BMIs were calculated by dividing their body weight (kg) by the square of their height (m²) and this was classified according to the World Health Organisation guidelines (34).

Statistical analysis

The SPSS[®] statistical analysis package, version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY) was used for all the analyses. The Med Diet adherence score was classified as follows: low adherence (≤ 5 points); medium adherence 6–9 points; and good adherence ≥ 10 points, according to a previous PREDIMED report (5). We compared the baseline characteristics of the participants according to these three adherence categories (means and *SD* or percentages for each variable). Significant differences between these were tested using a one-way ANOVA for continuous variables, and chi-squared tests for categorical variables. Linear regression analyses were also used to examine the relationship between the Med Diet score, clinical disease variables, and inflammatory markers. Multivariable linear regression modelling was used to estimate differences in clinical disease variables and inflammatory markers, with adherence to the Med Diet as the continuous variable. Age, sex, medical treatment (immunosuppressors, corticoids, or antimalarials), smoking

III. Publicaciones

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

status, and BMI were included in all the analyses as confounding factors using a stepwise algorithm (forward method).

In all the analyses, the SLEDAI, SDI, Antids-DNA, complement C3 and C4, hs-CRP, Hcy, and fibrinogen data were adjusted for age, sex, medical treatment (immunosuppressors, corticoids, and antimalarials), smoking status, and BMI. Multivariable logistic regression analyses were also used to estimate the odds ratios (OR) for active SLE (SLEDAI ≥ 5), damage (SDI ≥ 1), and elevated cardiovascular risk (hs-CRP > 3) for participants with greater adherence to the Med Diet (6–10 points) versus those with poorer adherence (≤ 5 points, the reference category) in separate models — one unadjusted and the other after adjusting for the aforementioned confounding factors; p values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

The mean age of the study participants was 46.9 ± 12.85 years and the majority (90.4%) were female. The main characteristics of the participants according to their Med Diet adherence category are shown in Table 1. Most participants had a medium (43.2%) or high (51.1%) adherence to the Med Diet, and there were significant differences in the study variables according to these adherence categories. Firstly, participants with high Med Diet adherence had better anthropometric data profiles, including lower BMIs and fat mass percentages compared to the medium and low adherence categories ($p = 0.001$ and $p = 0.002$, respectively). In terms of CVD risk factors, obesity was significantly linked to Med Diet adherence ($p = 0.026$): patients with very low adherence (≤ 5 points) had the highest percentage of obesity (37.5%). There were also significant differences in the TG ($p = 0.003$), Hcy ($p = 0.021$), and albumin ($p = 0.042$) laboratory parameters and Med Diet adherence categories (Table 1). Interestingly, the association with TG was also

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

evidenced when Med Diet adherence was analysed according to the cut-offs for dyslipidaemia ($p=0.001$, Table 1). No associations were found for the remaining CVD risk variables investigated, including the ABI. Interestingly, as shown in Table 1, compared to the medium and high adherence groups, 62.5% of the patient group with the poorest adherence to the Med Diet used corticoids ($p = 0.0017$) and at a higher dose ($p=0.002$).

There were also significant differences in SLE activity and damage according to Med Diet adherence (SLEDAI $p \leq 0.001$ and SDI $p \leq 0.001$; Table 1). However, except for discoid rash, no significant associations were found between Med diet adherence and the different SLE clinical manifestations (Table 1). Similarly, the linear regression analyses revealed inverse relationships between Med Diet score and SLEDAI ($p \geq 0.001$; $\beta = -0.380$, 95% CI $[-0.464, -0.296]$); SDI ($p \leq 0.001$; $\beta = -0.740$, 95% CI $[-0.938, -0.542]$); and hs-CRP ($p = 0.039$; $\beta = -0.055$, 95% CI $[-0.108, -0.003]$) after adjusting for age, sex, smoking status, medical treatments, and BMI (Table 2). When the clinical manifestations were considered independently, no significant associations were observed.

To further investigate the relationship between the Med Diet and SLE clinical parameters, we tested multiple logistic regression models with polynomial contrasts. An inverse association between adherence to the Med Diet and the risk of having active SLE (SLEDAI ≥ 5) or the presence of damage (SDI ≥ 1) was demonstrated ($p \leq 0.001$ in both cases; Table 3); these associations persisted after adjusting for confounding factors (age, sex, smoking status, medical treatment, and BMI). The SLE patients with the highest Med Diet adherence scores (≥ 10) had the lowest OR for active SLE (SLEDAI ≥ 5) and the presence of damage (SDI ≥ 1) in both unadjusted (OR: 0.06; 95% CI $[0.20, -1.71]$; and OR: 0.05; 95% CI $[0.006, -0.36]$, respectively) and adjusted models (OR: 0.13; 95% CI $[0.04, -0.50]$; and OR: 0.04; 95% CI $[0.005, -0.352]$, respectively), as illustrated in Table

III. Publicaciones

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

3. No significant interactions were found between hs-CRP levels and the risk of having active SLE or damage.

Finally, the consumption of specific Med Diet items was analysed according to the presence of active SLE or damage (Table 4). As can be observed, significant differences were observed for several items, with lower consumption of olive oil, vegetables/day, fruit, legumes, fish, nuts, and *sofrito* seen among patients with active SLE or higher damage scores (Table 4). Conversely, these patients reported a greater consumption of red meat or meat product, in addition to commercial sugary foods and pastries.

Discussion

This study assessed, for the first time, the association between adherence to the Med Diet and SLE activity, damage accrual, and CVD risk markers in a well-characterised population of patients with SLE. Our results revealed that SLE patients with higher Med Diet adherence scores had better anthropometric profiles and serum levels of cardiovascular risk and/or inflammatory markers, including hs-CRP, Hcy, TGs, and albumin.

To date, the relationships between the Med Diet and other autoimmune diseases have only been investigated for RA, MS, and osteoarthritis. In agreement with our findings for SLE, the Med Diet has been associated with reduced inflammatory disease activity and increased physical function and vitality in RA sufferers (35). Similarly, a recent systematic review concluded that using the Med Diet to prevent RA could be beneficial (10). In addition, in a large population of patients with osteoarthritis, greater adherence to the Med Diet was associated with a better quality of life, less pain and disability, and

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

fewer symptoms of depression (36). It has also been suggested that adherence to the Med Diet may decrease the risk of disease in MS patients (9).

The molecular mechanisms by which the Med Diet exerts these beneficial effects are still poorly understood. Growing evidence suggests that the microbiota plays a role in SLE (37–39). Indeed, dietary changes are known to affect both the composition and function of the gut microbial communities, which could play a role in the pathogenesis of SLE (37). The gut microbiota of SLE patients has been associated with an imbalance in the proportions of T helper 17 (Th17) and Treg cells (39), as well as the development of antinuclear antibodies (38). In addition, the ratio of Firmicutes to Bacteroidetes is reduced in SLE patients, which has been related to several inflammatory diseases (40). Molecular mimicry and the ability of some proteins to bind to B and T cells activating immune responses may be another mechanism that could play an important role in gut microbes inducing autoimmunity (40). For these reasons, gut microbiota influenced by dietary changes may play a role in the course of SLE.

The modulation of inflammatory processes may also be an important factor explaining the benefits of the Med Diet in patients with autoimmune diseases (41,42). The presence of olive oil, certain nutrients like omega 3, carotenoids, and vitamin C, and non-nutritional foods in the Med Diet, could modulate inflammation both acutely and chronically (43). In this study, we have found that adherence to the Med Diet by SLE patients is linked to reduced levels of certain inflammatory biomarkers, including hs-CRP and Hcy, which are related to increased cardiovascular risk (44). This is in line with previous studies in which the Med Diet, or similar high-quality dietary patterns, have been associated with reduced levels of pro-inflammatory markers in the general population (45), as well as in individuals with inflammatory conditions, such as osteoarthritis (46) or RA (42). However, adherence to Med Diet was not associated with

III. Publicaciones

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

SLE specific inflammatory markers such as DNA-Abs, C3 or C4 when they were considered independently. Thus, it would be possible that SLE activity and accumulated damage measured by SLEDAI and SLICC, could be influenced by mechanisms of secondary non-specific inflammatory injury. Further studies would be necessary to investigate this issue.

Another potential benefit of good adherence to the Med Diet for SLE patients could be reduced cardiovascular risk, thanks to its indirect effects on metabolic factors. Our findings reveal a better lipid profile, BMI, and fat mass percentage, and a lower prevalence of obesity in patients with high Med Diet adherence scores. In context, other studies have reported an independent association between obesity and worse SLE disease activity, suggesting that body weight and adiposity may also influence SLE outcomes (47,48).

On the other hand, our findings reveal that consuming certain components of the Med Diet, such as olive oil, fruits, vegetables, *sofrito*, legumes, fish, and nuts, as well as abstaining from red meats, meat products, sugary foods, and pastries, is associated with a lower SLEDAI score. Similar results have been described for obesity (5), metabolic syndrome (4), and in relation to hs-CRP serum levels (49). These findings agree with the hypothesis that not all the components of the Med Diet are likely to provide the same level of protection (50); it appears that olive oil, fruits, vegetables (dietary fibre), and fish are the most protective factors in the Med Diet (51).

Taken together, our preliminary results suggest that adherence to the Med Diet influences disease activity, damage accrual, and cardiovascular risk factors in SLE patients. These effects might be mediated through changes in the immune system, inflammatory markers, and other CVD risk factors that affect the course and prognosis of SLE. Thus, along with

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

their usual medical treatment, SLE patients would benefit from nutritional counselling and education on modification, to help adapt their lifestyles towards the Med Diet pattern. This would help slow the progression of SLE and the damage it causes, and reduce the CVD risks associated with the disease.

This study has certain potential limitations. Firstly, because of its cross-sectional design, no causal conclusions can be drawn. In this context, possible relationships between Med Diet adherence and cumulative doses of medication, especially steroids and immunosuppressive drugs, has not been analysed. Past doses of these drugs could indicate lower disease severity, which may influence the results. Longitudinal studies that gather data over a prolonged period, as well as interventional studies, are therefore necessary to confirm the effect of the Med Diet on SLE. The main strength of this study is that it is the first to assess the impact of an anti-inflammatory dietary pattern like the Med Diet on SLE. Our study comprised a well-characterised cohort of individuals with SLE, including early-stage patients and excluding those with lupus flare-ups or other associated autoimmune conditions. Another important strength is that we considered the use of medication (including antimalarials, immunosuppressors, and corticosteroids), age, sex, smoking status, and BMI, which may all influence the results.

In conclusion, greater adherence to the Med Diet positively impacts SLE disease activity, damage accrual, and cardiovascular risk, and there is a relationship between this diet pattern and the course of SLE. Considering the high risk of CVD and other comorbidities in SLE, high-quality anti-inflammatory dietary patterns may play a role in disease management. However, further longitudinal studies on SLE patients, including dietary intervention trials, are needed to confirm our preliminary findings.

III. Publicaciones

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

References

1. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients* [Internet]. 2015 Nov [cited 2016 Apr 20];7(11):9139–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26556369>
2. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: The experience of the PREDIMED study. In: *Proceedings of the Nutrition Society*. 2010. p. 333–40.
3. Rosato V, Temple NJ, La Vecchia C, Castellan G, Tavani A, Guercio V. Mediterranean diet and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr* [Internet]. 2019 Feb 25 [cited 2019 Jul 30];58(1):173–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29177567>
4. Babio N, Bulló M, Basora J, Martínez-González MA, Fernández-Ballart J, Márquez-Sandoval F, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2009 Oct [cited 2019 Jul 29];19(8):563–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939475308002226>
5. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. A 14-item mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: The PREDIMED trial. *PLoS One*. 2012;7(8).
6. Agnoli C, Sieri S, Ricceri F, Giraudo MT, Masala G, Assedi M, et al. Adherence to a Mediterranean diet and long-term changes in weight and waist circumference in the EPIC-Italy cohort. *Nutr Diabetes* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jul 29];8(1):22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29695712>
7. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open* [Internet]. 2015 Aug 10 [cited 2019 Jul 29];5(8):e008222. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260349>
8. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2017 Sep 26 [cited 2019 Jul 29];9(10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28954418>
9. Sedaghat F, Jessri M, Behrooz M, Mirghotbi M, Rashidkhani B. Mediterranean diet adherence and risk of multiple sclerosis: a case-control study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(2):377–84.
10. Forsyth C, Kouvari M, D’Cunha NM, Georgousopoulou EN, Panagiotakos DB, Mellor DD, et al. The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies.

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

Rheumatol Int [Internet]. 2018 May 18 [cited 2019 Jul 29];38(5):737–47.
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29256100>

11. Thong B, Olsen NJ. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology*. 2016 Dec;56(suppl_1):kew401.
12. Magder LS, Petri M. Incidence of and Risk Factors for Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. [cited 2018 Apr 17]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3571250/pdf/kws130.pdf>
13. McMahon M, Hahn BH, Skaggs BJ. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: prediction and potential for therapeutic intervention. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2018 May 18];7(2):227–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21426260>
14. Magder LS, Petri M. Incidence of and Risk Factors for Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Epidemiol*. 2012 Oct;176(8):708–19.
15. Bugała K, Mazurek A, Gryga K, Komar M, Kopeć G, Musiał J, et al. Influence of autoimmunity and inflammation on endothelial function and thrombosis in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2018 Aug 20 [cited 2018 Aug 25];37(8):2087–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29675623>
16. Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr* [Internet]. 2015 Oct 14 [cited 2018 Apr 17];114(7):999–1012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26228057>
17. Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nöthlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev*. 2013 Aug;71(8):511–27.
18. Lourdudoss C, Elkan A-C, Hafstro I, Jogestrand T, Gustafsson T, Van Vollenhoven R, et al. Dietary micronutrient intake and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* [Internet]. 2016;0:1–8. Available from: <http://lup.sagepub.com>
19. Fung TT, McCullough ML, Newby PK, Manson JAE, Meigs JB, Rifai N, et al. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2005;
20. Garcia M, Bihuniak JD, Shook J, Kenny A, Kerstetter J, Huedo-Medina TB. The effect of the traditional mediterranean-style diet on metabolic risk factors: A meta-analysis. *Nutrients*. 2016.
21. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*.

III. Publicaciones

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

2012;64(8):2677–86.

22. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* [Internet]. 2002;29(2):288–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11838846>
23. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015 Jul 20 [cited 2018 Feb 19];17(1):183. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26189728>
24. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363–9.
25. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2005 Oct [cited 2018 Feb 28];19(5):685–708. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16150398>
26. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Vol. 107, Circulation*. 2003. p. 499–511.
27. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, Diet, and Cardiovascular Diseases : A Statement for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 1999 Jan 12 [cited 2018 Sep 19];99(1):178–82. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.99.1.178>
28. Cholesterol N, Program E. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143–421.
29. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the Ankle-Brachial Index: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890–909.
30. Qu B, Liu Q, Li J. Systematic Review of Association Between Low Ankle–Brachial Index and All-Cause Cardiovascular, or Non-cardiovascular Mortality. *Cell Biochem Biophys*. 2015;73(2):571–5.
31. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González M a, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr*. 2011;141(6):1140–5.

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

32. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Apr 4 [cited 2016 Apr 20];368(14):1279–90. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1200303>
33. Martínez Álvarez JR, Villarino Marín A, García Alcón R, Fernando Martín F. Aplicación online de cálculo de dietas personalizadas: El Alimentador [Internet]. Fundación Alimentación Saludable; 2019. Available from: www.alimentacionsaludable.es
34. WHO. Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series No. 854. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series No. 854. 2005.
35. Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2003 Mar [cited 2019 Jul 29];62(3):208–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12594104>
36. Veronese N, Stubbs B, Noale M, Solmi M, Luchini C, Maggi S. Adherence to the Mediterranean diet is associated with better quality of life: data from the Osteoarthritis Initiative. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2016 [cited 2019 Aug 5];104(5):1403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27680996>
37. Vieira SM, Pagovich OE, Krieger MA. Diet, microbiota and autoimmune diseases. *Lupus* [Internet]. 2014 May [cited 2016 Apr 16];23(6):518–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24763536>
38. Silverman GJ. The microbiome in SLE pathogenesis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2019.
39. López P, De Paz B, Rodríguez-Carrio J, Hevia A, Sánchez B, Margolles A, et al. Th17 responses and natural IgM antibodies are related to gut microbiota composition in systemic lupus erythematosus patients. *Sci Rep*. 2016;
40. Kim JW, Kwok SK, Choe JY, Park SH. Recent advances in our understanding of the link between the intestinal microbiota and systemic lupus erythematosus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019.
41. Trichopoulou A, Martínez-González MA, Tong TY, Forouhi NG, Khandelwal S, Prabhakaran D, et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med* [Internet]. 2014 Dec 24 [cited 2019 Jul 29];12(1):112. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25055810>
42. Bärebring L, Winkvist A, Gjerdtsson I, Lindqvist HM. Poor dietary quality is associated with increased inflammation in Swedish patients with rheumatoid arthritis. *Nutrients*. 2018;
43. Casas R, Sacanella E, Estruch R. The Immune Protective Effect of the Mediterranean Diet against Chronic Low-grade Inflammatory Diseases. *Endocr*

III. Publicaciones

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

- Metab Immune Disord Drug Targets [Internet]. 2016 [cited 2019 Jul 30];14(4):245. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25244229>
44. Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2005.
 45. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;
 46. Dyer J, Davison G, Marcora SM, Mauger AR. Effect of a Mediterranean type diet on inflammatory and cartilage degradation biomarkers in patients with osteoarthritis. *J Nutr Health Aging* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 29];21(5):562. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28448087>
 47. Patterson SL, Schmajuk G, Jafri K, Yazdany J, Katz P. Obesity is Independently Associated With Worse Patient-Reported Outcomes in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2019;71(1):126–33.
 48. Fragopoulou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Tampourlou M, Chrysohoou C, Nomikos T, et al. The association between adherence to the Mediterranean diet and adiponectin levels among healthy adults: the ATTICA study. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2010 Apr [cited 2019 Aug 6];21(4):285–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19369051>
 49. Lahoz C, Castillo E, Mostaza JM, de Dios O, Salinero-Fort MA, González-Alegre T, et al. Relationship of the adherence to a mediterranean diet and its main components with CRP levels in the Spanish population. *Nutrients*. 2018;
 50. Martínez-González MÁ, Sánchez-Villegas A. The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: Monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? *European Journal of Epidemiology*. 2004.
 51. Martínez-González MA, Alonso A, Fernández-Jarne E, De Irala J. What is protective in the Mediterranean diet? [1]. *Atherosclerosis*. 2003.

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

Table 1. Baseline and clinical characteristics of SLE patients according to scores of Med Diet adherence.

MedDiet Adherence	≤ 5	6-9	≥ 10	<i>p</i>
<i>n</i> (%)	16 (5.71)	121 (43.21)	143 (51.1)	
Females n (%)	16 (100)	11 (90.90)	127 (88.81)	0.343
Age (years)	38.63 ± 9.75	46.33 ± 13.47	28.29 ± 12.86	0.14
Anthropometric data and energy intake				
Weight (Kg)	71.72 ± 26.46	69.37 ± 14.65	68.01 ± 14.97	0.585
Height (m)	1.57 ± 0.06	1.61 ± 0.07	1.62 ± 0.08	0.043
BMI (kg/m ²)	31.45 ± 7.91	26.44 ± 4.78	25.90 ± 5.44	0.001
Fat mass percentage	38.54 ± 7.85	34.96 ± 8.15	32.84 ± 9.01	0.002
Total energy intake (kcal/day)	1921.43 ± 578.55	1848.45 ± 513.33	1704.96 ± 486.23	0.037
Cardiovascular risk factors				
Hypertension n (%)	5 (31.25)	37 (30.58)	44 (30.76)	0.998
Diabetes n (%)	1 (6.25)	5 (4.13)	4 (2.79)	0.707
Obesity n (%)	6 (37.5)	25 (20.66)	29 (20.27)	0.026
Dyslipidemia n (%)	7 (43.75)	42 (34.71)	51 (35.6)	0.788
TC (mg/dL)	183.33 ± 35.55	185.55 ± 41.24	183.41 ± 44.95	0.918
TC (high) n (%)	4 (25)	43 (36.13)	46 (32.17)	0.605
TG (mg/dL)	128.29 ± 49.80	108.80 ± 58.43	91.64 ± 43.90	0.003
TG (high) n (%)	6 (37.5)	15 (12.7)	10 (7)	0.001
HDL-C (mg/dL)	54.60 ± 17.70	56.54 ± 14.26	59.10 ± 17.07	0.314
HDL-C (low) n %	4 (25)	14 (11.7)	11 (7.74)	0.085
LDL-C (mg/dL)	103.44 ± 38.23	108.87 ± 33.56	107.59 ± 33.59	0.823
LDL-C (high) n (%)	9 (56.25)	68 (57.14)	79 (55.24)	0.954
SBP (mmHg)	115.40 ± 14.89	122.54 ± 18.13	118.74 ± 19.35	0.485
DBP (mmHg)	83.2 ± 11.63	81.54 ± 10.11	85.75 ± 22.25	0.471
ABI	0.98 ± 0.15	1.01 ± 0.13	1.01 ± 0.12	0.760
Clinical data				
SLE duration (years)	8.75 ± 7.09	9.62 ± 7.06	8.61 ± 6.17	0.352
Number of complications	3.5 ± 0.97	3.58 ± 1.39	3.20 ± 1.31	0.201
SLEDAI ^a score	5.25 ± 2.75	3.79 ± 2.87	1.44 ± 1.78	<0.001
SDI score	2.06 ± 2.14	1.31 ± 1.33	0.56 ± 0.78	<0.001
hsCRP (mg/dL)	3.95 ± 4.73	3.92 ± 6.29	2.38 ± 2.85	0.089
Hcy (μmol/L)	12.95 ± 4.31	13.81 ± 10.14	11.30 ± 4.02	0.021
Anti-dsDNA (IU/mL)	21.24 ± 27.55	21.92 ± 38.17	14.82 ± 36.44	0.628
Complement C3 level (mg/dL)	123.59 ± 36.94	107.55 ± 27.30	108.34 ± 27.61	0.248

III. Publicaciones

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

Complement C4 level (mg/dL)	23.43 ± 9.33	20.93 ± 13.90	24.27 ± 19.59	0.519
WBC count (x 1000/ μ L)	6010.43 ± 3162.83	5784.89 ± 2287.03	5623.30 ± 2070.90	0.841
Platelet count (x 1000/ μ L)	247062 ± 94095	232585 ± 76841	220955 ± 63854	0.431
ESR (mm/hour)	23.75 ± 19.57	20.05 ± 16.95	17.44 ± 13.30	0.325
Hb level (g/dl)	13.23 ± 1.28	13.27 ± 1.29	14.53 ± 9.31	0.344
Albumin (g/dl)	3.81 ± 0.36	4.03 ± 0.38	4.15 ± 0.37	0.042
Fibrinogen (mg/dl)	345.32 ± 66.64	348.59 ± 82.02	339.78 ± 85.56	0.916
SLE Clinical manifestations				
Nephritis (n%)	5 (31.25)	29 (25.66)	33 (23.91)	0.801
Serositis n (%)	2 (12.5)	9 (8)	21 (15.22)	0.212
Arthritis n (%)	7 (43.75)	66 (58.4)	76 (55.07)	0.526
Oral ulcers n (%)	8 (50)	63 (55.75)	67 (48.55)	0.520
Malar rash n (%)	10 (62.5)	64 (56.63)	71 (51.44)	0.567
Discoid rash n(%)	1 (6.25)	24 (21.23)	10 (7.24)	0.003
CNS n (%)	1 (6.25)	18 (15.93)	15 (10.9)	0.354
Thrombocytopenia n (%)	3 (18.75)	20 (17.7)	18 (13.04)	0.552
Lymphopenia n (%)	9 (56.25)	76 (67.25)	77 (55.8)	0.169
Hemolytic anemia n (%)	1 (6.25)	10 (8.85)	8 (5.79)	0.639
Medication used				
Antimalarial use n (%)	14 (87.5)	89 (74.16)	119 (84.04)	0.139
Immunosuppressor use n (%)	7 (43.75)	54 (45)	43 (30.06)	0.087
Corticoid use n (%)	10 (62.5)	51 (42.5)	49 (34.26)	0.017

Data are expressed as mean and range or frequency and percentage.

*One-way ANOVA tests (continuous variables) or chi squared tests (categorical variables).

^a SLEDAI, SDI, Antids-DNA, complement C3 and C4, hs-CRP, homocysteine and fibrinogen were adjusted by age, sex, medical treatment (immunosuppressor, corticoid and antimalarial use), smoking status and BMI.

BMI= body mass index; SLE= systemic lupus eritematosus; SLEDAI= systemic lupus erythematosus disease activity index; SDI = damage index for systemic lupus erythematosus; hsCRP= high-sensitivity C-reactive protein; Anti-dsDNA= Anti-double stranded DNA antibodies; Hcy= homocysteine; WBC= white blood cells ; ESR= erythrocyte sedimentation rate; Hb= hemoglobin; TC = total cholesterol; TG = triglycerides; HDL= high density lipoprotein; LDL= low density lipoprotein; SBP= Systolic blood pressure; DBP= diastolic blood pressure; ABI= ankle brachial index; CNS= central nervous system.

Data are expressed as mean and range or frequency and percentage.

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

Table 2. Analysis of the relationship between clinical disease variables and inflammatory markers with the Med Diet adherence scores

Clinical parameters	Mediterranean diet adherence (continuous)	
	β (95% CI)	<i>p</i> value
SLE duration (years)	-0.025 (-0.063. 0.014)	0.208
Number of complications	0.367 (-0.105. 0.840)	0.127
SLEDAI score	-0.380 (-0.464. -0.296)	<0.001
SDI score	-0.740 (-0.938. -0.542)	<0.001
hsCRP (mg/dL)	-0.055 (-0.108. -0.003)	0.039
Hcy (μmol/L)	-0.033 (-0.071. 0.006)	0.093
Anti-dsDNA (IU/mL)	-0.002 (-0.009. 0.005)	0.553
Complement C3 level (mg/dL)	-0.006 (-0.015. 0.004)	0.251
Complement C4 level (mg/dL)	0.011 (-0.004. 0.026)	0.139

SLE= systemic lupus eritematosus; SLEDAI= systemic lupus erythematosus disease activity index; SDI = damage index for systemic lupus erythematosus; hsCRP= high-sensitivity C-reactive protein; Anti-dsDNA= Anti-double stranded DNA antibodies; Hcy= homocysteine

Data were adjusted by age, sex, medical treatment (immunosuppressor. corticoid and antimalarial use), smoking status and body mass index (BMI).

III. Publicaciones

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

Table 3. Analysis of the association between adherence to the Med Diet and the risk of having active SLE (SLEDAI \geq 5) or damage presence.

	Mediterranean diet adherence			<i>p</i> value
	≤ 5 (ref)	6-9	≥ 10	
	OR (95% CI)			
Active SLE^a (unadjusted model)	1	0.37 (0.35 – 2.98)	0.06 (0.20 – 1.71)	<0.001
Adjusted OR^b	1	0.75 (0.22 – 2.55)	0.13 (0.04 - 0.50)	<0.001
Damage presence^c (unadjusted model)	1	0.11 (0.014 – 0.85)	0.05 (0.006 – 0.36)	<0.001
Adjusted OR^b	1	0.09 (0.01 - 0.87)	0.04 (0.005 – 0.352)	<0.001
hsCRP^d > 3	1	1.01 (0.35 – 2.98)	0.58 (0.20 – 1.71)	0.102
Adjusted OR^b	1	2.21 (0.55 – 8.86)	1.41 (0.35 – 5.75)	0.230

^a Active Systemic Lupus Erythematosus, defined by SLEDAI \geq 5. SLEDAI= systemic lupus erythematosus disease activity index

^b Adjusted OR by age, sex, smoking status and medical treatment (immunosuppressor, corticoid and antimalarial use) and body mass index (BMI).

^c Damage presence was defined by an SDI \geq 1. SDI = damage index for systemic lupus erythematosus.

^d hs-CRP = high sensitivity C- reactive protein.

Rheumatology (Oxford) 2020 Jun 28;keaa210. doi: 10.1093/rheumatology/keaa210.

Table 4. Fulfillment of the specific Mediterranean Diet items according to disease activity and damage accrual categories in systemic lupus erythematosus patients.

Mediterranean diet items	Active	Inactive	<i>p</i>	Damage	No	<i>p</i>
	Lupus (SLEDAI ≥ 5)	Lupus (SLEDAI ≤ 5)		presence (SDI ≥ 1)	damage (SDI = 0)	
Using olive oil as main culinary fat (%)	91.4	99.5	<0.001	96.6	99.2	0.135
≥4 spoons/day of olive oil/day (%)	94.8	98.6	0.081	96.6	99.2	0.306
≥2 servings/day of vegetables (%)	17.2	55.4	<0.001	34.9	61.8	<0.001
≥3 fruit units/day (%)	31	49.6	0.012	43.0	48.9	0.323
< 1 serving/day of red meat, hamburger or meat products (%)	72.4	92.3	<0.001	84.6	92.4	0.043
<1 serving/day of butter, margarine or cream (%)	82.8	90.1	0.118	85.9	91.6	0.135
<1 serving/day of sweetened or carbonated beverages (%)	72.4	72.8	0.476	70.5	85.5	0.004
Moderate wine consumption (%)	1.7	9	0.081	5.4	9.9	0.149
≥ 3 servings of legumes/week (%)	43.1	67.1	0.001	41.6	66.4	0.167
≥ 3 servings of fish/week (%)	25.9	42.8	0.019	36.2	42.7	0.266
<2 times/week of commercial sweets or pastries (%)	50	64.9	0.038	52.3	72.5	0.001
≥ 3 servings of nuts/week (%)	20.7	46.4	<0.001	35.6	47.3	0.046
Preferring white meat over red meat (%)	82.8	95	0.002	89.3	96.2	0.028
≥ 2 times/week seasoning dishes with <i>sofrito</i> (tomato, pepper and garlic-based sauce)	68.9	87.8	<0.001	77.2	91.6	0.001

SLEDAI= systemic lupus erythematosus disease activity index; SDI = damage index for systemic lupus erythematosus.

IV. RESUMEN DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV. Resumen de resultados y discusión

El trabajo de la presente Tesis doctoral se ha centrado en el análisis del patrón de alimentación, en especial de la Dieta Mediterránea, y su relación con diferentes aspectos clínicos del LES (pronóstico, progresión o riesgos asociados). A pesar de que, en los últimos años se ha venido estudiando con mayor profundidad el impacto de la dieta en el desarrollo y progresión de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, sobre todo en entidades como la artritis reumatoide, es cierto que la evidencia científica sigue siendo escasa y controvertida en relación al LES. En concreto, con respecto a la dieta mediterránea, no existe ningún estudio que a la fecha haya investigado este patrón de alimentación tradicional, tan presente en la población española, con la progresión y daño en el LES.

El avance en el conocimiento de nuevas estrategias terapéuticas más allá de la farmacoterapia que ayuden a disminuir el deterioro y la progresión del LES y de otras enfermedades autoinmunes es de gran relevancia. Actualmente, el manejo de los pacientes se centra en el control de los síntomas, a través del uso de agentes inmunosupresores y corticoides que traen consigo también, un gran número de efectos secundarios. La educación nutricional y el apoyo del paciente mediante modificaciones en el estilo de vida, entre ellos, el tipo de dieta podría contribuir positivamente en el curso de esta enfermedad y otras patologías autoinmunes. A continuación, se resumen y discuten los resultados más relevantes obtenidos de los siete trabajos que conforman la presente Tesis Doctoral.

1. Evaluación de los hábitos alimentarios y el estado nutricional de los pacientes con LES (publicación 1)

En el LES, la evidencia de estudios de pacientes y modelos animales sugiere que una dieta equilibrada alta en fitonutrientes y ácidos grasos mono / poliinsaturados, puede proteger contra el daño tisular y suprimir la actividad inflamatoria, además de prevenir el sobrepeso y el riesgo cardiovascular, complicación más común (Elkan et al., 2012; Klack et al., 2012).

Sin embargo, en la mayoría de los países hay un conocimiento muy limitado sobre los patrones y la adecuación nutricional de la dieta de los pacientes con LES y a la fecha ninguno de ellos ha sido realizado en población española. Por ello, se planteó evaluar por primera vez en una población de LES española el estado nutricional y los hábitos alimentarios en comparación con la población española sana.

Nuestros resultados evidenciaron que, el patrón dietético en pacientes con LES se caracteriza por una baja ingesta de carbohidratos / fibra y una alta ingesta de proteínas / grasas. Este patrón es similar a la población sana de referencia. Además, la mayoría de los pacientes no alcanzaron las recomendaciones de ingesta de micronutrientes con papel regulador a nivel inmunológico como hierro (88%), calcio (65,2%), yodo (92,4%), potasio (73,9%), magnesio (65%), folato (72,8%), vitamina E (87%) y D (82,6%) mientras que excedieron las de sodio y fósforo.

Estos resultados coinciden con los previamente reportados en una

población sueca en la que se encontró que los pacientes con LES llevaban un patrón de alimentación occidental, con alta ingesta de hidratos de carbono, pero baja en grasas poliinsaturadas omega 3 y omega 6 y fibra dietética (dos Santos, Borges, Correia, Telles, & Lanna, 2010; Elkan et al., 2012). En población brasileña, se observó también que los pacientes con LES mantenían una ingesta elevada de grasas saturadas y refinadas (Borges et al., 2012).

Con respecto al estado nutricional, se encontró una muy baja prevalencia de desnutrición, pero una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad. El IMC fue normal en un 53,26 % de los pacientes mientras que el 43,48% se ubicó en categorías de sobrepeso/obesidad, similar a estudios previos (Borges et al., 2012; dos Santos et al., 2010) en los que el porcentaje de pacientes con sobrepeso se estima entre el 35,3% y 35,9% y obesidad de 27,7% a 28,3%.

Dos estudios más recientes posteriores a la publicación de estos hallazgos, aportan también información relevante (Meza-Meza et al., 2019; Petrić et al., 2020), El primero, en población mexicana, de forma similar a nuestros resultados revela que los pacientes con LES tienen un consumo deficiente de grasas esenciales omega 3 y omega 6 así como de vitaminas, A, D, K y vitamina E acompañado de un consumo elevado de grasas saturadas, minerales como sodio, fósforo y otros como magnesio y selenio. Este mismo estudio encontró un 38,46% y 31,54% de casos de sobrepeso y obesidad respectivamente dentro de la población con LES estudiada (Meza-Meza et al., 2019).

Otro estudio, publicado este mismo año 2020 en pacientes croatas, reveló que la mayoría tenía un índice de masa corporal normal

IV. Resumen de resultados y discusión

de 18,5–25 kg/m², siendo los alimentos consumidos con más frecuencia frutas, leche, verduras, carne, pasta, arroz y pan (Petrić et al., 2020). Se observó también que los hábitos alimenticios pueden influir en el curso de la enfermedad, de hecho, tanto el complemento C₃ y C₄, predictores de la actividad de la enfermedad se vieron disminuidos en pacientes que llevaban una dieta alta en carne y comida rápida (Petrić et al., 2020).

Por lo tanto, nuestros resultados, unidos a los observados en diversos estudios independientes respaldan el hecho de que el patrón de dieta en pacientes con LES se caracteriza por ser de tipo occidental, con baja ingesta de fibra dietética, grasas antiinflamatorias y micronutrientes esenciales, así como alta ingesta de carnes y grasas refinadas. Teniendo en cuenta el alto riesgo de malnutrición, infecciones, osteoporosis y enfermedades cardiovasculares en el LES, es necesario considerar el asesoramiento dietético para ayudar a mejorar los hábitos nutricionales en estos pacientes como una estrategia importante en el tratamiento de la enfermedad.

2. Relación entre la calidad de la dieta, riesgo cardiovascular y marcadores de inflamación en pacientes con LES (publicaciones 2 y 3)

Los pacientes con LES tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) que el esperado para la población general y de hecho diversos estudios han encontrado que las ECV son actualmente la principal causa de muerte en pacientes con LES (Abu-Shakra & Novack, 2012; McMahon et al., 2011; Ocampo-Piraquive et al., 2018). La aterosclerosis precoz o subclínica presente en el LES unida a los factores tradicionales de riesgo cardiovascular (dislipidemia,

tabaquismo, hipertensión, obesidad, glucemia), junto con la actividad de la enfermedad, factores inmunológicos y los múltiples tratamientos farmacológicos constituirían la fisiopatogenia del mayor riesgo cardiovascular presente en estos pacientes (Bugala et al., 2018).

Se sabe que la alimentación está estrechamente ligada al control de la inflamación crónica y de bajo grado, y que, por tanto, podría tener que ver con un mayor riesgo cardiovascular. Esta inflamación crónica está asociada a patrones de alimentación occidentales “Western-like” (Minihane et al., 2015) caracterizados por ser ricos en almidones o harinas refinadas, azúcar, sal y ácidos grasos saturados/trans y con poca participación de alimentos de alta densidad nutricional como frutas, verduras y granos enteros que aportan fibra dietética, fitonutrientes además de pescados y grasas de calidad. Este tipo de alimentación que coincide con la presencia de alimentos procesados, aumentaría el estado de inflamación del organismo (Casas et al., 2016).

Por ello, en el marco de esta tesis doctoral se investigó el papel de la dieta y de ciertos factores nutricionales sobre el estado inflamatorio en pacientes con LES. La inflamación y el riesgo cardiovascular se pueden medir mediante diversas herramientas y marcadores, como los niveles en sangre de lípidos, glucosa, proteína C reactiva (PCR), la homocisteína o el fibrinógeno. Por otra parte, se han desarrollado diferentes instrumentos con el objeto de determinar la calidad de la dieta y su capacidad antiinflamatoria.

El Índice Inflamatorio de la Dieta, (*Dietary Inflammatory Index*, por sus siglas en inglés, IID®), es una herramienta desarrollada y validada para evaluar el potencial inflamatorio de la dieta general de un individuo

IV. Resumen de resultados y discusión

(Shivappa, Steck, Hurley, Hussey, & Hébert, 2014) basado en la puntuación individual de alimentos altos en antioxidantes y con propiedades antiinflamatorias (principalmente frutas, verduras, hierbas) y teniendo en cuenta también aquellos que podrían influir negativamente como el alcohol. Un IID® elevado correspondería a una dieta proinflamatoria, y estaría relacionada con un aumento de los factores de riesgo cardiovascular y aumento de marcadores proinflamatorios (Ruiz-Canela et al., 2015; Shivappa et al., 2015). En base a esta herramienta se planteó investigar este índice en pacientes con LES. Los resultados obtenidos revelaron que, un IID® elevado (dieta proinflamatoria) se asocia con un perfil lipídico menos favorable en pacientes con LES con aumento de los niveles de colesterol total. Hasta donde conocemos, por el momento no se ha publicado ningún estudio que hayan analizado el IID® en otras enfermedades autoinmunes ni en otra cohorte de pacientes con LES. Sin embargo, en otras condiciones como la obesidad, un IID® más alto se asocia con perfiles de lípidos alterados tal y como hemos observado en los pacientes con LES (Camargo-Ramos, Correa-Bautista, Correa-Rodríguez, & Ramírez-Vélez, 2017; Neufcourt et al., 2015; Sokol et al., 2016). En nuestro estudio, no se encontraron asociaciones significativas entre el IID y marcadores de inflamación como la PCR o los valores de homocisteína, sin embargo, de acuerdo a publicaciones previas, es posible que la complejidad del medio inflamatorio característico del LES pueda ejercer una gran influencia sobre los biomarcadores de inflamación los cuales no serían modificables por la dieta tan fácilmente (Pohl & Benseler, 2013; Rezaieyazdi et al., 2011).

Teniendo en cuenta que estudios previos habían establecido una importante relación entre la dieta y los niveles de PCR en individuos sanos (Neale, Batterham, & Tapsell, 2016; Smidowicz & Regula, 2015),

se planteó la hipótesis de que una dieta de alta calidad (rica en fibra y grasas buenas, vitaminas, minerales y fitoquímicos antioxidantes) podría atenuar el proceso inflamatorio subyacente al LES, disminuyendo los niveles séricos de PCR, como marcador de inflamación.

Para ello, además de la ingesta de macro y micronutrientes se estimó también el Índice antioxidante de la dieta (Dietary Antioxidant Quality Score, DAQs, por sus siglas en inglés) para medir la capacidad antioxidante de la dieta y su relación con los valores séricos de PCR en pacientes con LES. Los resultados revelaron que no existía asociación significativa entre éstos y los niveles de PCR. Cabe destacar que estudios previos han relacionado de forma importante la ingesta de fibra dietética y otros minerales como el magnesio con los niveles de PCR, tanto en sujetos sanos (Dibaba, Xun, & He, 2014), como en pacientes con condiciones inflamatorias como el síndrome metabólico y la diabetes mellitus 2 (S. Bo et al., 2006). Sin embargo, los pacientes con LES incluidos tenían una alimentación muy baja en fibra y micronutrientes antioxidantes, lo cual también podría explicar la falta de una correlación significativa entre los índices evaluados, factores dietéticos y los niveles séricos de PCR en el LES.

Es de destacar, que a la fecha no existen estudios previos que correlacionen los niveles de PCR con la ingesta dietética o factores dietéticos en el LES. En otras enfermedades autoinmunes como la AR, los resultados no son claros. Coincidiendo con nuestros resultados, Hejazi y colaboradores no encontraron una asociación significativa entre la ingesta de nutrientes y la actividad de la enfermedad y marcadores inflamatorios como la PCR (Hejazi, Mohtadinia, Kolahi, Bakhtiyari, & Delpisheh, 2011). Un importante metaanálisis revela que a pesar de que

existen evidencias sobre la relación entre algunos elementos de la dieta y su efecto antiinflamatorio, se necesitarían más estudios para confirmar los resultados en la AR (González Cernadas, Rodríguez-Romero, & Carballo-Costa, 2014).

Sin embargo, tal y como se comenta en líneas anteriores resulta curioso como los resultados evidencian que, en población sana, la dieta puede tener un importante impacto en la inflamación y en concreto en los niveles de PCR. No obstante, teniendo en cuenta que en el LES así como en otras entidades autoinmunes sistémicas existe una importante inflamación de base, es posible que la influencia de la dieta sobre los niveles de PCR pueda no ser tan relevante en este tipo de pacientes. Esta posibilidad también explicaría la falta de asociación entre la ingesta de nutrientes y antioxidantes y el potencial inflamatorio de la dieta (IID®) y los niveles de PCR en pacientes con LES.

3. Influencia del estado nutricional de los pacientes con LES sobre los marcadores de inflamación, índices de actividad (SLEDAI) y daño (SDI) (publicaciones 4, 5 y 6)

Junto con el proceso de autoinmunidad característico del LES, se sabe que la inflamación crónica de bajo grado es uno de los factores que más podría impactar en el desarrollo de aterosclerosis temprana, el principal mecanismo responsable del mayor riesgo cardiovascular en los pacientes con LES (Bugala et al., 2018).

Existen varios indicadores, que además de permitir dilucidar la

presencia de inflamación también podrían estar relacionados con la actividad de la enfermedad y el riesgo cardiovascular en pacientes con LES. Los niveles de PCR participarían activamente en la respuesta sistémica a la inflamación, y suelen estar elevados en condiciones inflamatorias crónicas, incluyendo procesos de autoinmunidad, reumatismo y ECV [240], en los que además estos podrían representar un indicador de los brotes y de la actividad de la enfermedad [35]. Por otro lado, los niveles altos de homocisteína (Hcy), parecen asociarse con disfunción endotelial y un mayor riesgo cardiovascular (Schaffer et al., 2014; Wierzbicki, 2007). Tanto los niveles de PCR como los de Hcy suelen estar elevados en los pacientes con LES sin embargo su correlación con la actividad de la enfermedad, el riesgo cardiovascular o el estado nutricional en estos pacientes aún es inconclusa (Barnes et al., 2005; Diletta Bonciani et al., n.d.).

Nuestros resultados muestran que los niveles de PCR, pero no de Hcy, se correlacionaron significativamente con la actividad de LES medida a través de los títulos SLEDAI y anti-dsDNA y con la puntuación de daño, que se estimó por SDI. Sin embargo, tanto los niveles de PCR como de Hcy se correlacionaron significativamente con un mayor riesgo cardiovascular en los pacientes con LES.

En cuanto al estado nutricional, en nuestro estudio, los niveles de PCR se relacionaron positivamente con alteraciones en el perfil de lípidos, diabetes, obesidad y el IMC. Además, valores de PCR > 3.0 mg/L se correlacionaron con alteraciones en el perfil de lípidos (niveles mayores de TG, HDL-C bajo, y ratios TC/HDL-C, TG/HDL-C e índice aterogénico (AIP) no favorables). Estos hallazgos coinciden con los previamente reportados por Mok y colaboradores quienes observaron una relación de

IV. Resumen de resultados y discusión

los valores de PCR con un perfil de lípidos más aterogénico y la presencia de diabetes (C. C. Mok, Birmingham, Ho, Hebert, & Rovin, 2013). En concordancia con nuestros resultados, la obesidad y el peso corporal también se han asociado previamente con marcadores de inflamación como la PCR en pacientes con LES (Barnes et al., 2005; Oeser, Chung, Asanuma, Avalos, & Stein, 2005). Por lo tanto, un cambio de hábitos de vida que permitan el mantenimiento de un peso saludable y niveles óptimos de lípidos debería ser una estrategia a considerar como una medida adicional encaminada a reducir los niveles de inflamación y el riesgo cardiovascular entre los pacientes con LES.

En cuanto a la homocisteína es muy interesante destacar que la media de los niveles en nuestro estudio ($14.1 \mu\text{mol} / \text{L}$) se encontraba cerca del límite superior del rango de normalidad, coincidiendo con trabajos previos en los que se ha descrito ampliamente este hallazgo en pacientes con LES (Martínez-Berriotxo, Ruiz-Irastorza, Egurbide Arberas, Rueda Gutiérrez, & Aguirre Errasti, 2003; McMahon et al., 2014; Sabio et al., 2014). Los niveles de Hcy también se correlacionaron significativamente con los niveles séricos totales de TG, las relaciones TC / HDL-C y TG / HDL-C y el índice AIP, coincidiendo con la evidencia previa (Martínez-Berriotxo et al., 2003; McMahon et al., 2014; Sabio et al., 2014). La relación entre la homocisteína y el perfil de lípidos podría deberse a su acción sobre la actividad del hígado, lo cual podría influir en la producción de lipoproteínas (Jakubowski & Głowacki, 2011). En nuestro estudio, no se observó relación entre los niveles de homocisteína y la actividad de la enfermedad, en contraposición a estudios previos (D. Bonciani et al., 2016; Xiao-Jie Ding, Yan Chen, Xi Duan, Li Wang, 2019) que han reportado una posible asociación entre ambos, otorgando también a los valores de Hcy un posible papel predictor de la actividad

de la enfermedad. No obstante, un metaanálisis muy reciente en el que se estudió a profundidad el papel de la Hcy en el LES postula que los niveles de Hcy podrían ejercer un importante impacto en la patogenia de la enfermedad y que incluso podrían ser un factor desencadenante de la misma en individuos genéticamente susceptibles que presentan valores significativamente más altos en sangre, sin embargo se requieren más estudios para dilucidar su papel como indicador de la actividad de la enfermedad (Sam et al., 2020).

Es de destacar que la dieta y sobre todo la ingesta proteica parecen tener un importante impacto en los niveles homocisteína en sangre. En este sentido, se ha observado que, en sujetos con alto riesgo cardiovascular, una dieta alta en proteínas animales se asocia positivamente con altas concentraciones de Hcy (Xiao et al., 2013). Las dietas ricas en carnes, son ricas en metionina, el principal precursor de la homocisteína (Tucker, Selhub, Wilson, & Rosenberg, 1996). Adicionalmente se ha demostrado que una mayor ingesta de grasas saturadas, presentes también en las proteínas de origen animal está relacionada con mayores concentraciones plasmáticas de Hcy (Berstad et al., 2007) but the epidemiologic data are sparse. Objective: We examined the association between dietary fat and tHcy in a Norwegian population. Design: A cross-sectional, population-based study of 5917 subjects in 2 age groups (47-49 and 71-74 y old. Es muy interesante destacar además que los resultados de grandes estudios como el *Framingham Heart Study* y del *Health Professionals Follow-up Study* mostraron que el consumo frecuente de frutas y verduras se encuentra asociado con bajas concentraciones de Hcy (Fung et al., 2001; Tucker et al., 1996). En cuanto a la relación encontrada entre los niveles de PCR y los indicadores de actividad de la enfermedad (puntuación SLEDAI-2K y niveles de anti-dsDNA) y al índice de daño acumulado (SDI), cabe destacar

IV. Resumen de resultados y discusión

que dicho hallazgo coincide ampliamente con diversos estudios previos hechos en población asiática (C. C. Mok et al., 2013) y adicionalmente con la reportada por Lee y colaboradores en población norteamericana (Lee, Singh, Link, & Petri, 2008) en la cual la asociación entre los niveles de PCR, la actividad de la enfermedad y el daño acumulado se mantuvo independientemente de factores demográficos y el tratamiento médico. Por último, un estudio prospectivo que investiga el LES en una cohorte multiétnica de Estados Unidos evidenció que la PCR se correlaciona también con la actividad del lupus y varios dominios del índice de daño (Bertoli, Vilá, Reveille, Alarcón, & LUMINA Study Group, 2008). Un dato muy interesante es el reportado por un estudio longitudinal realizado durante 5 años en el que se observó el importante impacto de la actividad de la enfermedad en el nivel de acumulación de daños en el LES durante este tiempo (Stoll, Sutcliffe, Mach, Klaghofer, & Isenberg, 2004). Por lo tanto, los resultados obtenidos en nuestro estudio en conjunto con la evidencia previa indicarían que, en el LES, el daño acumulado parece estar altamente influenciado por la propia actividad de la enfermedad (Lee et al., 2008; Stoll et al., 2004). Teniendo en cuenta que los niveles de PCR estarían altamente relacionados con la actividad de la enfermedad, podríamos considerar ambos factores como posibles predictores del daño en el LES, sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar esta relación.

Es importante considerar también que el estado nutricional se ha relacionado ampliamente con la inmunidad del individuo. La desnutrición o el déficit nutricional, por ejemplo, se correlacionan con inmunosupresión y un mayor riesgo de infecciones, mientras que la ingesta excesiva de alimentos o la obesidad se asocian con inflamación crónica de bajo grado, aumentando el riesgo de enfermedades

metabólicas, cardiovasculares y autoinmunes (Alwarawrah, Kiernan, & MacIver, 2018).

En general, los pacientes con LES pueden atravesar fatiga crónica, alteraciones del estado de ánimo y la presencia de comorbilidades que pueden conducir a cambios en el apetito y un mayor riesgo de desnutrición (Everett et al., 2015). Por otra parte, se sabe que también los tratamientos crónicos con corticoides y la inflamación presente en el LES podrían conducir a alteraciones endocrinas trayendo un consigo un mayor riesgo de hiperglicemia y adiposidad (D. Liu et al., 2013).

La obesidad, particularmente a expensas de grasa abdominal o visceral da como resultado un aumento de la resistencia a la insulina, lo cual aumentaría los niveles de inflamación, el riesgo de ECV y otras complicaciones (Babio et al., 2009). En el LES la obesidad se ha relacionado con un mayor riesgo de complicaciones clínicas y un mayor riesgo cardiovascular por la aterosclerosis acelerada característica de estos pacientes (Rizk, Gheita, Nassef, & Abdallah, 2012).

En nuestro estudio, encontramos que los pacientes con LES que son obesos tienen una mayor actividad de la enfermedad y acumulación de daños, medidas a través de los índices SLEDAI y SDI respectivamente (publicación 6). Además, los pacientes con obesidad presentaron niveles más elevados de marcadores de inflamación como la PCR de alta sensibilidad y niveles séricos de triglicéridos y de presión arterial aumentados en comparación con pacientes con LES con sobrepeso o normopeso.

IV. Resumen de resultados y discusión

Estos datos coinciden con un estudio previo de grandes cohortes en el cual se observa una asociación independiente entre la obesidad y peores puntuaciones de actividad del LES (Patterson, Schmajuk, Jafri, Yazdany, & Katz, 2019; Teh, Zakhary, & Sandhu, 2019). Además, un estudio realizado en mujeres premenopáusicas brasileñas con LES, encontró que estas presentaban una tendencia al aumento importante de la adiposidad visceral y que la misma se relacionaba con factores de riesgo tradicional para ECV como los niveles de colesterol y PCR (Seguro, Paupitz, Caparbo, Bonfa, & Pereira, 2018). Así mismo un estudio publicado recientemente en población mexicana reportó que un IMC > 25 kg/m² se relaciona con una puntuación más alta de actividad clínica y una mayor prevalencia de actividad clínica en comparación con pacientes con normopeso (IMC 18,5-24,9) (Meza-Meza et al., 2019). Este mismo estudio encontró un 38,46% y 31,54% de casos de sobrepeso y obesidad respectivamente dentro de la población con LES estudiada (Meza-Meza et al., 2019).

La presencia de obesidad ha sido asociada con una mayor actividad de la enfermedad (SLEDAI) (P., B., & A., 2018) y una mayor necesidad de uso de esteroides (Teh et al., 2019). Adicionalmente, se ha visto que existe una asociación entre la obesidad y la presencia de daños acumulados en el LES (SDI), especialmente la nefritis lúpica y un mayor riesgo de dislipidemia y disminución de la calidad de vida (Rizk, Gheita, Nassef, & Abdallah, 2012). Además, en este mismo estudio se observó que un aumento de la circunferencia de la cintura aumenta el riesgo de aterosclerosis en pacientes con LES (Rizk et al., 2012).

Sin embargo, se han publicado dos estudios en los que no se ha encontrado asociación entre los niveles de IMC y la actividad de la enfermedad (Chaiamnuay et al., 2007; Zhu, Zhang, Pan, Li, & Ye, 2010). Se

trata de estudios hechos en poblaciones no caucásicas y en los que se han empleado otros instrumentos para medir la actividad de la enfermedad (SLAM-R en lugar del índice SLEDAI). Estos dos factores podrían estar tras los resultados discrepantes con el resto de estudios publicados.

Así, nuestros resultados en conjunto con la mayoría de evidencia obtenida hasta el momento, sugiere que el estado antropométrico y los niveles de inflamación parecen influir negativamente sobre los indicadores clínicos de actividad (SLEDAI), de daño acumulado (SDI) y factores de riesgo cardiovascular en el LES. Por lo tanto, sería de gran relevancia incluir la medición de indicadores como el porcentaje de grasa y adiposidad visceral o el IMC en pacientes con lupus como herramientas e indicadores adicionales en el manejo y monitorización de dichos pacientes. Al mismo tiempo, podría ser de gran utilidad educar a los pacientes con lupus en la importancia de mantener un peso saludable para una buena evolución de su enfermedad y una mejor resolución de la inflamación. La inclusión de estos pacientes en programas de educación para la salud encaminados a la consecución de un peso saludable podría ser una medida de bajo costo que junto con los tratamientos farmacológicos habituales contribuiría a mejorar la evolución de la enfermedad.

Existen otros indicadores utilizados para evaluar el estado inmunonutricional de los pacientes como el índice de pronóstico nutricional (PNI) (Buzby, Mullen, Matthews, Hobbs, & Rosato, 1980), el índice de puntuación nutricional (CONUT) (Ignacio de Ulíbarri et al., 2005) y el índice de riesgo nutricional (NRI) (Y. Bo et al., 2016). Estos índices se calculan a partir del nivel de albúmina sérica y el recuento de linfocitos y representan herramientas de detección útiles para el pronóstico del paciente en diversas patologías inflamatorias. Mientras más elevado

IV. Resumen de resultados y discusión

sea el valor del PNI de un paciente, mayor el riesgo de malnutrición (Onodera, Goseki, & Kosaki, 1984), mientras que para el NRI, una baja puntuación aumenta el riesgo (The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group, 1991). La puntuación CONUT se basa en un cálculo que utiliza el nivel de albúmina sérica, el recuento total de linfocitos y el nivel de colesterol total (rango 0-12, más alto = peor) (Ignacio de Ulíbarri et al., 2005).

En esta línea, y teniendo en cuenta que la evidencia previa sugiere que los marcadores del nivel de albúmina sérica y el recuento de linfocitos podrían predecir el LES activo y el pronóstico de la enfermedad (Vilá et al., 2006; YIP et al., 2010), se planteó evaluar el estado nutricional y el riesgo a través de estos indicadores (PNI, CONUT y NRI) según la actividad y la acumulación de daño del LES.

Los resultados obtenidos revelan que, los pacientes con LES activo tenían valores más bajos de PNI y NRI que aquellos con LES activo. Aún más relevante fue la identificación de una importante relación entre el NRI y el daño acumulado de la enfermedad medido por el índice SDI. Tanto el PNI como el NRI se correlacionaron con la actividad de la enfermedad medida por SLEDAI en pacientes con LES. Además, encontramos que PNI y NRI eran predictores independientes del LES activo.

Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, por el momento sólo un estudio ha investigado la asociación entre el PNI con la actividad de la enfermedad en el LES (S. S. Ahn, Jung, Song, Park, & Lee, 2018). Al igual que los hallazgos encontrados en nuestra población, Ahn et al. Reportan que el PNI es un predictor independiente de LES activo (S. S. Ahn et al., 2018). Por lo tanto, en conjunto base a la evidencia existente hasta el

momento sugiere que el PNI podría ser un índice útil para la evaluación de la actividad de la enfermedad en pacientes con lupus.

En cuanto a los resultados obtenidos para el resto de índices inmuno-nutricionales analizados (CONUT y NRI) y su relación el pronóstico de la enfermedad, cabe destacar que en el momento en que fue desarrollado nuestro estudio los mismos no habían sido estudiados previamente en el LES. Sin embargo, más recientemente un estudio realizado en pacientes con nefritis lúpica en el contexto del LES en donde se evaluaron 5 índices nutricionales incluyendo el CONUT, PNI y NRI reportó que tanto el CONUT como el PNI se correlacionan con la actividad de la enfermedad del LES (SLEDAI-2K) (Sung Soo Ahn et al., 2019). Curiosamente, este mismo estudio revela, que el PNI es un predictor independiente de enfermedad renal avanzada al igual que de los niveles de creatinina y el índice de cronicidad (SDI) (Sung Soo Ahn et al., 2019). Por lo que, en resumen, de acuerdo con nuestros resultados y a lo reportado por otros estudios, el PNI además de ser un importante predictor de la actividad del LES, podría también tener implicaciones pronósticas en la identificación de pacientes con complicaciones como la nefritis lúpica. En cuanto al CONUT y el NRI, los resultados no son claros, por lo que sería interesante seguir profundizando en esta línea de investigación con futuros estudios para establecer si estos indicadores son fiables en el pronóstico de la enfermedad, o bien para identificar nuevos marcadores fiables y de fácil determinación para poder determinar la presencia de LES activo y de esta forma poder implementar estrategias preventivas útiles en la práctica clínica.

4. Papel de la Dieta Mediterránea en los pacientes con LES: relación con los índices de actividad (SLEDAI), daño (SDI) y riesgo cardiovascular (publicación 7)

Son numerosos los estudios que han establecido que una dieta tradicional y de alta densidad nutricional como la Dieta Mediterránea (DM) está ligada a una menor incidencia de enfermedades crónicas e inflamatorias incluyendo la enfermedad cardiovascular (Ramon Estruch, 2010) (Rosato et al., 2019). Adicionalmente, algunos estudios hechos en enfermedades autoinmunes sistémicas como la AR y la MS revelan también resultados prometedores en este sentido (Forsyth et al., 2018; Sedaghat et al., 2016).

Teniendo en cuenta que, en el LES, son escasos los estudios que evalúan la relación entre la dieta y la enfermedad, y que ningún trabajo previo se había enfocado en estudiar concretamente la DM en esta patología, se planteó de forma pionera evaluar, por primera vez, la influencia de este patrón dietético saludable en el LES.

Se diseñó una estrategia para investigar la relación entre la adherencia a la DM y la actividad del LES, el daño acumulado por la enfermedad y los marcadores de riesgo de ECV en pacientes con LES. Nuestros resultados revelaron que los pacientes con una mayor adherencia a la DM tenían mejores perfiles antropométricos, menor riesgo cardiovascular y un mejor perfil de marcadores inflamatorios y de inmunidad, incluyendo niveles de PCR, Hcy, TG y albúmina sérica.

Además, se evidenció una importante relación entre la adherencia a la DM y la actividad de la enfermedad (medida a través del SLEDAI-2K) y el daño acumulado (medido a través del SDI). Los pacientes con mejores niveles de adherencia a la DM presentaron menores puntuaciones de SLEDAI y SDI y adicionalmente se demostró una asociación inversa entre la adherencia a la Dieta Med y el riesgo de tener LES activo (SLEDAI \geq 5) o la presencia de daño (SDI \geq 1). Todas estas asociaciones persistieron después de ajustar por factores de confusión (edad, sexo, tabaquismo, tratamiento médico e IMC).

Estos resultados coinciden con los hallazgos de estudios realizados en otras enfermedades autoinmunes, como por ejemplo la AR, en la que, la DM se asocia con una disminución de la actividad de la enfermedad y un aumento de la función física y vitalidad en estos pacientes (Sköldstam, Hagfors, & Johansson, 2003b). De igual forma, en pacientes con osteoartritis, una mayor adherencia a la DM se asoció con una disminución del dolor y la discapacidad, y una mejora en la salud mental y calidad de vida (Veronese et al., 2016). La DM ha sido también postulada como un factor protector y preventivo en enfermedades autoinmunes como la AR y la EM (Forsyth et al., 2018; Sedaghat et al., 2016).

A pesar de que la evidencia sobre el tema no es del todo clara, son diversos los mecanismos que explicarían el por qué la DM podría tener efectos beneficiosos sobre las enfermedades autoinmune en general y sobre el LES en particular. La reducción de la actividad de la enfermedad y la acumulación de daños observada en aquellos pacientes con mayor adherencia a la DM podría explicarse por una disminución de la inflamación y de la activación de las vías de autoinmunidad en el LES mediante diversos mecanismos [3, 46].

IV. Resumen de resultados y discusión

En primer lugar, considerando que el tipo de dieta influye tanto la composición como la funcionalidad de la microbiota intestinal, que a su vez juega un papel crucial en el control de la respuesta inmunitaria y adaptativa y podría desempeñar un papel en la patogenia del LES (Vieira et al., 2014).

Se sabe que una dieta de tipo occidental está asociado a cambios en la microbiota capaz de modular la respuesta inmunitaria a través de un cambio fenotípico en la producción de los linfocitos, induciendo la producción de linfocitos T helper 17, relacionados con respuestas inflamatorias y autoinmunes (García-Mantrana et al., 2018; Thorburn et al., 2014).

La DM al ser rica en fibra, polifenoles y ácidos grasos de tipo omega podría ejercer efectos positivos sobre la microbiota intestinal que se traducirían en un mejor control de la inflamación y una respuesta inmunológica más tolerogénica (García-Mantrana et al., 2018). Esto se debe en parte a la producción de ácidos grasos de cadena corta generados por la fermentación de fibra dietética. Los ácidos grasos de cadena corta son productos bacterianos derivados de la dieta que pueden afectar la función inmune porque son necesarios para la resolución fisiológica de la inflamación (Vieira et al., 2014). Su deficiencia se ha relacionado con la inflamación no resuelta en modelos de colitis, artritis y asma (Vieira et al., 2014). Por lo que, con todo esto, es evidente que el efecto de la DM sobre la microbiota intestinal podría ser una de las vías involucradas en modular las respuestas inmunes pro y antiinflamatorias en el LES.

Por otro lado, la modulación del proceso inflamatorio podría ser también un importante factor que explicaría los beneficios de la DM

en la autoinmunidad (Bärebring et al., 2018; Antonia Trichopoulou et al., 2014). En nuestro estudio encontramos que los pacientes con una mayor adherencia a la DM presentaban niveles más bajos de marcadores inflamatorios como la PCR y la Hcy, los que además aumentarían el riesgo cardiovascular en estos pacientes (Kullo & Ballantyne, 2005). Este mismo hallazgo coincide con estudios previos donde patrones de alimentación saludables se asociaron con menores niveles de estos marcadores de inflamación tanto en población sana como en condiciones inflamatorias como la artritis (Bärebring et al., 2018; Chrysohoou, Panagiotakos, Pitsavos, Das, & Stefanadis, 2004; Dyer et al., 2017). Además, encontramos que una mayor adherencia a la DM se asociaba a una reducción en la prevalencia de obesidad y favorecía un perfil lipídico, porcentaje de grasa e IMC óptimo en los pacientes con LES. Estos factores metabólicos contribuirían también a una reducción del riesgo cardiovascular en estos pacientes. Coincidiendo con nuestros resultados, se sabe que existe una asociación importante entre la DM y el riesgo de presentar sobrepeso/obesidad y grasa visceral (Agnoli et al., 2018). Estos datos serían de vital importancia ya que la obesidad y el exceso de grasa visceral han sido establecidos factores de riesgo independientes para un empeoramiento del pronóstico del LES [52, 53] lo cual podría deberse a su efecto directo en los niveles de inflamación, en un incremento del riesgo cardiovascular y del número de complicaciones en las enfermedades autoinmunes (Carbone et al., 2016; Sleiman, Al-Badri, & Azar, 2015).

Al analizar los diferentes componentes que constituyen la DM y su relación con los beneficios observados en la puntuación SLEDAI y SDI se obtuvieron datos muy interesantes. Específicamente, de todos los componentes que permiten evaluar la adherencia a la DM se observó que el consumo de aceite de oliva, frutas y verduras, sofritos, legumbres,

IV. Resumen de resultados y discusión

pescados y nueces se asocia con menores puntuaciones del SLEDAI (actividad de la enfermedad) y algunos de ellos a menores puntuaciones del SDI (daños acumulados). De igual forma se comprobó que aquellos pacientes que tenían un bajo consumo de carnes rojas, alimentos azucarados y bollería presentaban puntuaciones inferiores de SLEDAI y SDI. En estudios previos para condiciones como la obesidad (Martínez-González et al., 2012), el síndrome metabólico (Babio et al., 2009) o en relación con los niveles de PCR (Lahoz et al., 2018) se ha observado también que son estos alimentos de la DM los que se encuentran asociados con un mayor número de beneficios. Por lo tanto, la evidencia científica sugiere que no todos los componentes de la DM tendrían el mismo impacto ni otorgarían el mismo nivel de protección (Martínez-González & Sánchez-Villegas, 2004) siendo el consume de aceite de oliva, frutas y verduras y pescado los factores más protectores de este patrón de alimentación (M. A. Martínez-González, Alonso, Fernández-Jarne, & De Irala, 2003).

De esta forma, nuestros resultados preliminares sugieren que la adherencia a la DM tiene un efecto positivo en el LES, influyendo en la actividad de la enfermedad, la acumulación de daños y los factores de riesgo cardiovascular en la enfermedad. Los mecanismos que subyacen estos beneficios engloban efectos y cambios positivos en el sistema inmunitario, marcadores de inflamación y otros factores de riesgo de ECV que afectan el curso y el pronóstico del LES. Así, el seguimiento de un patrón dietético basado en la DM podría ayudar a retrasar la progresión y el daño causado por el LES, y a reducir los riesgos de ECV asociados con la enfermedad. Por lo tanto, el asesoramiento nutricional y las modificaciones en el estilo de vida como estrategia complementaria a la farmacoterapia habitual resultarían muy beneficiosos en estos pacientes.

Los resultados obtenidos durante el desarrollo de la presente tesis doctoral revelan que tanto la dieta como el estado nutricional podrían ejercer un importante impacto en el pronóstico de enfermedades autoinmunes como el LES. La adopción de un patrón de alimentación antiinflamatorio con alto contenido de vitaminas, grasas saludables y fibra dietética así como el mantenimiento de un peso saludable son factores capaces de modificar el medio inflamatorio y condicionar la respuesta autoinmune en el organismo humano, posiblemente a través de la modulación de marcadores inflamatorios como los estudiados (PCR, Hcy) y de la modificación de la microbiota lo cual se traduce en una disminución de la respuesta autoinmune y por tanto de los indicadores de actividad y daño acumulado en el LES.

La heterogénea y compleja naturaleza de las enfermedades autoinmunes sistémicas como el LES dificulta el diseño de tratamientos sostenibles a largo plazo, que permitan controlar y detener el progreso de la enfermedad a todos sus niveles. En este respecto, terapias dirigidas hacia la modificación del estilo de vida, incluyendo la dieta son considerados cada vez más como importantes pilares del tratamiento ya que podrían tener un importante impacto en la mejoría de los niveles de inflamación e inmunidad, reduciendo la necesidad de recurrir a múltiples tratamientos farmacológicos, cuyos efectos secundarios son bastante comprometedores.

V. CONCLUSIONES

1. La dieta de los pacientes españoles con LES es desequilibrada, de tipo occidental y caracterizada por una baja ingesta de hidratos de carbono complejos/fibra dietética; alta en proteínas de origen animal y grasas poco saludables y deficitaria en vitaminas y minerales.
2. Una dieta antiinflamatoria se encuentra asociada con mejores niveles de colesterol total en pacientes con LES. No se encontraron asociaciones significativas entre el IID, ingesta y factores dietéticos con marcadores de inflamación como la PCR y Hcy.
3. El estado nutricional, la presencia de obesidad y los niveles de PCR se encuentran relacionados con un aumento en la actividad de la enfermedad (SLEDAI), con la acumulación de daños (SDI) y con un mayor riesgo cardiovascular.
4. Los pacientes españoles con LES tienen una adherencia media-alta a la DM. Una mayor adherencia a la DM se relaciona con una menor actividad de la enfermedad (SLEDAI), menor acumulación de daños (SDI), disminución de marcadores inflamatorios y del riesgo cardiovascular (PCR, Hcy, TG).

VI. PERSPECTIVAS A FUTURO

VI. Perspectivas a futuro

Con la realización de la presente tesis doctoral se ha investigado la influencia de la dieta y en concreto de un patrón de alimentación saludable como la DM, sobre la actividad y pronóstico del LES, una enfermedad autoinmune sistémica. Como se ha descrito anteriormente, a la fecha son muy pocos los estudios realizados en el área de investigación sobre alimentación y autoinmunidad. En concreto, el LES sigue siendo una de las entidades autoinmunes más complejas y cuyo tratamiento actual se centra en el uso de fármacos que ayudan a disminuir la respuesta inflamatoria y autoinmune, mas sin embargo, muchos de ellos poseen múltiples efectos colaterales que a menudo deterioran la calidad de vida del paciente.

Los resultados obtenidos a partir de este estudio transversal sugieren que ciertos factores dietéticos y en concreto la DM ejercen un efecto positivo sobre la actividad, daño y riesgo cardiovascular en los pacientes con LES. Sin embargo, dada la naturaleza transversal del diseño que se ha planteado no se pueden establecer relaciones de causalidad ni tampoco valorar la influencia un posible cambio en el patrón de alimentación en los pacientes con LES a lo largo del tiempo. Por lo tanto, resultaría muy interesante profundizar y ampliar los hallazgos de esta línea de investigación realizando estudios longitudinales con intervenciones dietéticas en estos pacientes que permitan valorar los efectos de la alimentación y de ciertos componentes dietéticos sobre el LES.

Teniendo en cuenta que uno de los factores más representativos y con mayor cantidad de propiedades adjudicadas de la DM es el consumo de AOVE, se pretende evaluar a futuro si un cambio en el patrón de alimentación mantenido en el tiempo como la suplementación con AOVE

VI. Perspectivas a futuro

en la DM produce en pacientes con LES cambios positivos en los marcadores inflamatorios, cronicidad/gravedad de la enfermedad y el riesgo cardiovascular. Cabe destacar que en nuestro estudio obtuvimos que, a pesar de que la adherencia al patrón de DM se encuentra asociada a una menor actividad, daño y marcadores de riesgo cardiovascular, no todos los componentes de la DM ejercerían el mismo impacto. En concreto, el consumo de AOVE fue uno de los factores con mayor asociación a los beneficios antes descritos.

Por otra parte, es interesante destacar que se está demostrando que la dieta es uno de los factores ambientales más importantes capaces de producir cambios en las marcas epigenéticas dando lugar al desarrollo de enfermedades. Existen diferentes estudios que han demostrado cómo ciertos componentes dietéticos son capaces de producir cambios a nivel epigenético e influyen en el desarrollo de enfermedades como el cáncer, el síndrome metabólico o la diabetes tipo 2 (Barrès & Zierath, 2016; Feinberg, 2018).

En la actualidad se está comenzando a investigar la influencia de la DM en el epigenoma. En el contexto del estudio PREDIMED, se ha observado que se producen cambios en el metiloma de células sanguíneas periféricas afectando a genes relacionados con la inflamación y la respuesta inmune (Arpón et al., 2016). En el contexto de las enfermedades autoinmunes este campo de investigación aún no se ha explorado. Por lo tanto, también sería de gran interés evaluar la influencia de la dieta sobre las marcas epigenéticas características del lupus (metilación del DNA y niveles de expresión de miRNA). Mediante un estudio de intervención como el mencionado anteriormente se podrían arrojar nuevas evidencias en este sentido que ayudarían a describir con

mayor precisión los mecanismos moleculares que subyacen a los efectos beneficiosos de la DM.

Por otro lado, otro de los factores dietéticos cuyo impacto cobra cada vez más fuerza en el ámbito de la autoinmunidad, es el consumo de sodio o sal de mesa (NaCl) como factor disparador y negativo sobre el desarrollo y pronóstico de las mismas. En humanos, se ha descrito de forma preliminar una posible asociación entre el consumo de sodio y enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple en donde éste parece contribuir al desarrollo o exacerbación de estas patologías, aunque los mecanismos subyacentes no han sido descritos. Recientemente, un estudio en pacientes con artritis reumatoide y LES estudió el efecto de la sal en la inmunidad adaptativa, sugiriendo que una restricción en la ingesta de sodio podría contribuir a controlar la respuesta inflamatoria. Sin embargo, a la fecha no existen estudios de intervención en humanos que permitan evaluar la influencia directa de la ingesta de sodio en pacientes con LES. Por ello, sería de gran interés investigar si existe una relación entre la ingesta de sodio y los cambios en los niveles de inflamación, actividad, severidad y daño, así como el riesgo cardiovascular asociado al LES.

A pesar de que se sabe que la alimentación y el estilo de vida son sin duda factores que impactan en gran medida el desarrollo y evolución de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, aún existen muchas lagunas científicas en sobre este tema. Los estudios planteados permitirían ir obteniendo más información sobre el impacto de la dieta y de ciertos factores dietéticos sobre el desarrollo y pronóstico del lupus e incluso podrían extenderse a otras enfermedades autoinmunes a fin de poder plantear estrategias preventivas y terapéuticas que contribuyan

junto con el tratamiento farmacológico a mejorar la calidad de vida de los pacientes con LES.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VII. Referencias bibliográficas

- Aboyans, V., Criqui, M. H., Abraham, P., Allison, M. A., Creager, M. A., Diehm, C., ... Treat-Jacobson, D. (2012). Measurement and interpretation of the Ankle-Brachial Index: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, *126*(24), 2890–2909. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318276fbcb>
- Abu-Shakra, M., & Novack, V. (2012). Mortality and multiple causes of death in systemic lupus erythematosus -- role of the death certificate. *The Journal of Rheumatology*, *39*(3), 458–460. <https://doi.org/10.3899/jrheum.111556>
- Agnoli, C., Sieri, S., Ricceri, F., Girauda, M. T., Masala, G., Assedi, M., ... Krogh, V. (2018). Adherence to a Mediterranean diet and long-term changes in weight and waist circumference in the EPIC-Italy cohort. *Nutrition & Diabetes*, *8*(1), 22. <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0023-3>
- Ahn, S. S., Jung, S. M., Song, J. J., Park, Y. B., & Lee, S. W. (2018). Prognostic nutritional index is correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, *27*(10), 1697–1705. <https://doi.org/10.1177/0961203318787058>
- Ahn, Sung Soo, Yoo, J., Jung, S. M., Song, J. J., Park, Y. B., & Lee, S. W. (2019). Comparison of the clinical implications among five different nutritional indices in patients with lupus nephritis. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu11071456>
- Al Sawah, S., Zhang, X., Zhu, B., Magder, L. S., Foster, S. A., Iikuni, N., & Petri, M. (2015). Effect of corticosteroid use by dose on the

VII. Referencias bibliográficas

risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus—the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Science & Medicine*, 2(1), e000066. <https://doi.org/10.1136/lupus-2014-000066>

Alwarawrah, Y., Kiernan, K., & MacIver, N. J. (2018). Changes in Nutritional Status Impact Immune Cell Metabolism and Function. *Frontiers in Immunology*, 9, 1055. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01055>

Aparicio-Soto, M., Sánchez-Hidalgo, M., Cárdeno, A., Lucena, J. M., González-Escribano, F., Castillo, M. J., & Alarcón-de-la-Lastra, C. (2017). The phenolic fraction of extra virgin olive oil modulates the activation and the inflammatory response of T cells from patients with systemic lupus erythematosus and healthy donors. *Molecular Nutrition and Food Research*. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201601080>

Aparicio-Soto, M., Sánchez-Hidalgo, M., Cárdeno, A., Rosillo, M. Á., Sánchez-Fidalgo, S., Utrilla, J., ... Alarcón-de-la-Lastra, C. (2016). Dietary extra virgin olive oil attenuates kidney injury in pristane-induced SLE model via activation of HO-1/Nrf-2 antioxidant pathway and suppression of JAK/STAT, NF-κB and MAPK activation. *Journal of Nutritional Biochemistry*. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.09.017>

Aparicio-Soto, M., Sánchez-Hidalgo, M., Rosillo, M. Á., Castejón, M. L., & Alarcón-de-la-Lastra, C. (2016). Extra virgin olive oil: a key functional food for prevention of immune-inflammatory diseases. *Food Funct.*, 7(11), 4492–4505. <https://doi.org/10.1039/C6FO01094F>

Appel, L. J., Frohlich, E. D., Hall, J. E., Pearson, T. A., Sacco, R. L., Seals, D. R., ... Van Horn, L. V. (2011). The importance of population-wide sodium reduction as a means to prevent cardiovascular disease and stroke: A Call to action from the American Heart Association. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIR.obo13e3182odo793>

Aringer, M., Leuchten, N., & Johnson, S. R. (2020, June 1). New Criteria for Lupus. *Current Rheumatology Reports*. Springer. <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00896-6>

Arpón, A., Riezu-Boj, J. I., Milagro, F. I., Marti, A., Razquin, C., Martínez-González, M. A., ... Martínez, J. A. (2016). Adherence to Mediterranean diet is associated with methylation changes in inflammation-related genes in peripheral blood cells. *Journal of Physiology and Biochemistry*. <https://doi.org/10.1007/s13105-017-0552-6>

Azevedo, P. C., Murphy, G., & Isenberg, D. A. (2014). Pathology of systemic lupus erythematosus: The challenges ahead. *Methods in Molecular Biology*. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0326-9_1

Babio, N., Bulló, M., Basora, J., Martínez-González, M. A., Fernández-Ballart, J., Márquez-Sandoval, F., ... Salas-Salvadó, J. (2009). Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 19(8), 563–570. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2008.10.007>

Bäckhed, F., Ley, R. E. R., Sonnenburg, J. J. L., Peterson, D. A., Gordon, J. I.

VII. Referencias bibliográficas

J., Ley, R. E. R., ... Clayton, M. (2005). Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science (New York, N.Y.)*, 307(5717), 1915–1920. <https://doi.org/10.1126/science.1104816>

Bärebring, L., Winkvist, A., Gjertsson, I., & Lindqvist, H. M. (2018). Poor dietary quality is associated with increased inflammation in Swedish patients with rheumatoid arthritis. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu10101535>

Barnes, E. V., Narain, S., Naranjo, A., Shuster, J., Segal, M. S., Sobel, E. S., ... Richards, H. B. (2005). High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: Relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. *Lupus*, 14(8), 576–582. <https://doi.org/10.1191/0961203305lu21570a>

Barrès, R., & Zierath, J. R. (2016). The role of diet and exercise in the transgenerational epigenetic landscape of T2DM. *Nature Reviews Endocrinology*. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.87>

Becker, Y., Marcoux, G., Allaey, I., Julien, A. S., Loignon, R. C., Benk-Fortin, H., ... Boilard, E. (2019). Autoantibodies in systemic lupus erythematosus target mitochondrial RNA. *Frontiers in Immunology*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01026>

Belmont, H. M. (2013). Treatment of systemic lupus erythematosus - 2013 update. *Bulletin of the Hospital for Joint Disease (2013)*, 71(3), 208–213. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24151947>

- Bendini, A., Cerretani, L., Carrasco-Pancorbo, A., Gómez-Caravaca, A. M., Segura-Carretero, A., Fernández-Gutiérrez, A., & Lercker, G. (2007). Phenolic molecules in virgin olive oils: A survey of their sensory properties, health effects, antioxidant activity and analytical methods. An overview of the last decade. *Molecules*. <https://doi.org/10.3390/12081679>
- Bengtsson, A. A., & Rönnblom, L. (2017). Systemic lupus erythematosus: still a challenge for physicians. *Journal of Internal Medicine*, 281(1), 52–64. <https://doi.org/10.1111/joim.12529>
- Bergh, N., Ulfhammer, E., Glise, K., Jern, S., & Karlsson, L. (2009). Influence of TNF- α and biomechanical stress on endothelial anti- and prothrombotic genes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 385(3), 314–318. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.05.046>
- Bernal, C. B., Zamora, L. D., & Navarra, S. V. (2015). Biologic therapies in systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases*. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12490>
- Berstad, P., Konstantinova, S. V., Refsum, H., Nurk, E., Vollset, S. E., Tell, G. S., ... Ursin, G. (2007). Dietary fat and plasma total homocysteine concentrations in 2 adult age groups: The Hordaland Homocysteine Study. *American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.6.1598>
- Bertoli, A. M., Vilá, L. M., Reveille, J. D., Alarcón, G. S., & LUMINA Study Group. (2008). Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic US

VII. Referencias bibliográficas

Cohort (LUMINA): LXI. Value of C-Reactive Protein as a Marker of Disease Activity and Damage. *The Journal of Rheumatology*, 35(12), 2355. <https://doi.org/10.3899/jrheum.080175>

Bertsias, G. K., Pamfil, C., Fanouriakis, A., & Boumpas, D. T. (2013). Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nature Reviews. Rheumatology*, 9(11), 687–694. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.103>

Billingsley, H. E., & Carbone, S. (2018). The antioxidant potential of the Mediterranean diet in patients at high cardiovascular risk: An in-depth review of the PREDIMED. *Nutrition and Diabetes*. <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0025-1>

Bo, S., Durazzo, M., Guidi, S., Carello, M., Sacerdote, C., Silli, B., ... Pagano, G. (2006). Dietary magnesium and fiber intakes and inflammatory and metabolic indicators in middle-aged subjects from a population-based cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(5), 1062–1069. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17093158>

Bo, Y., Wang, K., Liu, Y., You, J., Cui, H., Zhu, Y., ... Yuan, L. (2016). The Geriatric Nutritional Risk Index Predicts Survival in Elderly Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients with Radiotherapy. *PLOS ONE*, 11(5), e0155903. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155903>

Bonciani, D., Antiga, E., Bonciolini, V., Verdelli, A., Del Bianco, E., Volpi, W., & Caproni, M. (2016). Homocysteine serum levels are

increased and correlate with disease severity in patients with lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 34(1).

Boncianni, Diletta, Antiga, E., Bonciolini, V., Verdelli, A., Del Bianco, E., Volpi, W., & Caproni, M. (n.d.). Homocysteine serum levels are increased and correlate with disease severity in patients with lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 34(1), 76–81. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742563>

Borges, M. C., dos Santos, F. D. M. M., Telles, R. W., Lanna, C. C. D., & Correia, M. I. T. D. (2012). Nutritional status and food intake in patients with systemic lupus erythematosus. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 28(11–12), 1098–1103. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.01.015>

Borges, M. C., Santos, F. M. M., Telles, R. W., Correia, M. I. T. D., & Lanna, C. C. D. (2014). Polyunsaturated omega-3 fatty acids and Systemic Lupus Erythematosus: What do we know? *Revista Brasileira de Reumatologia*. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2013.12.002>

Brown, I. J., Tzoulaki, I., Candeias, V., & Elliott, P. (2009). Salt intakes around the world: implications for public health. *International Journal of Epidemiology*, 38(3), 791–813. <https://doi.org/10.1093/ije/dyp139>

Bugała, K., Mazurek, A., Gryga, K., Komar, M., Kopeć, G., Musiał, J., ... Płazak, W. (2018). Influence of autoimmunity and inflammation on endothelial function and thrombosis in systemic lupus

VII. Referencias bibliográficas

erythematosus patients. *Clinical Rheumatology*, 37(8), 2087–2093.
<https://doi.org/10.1007/s10067-018-4104-4>

Buzby, G. P., Mullen, J. L., Matthews, D. C., Hobbs, C. L., & Rosato, E. F. (1980). Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *The American Journal of Surgery*. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(80\)90246-9](https://doi.org/10.1016/0002-9610(80)90246-9)

Calder, P. C. (2015). Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.08.010>

Camargo-Ramos, C. M., Correa-Bautista, J. E., Correa-Rodríguez, M., & Ramírez-Vélez, R. (2017). Dietary inflammatory index and cardiometabolic risk parameters in overweight and sedentary subjects. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(10). <https://doi.org/10.3390/ijerph14101104>

Carbone, F., La Rocca, C., De Candia, P., Procaccini, C., Colamatteo, A., Micillo, T., ... Matarese, G. (2016). Metabolic control of immune tolerance in health and autoimmunity. *Seminars in Immunology*, 28(5), 491–504. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.09.006>

Casas, R., Estruch, R., & Sacanella, E. (2017). The Protective Effects of Extra Virgin Olive Oil on Immune-mediated Inflammatory Responses. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. <https://doi.org/10.2174/1871530317666171114115632>

- Casas, R., Sacanella, E., & Estruch, R. (2016). The Immune Protective Effect of the Mediterranean Diet against Chronic Low-grade Inflammatory Diseases. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, 14(4), 245. <https://doi.org/10.2174/1871530314666140922153350>
- Cervera, R., Khamashta, M. A., Font, J., Sebastiani, G. D., Gil, A., Lavilla, P., ... Hughes, G. R. V. (2003). Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine*. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000091181.93122.55>
- Chaiamnuay, S., Bertoli, A. M., Fernández, M., Apte, M., Vilá, L. M., Reveille, J. D., & Alarcón, G. S. (2007). The impact of increased body mass index on systemic lupus erythematosus: Data from LUMINA, a multiethnic cohort. *Journal of Clinical Rheumatology*, 13(3), 128–133. <https://doi.org/10.1097/RHU.ob013e3180645865>
- Chassaing, B., & Gewirtz, A. T. (2014). Gut Microbiota, Low-grade Inflammation, and Metabolic Syndrome. *Toxicologic Pathology*, 42(1), 49–53. <https://doi.org/10.1177/0192623313508481>
- Chervonsky, A. V. (2013). Microbiota and autoimmunity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(3). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007294>
- Choi, M. Y., & Fritzler, M. J. (2019). Challenges and Advances in SLE Autoantibody Detection and Interpretation. *Current Treatment Options in Rheumatology*. <https://doi.org/10.1007/s40674-019->

VII. Referencias bibliográficas

00122-0

- Chrysohoou, C., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Das, U. N., & Stefanadis, C. (2004). Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA study. *Journal of the American College of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.039>
- Constantin, M., Nita, I., Olteanu, R., Constantin, T., Bucur, S., Matei, C., & Raducan, A. (2018). Significance and impact of dietary factors on systemic lupus erythematosus pathogenesis (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6986>
- Costenbader, K. H., Kim, D. J., Peerzada, J., Lockman, S., Nobles-Knight, D., Petri, M., & Karlson, E. W. (2004). Cigarette Smoking and the Risk of Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Arthritis and Rheumatism*. <https://doi.org/10.1002/art.20049>
- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., ... & Oja, P. and the I. C. G. and the I. R. and V. S. G. (2003). International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*, 35(8), 1381–1395. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12900694>
- Crowe, W., Allsopp, P. J., Watson, G. E., Magee, P. J., Strain, J. J., Armstrong, D. J., ... McSorley, E. M. (2017). Mercury as an environmental stimulus in the development of autoimmunity – A systematic

review. *Autoimmunity Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.020>

Dahan, S., Segal, Y., & Shoenfeld, Y. (2017). Dietary factors in rheumatic autoimmune diseases: a recipe for therapy? *Nature Reviews Rheumatology*, *13*(6), 348–358. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.42>

David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., ... Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, *505*(7484), 559–563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>

Davis, C., Bryan, J., Hodgson, J., & Murphy, K. (2015). Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients*, *7*(11), 9139–9153. <https://doi.org/10.3390/nu7115459>

De Rosa, V., Galgani, M., Santopaolo, M., Colamatteo, A., Laccetti, R., & Matarese, G. (2015). Nutritional control of immunity: Balancing the metabolic requirements with an appropriate immune function. *Seminars in Immunology*. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2015.10.001>

Del Chierico, F., Vernocchi, P., Dallapiccola, B., & Putignani, L. (2014). Mediterranean diet and health: Food effects on gut microbiota and disease control. *International Journal of Molecular Sciences*. <https://doi.org/10.3390/ijms150711678>

Dibaba, D. T., Xun, P., & He, K. (2014). Dietary magnesium intake is

VII. Referencias bibliográficas

inversely associated with serum C-reactive protein levels: meta-analysis and systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(4), 510–516. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.7>

dos Santos, F. de M. M., Borges, M. C., Correia, M. I. T. D., Telles, R. W., & Lanna, C. C. D. (2010). Assessment of nutritional status and physical activity in systemic lupus erythematosus patients. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 50(6), 631–645.

Durack, J., & Lynch, S. V. (2019). The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *Journal of Experimental Medicine*. <https://doi.org/10.1084/jem.20180448>

Dyer, J., Davison, G., Marcora, S. M., & Mauger, A. R. (2017). Effect of a Mediterranean type diet on inflammatory and cartilage degradation biomarkers in patients with osteoarthritis. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 21(5), 562. <https://doi.org/10.1007/S12603-016-0806-Y>

Elkan, a.-C., Anania, C., Gustafsson, T., Jogestrand, T., Hafstrom, I., & Frostegard, J. (2012). Diet and fatty acid pattern among patients with SLE: associations with disease activity, blood lipids and atherosclerosis. *Lupus*, 21(13), 1405–1411. <https://doi.org/10.1177/0961203312458471>

Ellulu, M. S., Patimah, I., Khaza'ai, H., Rahmat, A., & Abed, Y. (2017). Obesity & inflammation: The linking mechanism & the complications. *Archives of Medical Science*. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>

- Estruch, Ramon. (2010). Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: The experience of the PREDIMED study. In *Proceedings of the Nutrition Society* (Vol. 69, pp. 333–340). <https://doi.org/10.1017/S0029665110001539>
- Estruch, Ramon, Martínez-González, M. A., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Ruiz-Gutiérrez, V., Covas, M. I., ... PREDIMED Study Investigators. (2006). Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, *145*(1), 1–11.
- Estruch, Ramón, Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.-I., Corella, D., Arós, F., ... Martínez-González, M. A. (2013). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *New England Journal of Medicine*, *368*(14), 1279–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200303>
- Everett, S. T., Wolf, R., Contento, I., Haiduc, V., Richey, M., & Erkan, D. (2015). Short-term patient-centered nutrition counseling impacts weight and nutrient intake in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, *24*(12), 1321–1326. <https://doi.org/10.1177/0961203315582284>
- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Alunno, A., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J. N., ... Boumpas, D. T. (2019). 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
- Farez, M. F., Fiol, M. P., Gaitán, M. I., Quintana, F. J., & Correale, J. (2015). Sodium intake is associated with increased disease activity

VII. Referencias bibliográficas

in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307928>

Fasching, P., Stradner, M., Graninger, W., Dejaco, C., & Fessler, J. (2017). Therapeutic potential of targeting the Th17/Treg axis in autoimmune disorders. *Molecules*. <https://doi.org/10.3390/molecules22010134>

Fava, A., & Petri, M. (2019). Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of Autoimmunity*. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>

Feinberg, A. P. (2018). The key role of epigenetics in human disease prevention and mitigation. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1402513>

Firooz, N., Albert, D. A., Wallace, D. J., Ishimori, M., Berel, D., & Weisman, M. H. (2011). High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. <https://doi.org/10.1177/0961203310393378>

Forsyth, C., Kouvari, M., D’Cunha, N. M., Georgousopoulou, E. N., Panagiotakos, D. B., Mellor, D. D., ... Naumovski, N. (2018). The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies. *Rheumatology International*, 38(5), 737–747. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3912-1>

- Fragopoulou, E., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Tampourlou, M., Chrysohoou, C., Nomikos, T., ... Stefanadis, C. (2010). The association between adherence to the Mediterranean diet and adiponectin levels among healthy adults: the ATTICA study. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 21(4), 285–289. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.12.013>
- Fritsche, K. (2006). Fatty Acids as Modulators of the Immune Response. *Annual Review of Nutrition*. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.25.050304.092610>
- Fung, T. T., Rimm, E. B., Spiegelman, D., Rifai, N., Tofler, G. H., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2001). Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.1.61>
- Gaboriau-Routhiau, V., Rakotobe, S., Lécuyer, E., Mulder, I., Lan, A., Bridonneau, C., ... Cerf-Bensussan, N. (2009). The Key Role of Segmented Filamentous Bacteria in the Coordinated Maturation of Gut Helper T Cell Responses. *Immunity*, 31(4), 677–689. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.08.020>
- García-Mantrana, I., Selma-Royo, M., Alcantara, C., & Collado, M. C. (2018). Shifts on gut microbiota associated to mediterranean diet adherence and specific dietary intakes on general adult population. *Frontiers in Microbiology*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00890>
- Generali, E., Ceribelli, A., Stazi, M. A., & Selmi, C. (2017). Lessons learned

VII. Referencias bibliográficas

from twins in autoimmune and chronic inflammatory diseases. *Journal of Autoimmunity*, 83, 51–61. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.04.005>

Georgoulis, M., Kontogianni, M. D., & Yiannakouris, N. (2014). Mediterranean diet and diabetes: Prevention and treatment. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu6041406>

Geremia, A., Biancheri, P., Allan, P., Corazza, G. R., & Di Sabatino, A. (2014). Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.06.004>

Giancchetti, E., & Fierabracci, A. (2019). Recent advances on microbiota involvement in the pathogenesis of autoimmunity. *International Journal of Molecular Sciences*. <https://doi.org/10.3390/ijms20020283>

Gladman, D. D., Ibañez, D., & Urowitz, M. B. (2002). Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *The Journal of Rheumatology*, 29(2), 288–291. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110550>

Gladman, D., Ginzler, E., Goldsmith, C., Fortin, P., Liang, M., Urowitz, M., ... Zoma, A. (1996). The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 39(3), 363–369. <https://doi.org/10.1002/art.1780390303>

Gold, S. (1951). SULPHONAMIDES AND PENICILLIN IN THE PATHOGENESIS

OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(51\)91150-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(51)91150-6)

González Cernadas, L., Rodríguez-Romero, B., & Carballo-Costa, L. (2014). [Importance of nutritional treatment in the inflammatory process of rheumatoid arthritis patients; a review]. *Nutricion Hospitalaria*, 29(2), 237–245. <https://doi.org/10.3305/nh.2014.29.2.7067>

Gorelick, P. B. (2010). Role of inflammation in cognitive impairment: Results of observational epidemiological studies and clinical trials. *Annals of the New York Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05726.x>

Gotsis, E., Anagnostis, P., Mariolis, A., Vlachou, A., Katsiki, N., & Karagiannis, A. (2015). Health benefits of the mediterranean diet: An update of research over the last 5 years. *Angiology*. <https://doi.org/10.1177/0003319714532169>

Häger, J., Bang, H., Hagen, M., Frech, M., Träger, P., Sokolova, M. V., ... Zaiss, M. M. (2019). The role of dietary fiber in rheumatoid arthritis patients: A feasibility study. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu11102392>

Halade, G. V., Rahman, M. M., Bhattacharya, A., Barnes, J. L., Chandrasekar, B., & Fernandes, G. (2010). Docosahexaenoic Acid-Enriched Fish Oil Attenuates Kidney Disease and Prolongs Median and Maximal Life Span of Autoimmune Lupus-Prone Mice. *The Journal of Immunology*. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903282>

VII. Referencias bibliográficas

- Hansson, G. K. (2005). Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 352(16), 1685–1695. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>
- Hassanalilou, T., Khalili, L., Ghavamzadeh, S., Shokri, A., Payahoo, L., & Bishak, Y. K. (2018). Role of vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus incidence and aggravation. *Autoimmunity Highlights*. <https://doi.org/10.1007/s13317-017-0101-x>
- Hejazi, J., Mohtadinia, J., Kolahi, S., Bakhtiyari, M., & Delpisheh, A. (2011). Nutritional status of Iranian women with rheumatoid arthritis: An assessment of dietary intake and disease activity. *Women's Health*, 7(5), 599–605. <https://doi.org/10.2217/whe.11.41>
- Hernandez, A. L., Kitz, A., Wu, C., Lowther, D. E., Rodriguez, D. M., Vudattu, N., ... Hafler, D. A. (2015). Sodium chloride inhibits the suppressive function of FOXP3+ regulatory T cells. *Journal of Clinical Investigation*, 125(11), 4212–4222. <https://doi.org/10.1172/JCI81151>
- Hevia, A., Milani, C., López, P., Cuervo, A., Arbolea, S., Duranti, S., ... Margolles, A. (2014). Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *MBio*, 5(5). <https://doi.org/10.1128/mBio.01548-14>
- Hochberg, M. C. (1997). Updating the American College of Rheumatology Revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 40(9), 1997. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200103\)44:3<735::AID-ANR125>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200103)44:3<735::AID-ANR125>3.0.CO;2-F)

- Hucke, S., Eschborn, M., Liebmann, M., Herold, M., Freise, N., Engbers, A., ... Klotz, L. (2016). Sodium chloride promotes pro-inflammatory macrophage polarization thereby aggravating CNS autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 67, 90–101. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.11.001>
- Ignacio de Ulíbarri, J., González-Madroño, A., de Villar, N. G. P., González, P., González, B., Mancha, A., ... Fernández, G. (2005). CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutricion Hospitalaria*, 20(1), 38–45.
- Illescas-Montes, R., Corona-Castro, C. C., Melguizo-Rodríguez, L., Ruiz, C., & Costela-Ruiz, V. J. (2019). Infectious processes and systemic lupus erythematosus. *Immunology*. <https://doi.org/10.1111/imm.13103>
- Jakubowski, H., & Głowacki, R. (2011). Chemical biology of homocysteine thiolactone and related metabolites. *Advances in Clinical Chemistry*, 55, 81–103. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22126025>
- Kaliora, A. C., Dedoussis, G. V. Z., & Schmidt, H. (2006). Dietary antioxidants in preventing atherogenesis. *Atherosclerosis*. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.11.001>
- Khan, H., Sureda, A., Belwal, T., Çetinkaya, S., Süntar, İ., Tejada, S., ... Aschner, M. (2019). Polyphenols in the treatment of autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.05.001>

VII. Referencias bibliográficas

- Klack, K., Bonfa, E., & Neto, E. F. B. (2012). Diet and nutritional aspects in systemic lupus erythematosus. *Revista Brasileira de Reumatologia*.
- Kleinbongard, P., Heusch, G., & Schulz, R. (2010, September). TNF α in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure. *Pharmacology and Therapeutics*. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.05.002>
- Kleinewietfeld, M., Manzel, A., Titze, J., Kvakan, H., Yosef, N., Linker, R. A., ... Hafler, D. A. (2013). Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*, *496*(7446), 518–522. <https://doi.org/10.1038/nature11868>
- Knoops, K. T. B., de Groot, L. C. P. G. M., Kromhout, D., Perrin, A.-E., Moreiras-Varela, O., Menotti, A., & van Staveren, W. a. (2004). Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, *292*(12), 1433–1439. <https://doi.org/10.1097/01.iob.0000150381.96671.6b>
- Kong, Y. W., Baqar, S., Jerums, G., & Ekinici, E. I. (2016). Sodium and its role in cardiovascular disease - The debate continues. *Frontiers in Endocrinology*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00164>
- Kuhn, A., Bonsmann, G., Anders, H. J., Herzer, P., Tenbrock, K., & Schneider, M. (2015). The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Deutsches Arzteblatt International*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0423>

- Kullo, I. J., & Ballantyne, C. M. (2005). Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clinic Proceedings*. <https://doi.org/10.4065/80.2.219>
- La Paglia, G. M. C., Leone, M. C., Lepri, G., Vagelli, R., Valentini, E., Alunno, A., & Tani, C. (2017). One year in review 2017: systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *35*, 551–561.
- Lahoz, C., Castillo, E., Mostaza, J. M., de Dios, O., Salinero-Fort, M. A., González-Alegre, T., ... Garcés, C. (2018). Relationship of the adherence to a mediterranean diet and its main components with CRP levels in the Spanish population. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu10030379>
- Larmonier, C. B., Shehab, K. W., Ghishan, F. K., & Kiela, P. R. (2015). T Lymphocyte Dynamics in Inflammatory Bowel Diseases: Role of the Microbiome. *BioMed Research International*, *2015*. <https://doi.org/10.1155/2015/504638>
- Lee, S.-S., Singh, S., Link, K., & Petri, M. (2008). High-sensitivity C-reactive protein as an associate of clinical subsets and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *38*(1), 41–54. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.09.005>
- Li, H., Lin, S., Yang, S., Chen, L., & Zheng, X. (2015). Diagnostic value of serum complement C3 and C4 levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-0379-9>

VII. Referencias bibliográficas

org/10.1007/s10067-014-2843-4

Lim, S. S., & Drenkard, C. (2015). Epidemiology of lupus: an update. *Current Opinion in Rheumatology*, 27(5), 427–432. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000198>

Lin, D., Xiao, M., Zhao, J., Li, Z., Xing, B., Li, X., ... Chen, S. (2016). An overview of plant phenolic compounds and their importance in human nutrition and management of type 2 diabetes. *Molecules*. <https://doi.org/10.3390/molecules21101374>

Liu, D., Ahmet, A., Ward, L., Krishnamoorthy, P., Mandelcorn, E. D., Leigh, R., ... Kim, H. (2013). A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-30>

Liu, T., Zhang, L., Joo, D., & Sun, S. C. (2017). NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>

López, P., De Paz, B., Rodríguez-Carrión, J., Hevia, A., Sánchez, B., Margolles, A., & Suárez, A. (2016). Th17 responses and natural IgM antibodies are related to gut microbiota composition in systemic lupus erythematosus patients. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/srep24072>

Lucas, S., Omata, Y., Hofmann, J., Böttcher, M., Iljazovic, A., Sarter, K.,

... Zaiss, M. M. (2018). Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss. *Nature Communications*. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02490-4>

Ma, Y., Hébert, J. R., Li, W., Bertone-Johnson, E. R., Olendzki, B., Pagoto, S. L., ... Liu, S. (2008). Association between dietary fiber and markers of systemic inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study. *Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.04.005>

Machado, D., Sarni, R. O. S., Abad, T. T. O., Silva, S. G. L., Khazaal, E. J. B., Hix, S., ... Terreri, M. T. R. A. (2017). Lipid profile among girls with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*, 37(1), 43–48. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3393-z>

Magder, L. S., & Petri, M. (2012). Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *American Journal of Epidemiology*, 176(8), 708–719. <https://doi.org/10.1093/aje/kws130>

Mantilla Toloza, S. C., & Gómez-Conesa, A. (2007). International Physical Activity Questionnaire. An adequate instrument in population physical activity monitoring. *Revista Iberoamericana de Fisioterapia y Kinesiología*, 10(01), 48–52. Retrieved from <http://www.elsevier.es/en-revista-revista-iberoamericana-fisioterapia-kinesiologia-176-resumen-international-physical-activity-questionnaire-an-13107139> ER

Mantzoros, C. S., Williams, C. J., Manson, J. A. E., Meigs, J. B., & Hu, F.

VII. Referencias bibliográficas

B. (2006). Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women. *American Journal of Clinical Nutrition*.

Martínez-González, M. A., García-Arellano, A., Toledo, E., Salas-Salvadó, J., Buil-Cosiales, P., Corella, D., ... Estruch, R. (2012). A 14-item mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: The PREDIMED trial. *PLoS ONE*, 7(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043134>

Martínez-Berriotxo, A., Ruiz-Irastorza, G., Egurbide Arberas, M. V., Rueda Gutiérrez, M., & Aguirre Errasti, C. (2003). [Plasma homocysteine levels in systemic lupus erythematosus]. *Medicina Clinica*, 120(18), 681-685. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781093>

Martínez-González, M. A., Alonso, A., Fernández-Jarne, E., & De Irala, J. (2003). What is protective in the Mediterranean diet? [1]. *Atherosclerosis*. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(02\)00323-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(02)00323-4)

Martínez-González, M. Á., Ruiz-Canela, M., Hruby, A., Liang, L., Trichopoulou, A., & Hu, F. B. (2015). Intervention Trials with the Mediterranean Diet in Cardiovascular Prevention: Understanding Potential Mechanisms through Metabolomic Profiling. *The Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/jn.115.219147>

Martínez-González, M. Á., & Sánchez-Villegas, A. (2004). The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: Monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern?

European Journal of Epidemiology. <https://doi.org/10.1023/B:EJEP.0000013351.60227.7b>

- Martínez Álvarez, J. R., Villarino Marín, A., García Alcón, R., & Fernando Martín, F. (2019). Aplicación online de cálculo de dietas personalizadas: El Alimentador. Fundación Alimentación Saludable. Retrieved from www.alimentacionsaludable.es
- Maslowski, K. M., & Mackay, C. R. (2011). Diet, gut microbiota and immune responses. *Nature Immunology*, *12*(1), 5–9. <https://doi.org/10.1038/ni0111-5>
- Mazzocchi, A., Leone, L., Agostoni, C., & Pali-Schöll, I. (2019). The secrets of the mediterranean diet. Does [only] olive oil matter? *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu1122941>
- Mazzocchi, A., Venter, C., Maslin, K., & Agostoni, C. (2017). The role of nutritional aspects in food allergy: Prevention and management. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu9080850>
- McKellar, G., Morrison, E., McEntegart, A., Hampson, R., Tierney, A., Mackle, G., ... Capell, H. A. (2007). A pilot study of a Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow. *Annals of the Rheumatic Diseases*. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.065151>
- McMahon, M., Hahn, B. H., & Skaggs, B. J. (2011). Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: prediction and

VII. Referencias bibliográficas

potential for therapeutic intervention. *Expert Review of Clinical Immunology*, 7(2), 227–241. <https://doi.org/10.1586/eci.10.98>

McMahon, M., Skaggs, B. J., Grossman, J. M., Sahakian, L., Fitzgerald, J., Wong, W. K., ... Hahn, B. H. (2014). A panel of biomarkers is associated with increased risk of the presence and progression of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*. <https://doi.org/10.1002/art.38204>

McMaster, W. G., Kirabo, A., Madhur, M. S., & Harrison, D. G. (2015). Inflammation, Immunity, and Hypertensive End-Organ Damage. *Circulation Research*. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303697>

Mediterránea, F. D. (n.d.). Dieta Mediterránea. Retrieved from <http://dietamediterranea.com/nutricion-saludable-ejercicio-fisico/>

Meza-Meza, M. R., Vizmanos-Lamotte, B., Muñoz-Valle, J. F., Parra-Rojas, I., Garaulet, M., Campos-López, B., ... Cruz-Mosso, U. D. la. (2019). Relationship of excess weight with clinical activity and dietary intake deficiencies in systemic lupus erythematosus patients. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu11112683>

Minami, Y., Hirabayashi, Y., Nagata, C., Ishii, T., Harigae, H., & Sasaki, T. (2011). Intakes of Vitamin B6 and Dietary Fiber and Clinical Course of Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Study of Japanese Female Patients. *Journal of Epidemiology*, 21(4), 246–254. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20100157>

- Minihane, A. M., Vinoy, S., Russell, W. R., Baka, A., Roche, H. M., Tuohy, K. M., ... Calder, P. C. (2015). Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *The British Journal of Nutrition*, *114*(7), 999–1012. <https://doi.org/10.1017/S0007114515002093>
- Mok, C. C., Birmingham, D. J., Ho, L. Y., Hebert, L. A., & Rovin, B. H. (2013). High-sensitivity C-reactive protein, disease activity, and cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*, *65*(3), 441–447. <https://doi.org/10.1002/acr.21841>
- Mok, C. C. C., Birmingham, D. D. J., Ho, L. Y., Hebert, L. a, & Rovin, B. H. (2013). High-sensitivity C-reactive protein, disease activity, and cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care and Research*, *65*(3), 441–447. <https://doi.org/10.1002/acr.21841.High>
- Molfino, A., Amabile, M. I., Monti, M., & Muscaritoli, M. (2017). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Critical Illness: Anti-Inflammatory, Proresolving, or Both? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2017/5987082>
- Neale, E. P., Batterham, M. J., & Tapsell, L. C. (2016). Consumption of a healthy dietary pattern results in significant reductions in C-reactive protein levels in adults: a meta-analysis. *Nutrition Research*, *36*(5), 391–401. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.02.009>
- Neufcourt, L., Assmann, K. E., Fezeu, L. K., Touvier, M., Graffouillère, L.,

VII. Referencias bibliográficas

- Shivappa, N., ... Kesse-Guyot, E. (2015). Prospective association between the dietary inflammatory index and metabolic syndrome: Findings from the SU.VI.MAX study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 25(11), 988–996. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.09.002>
- Nived, O., Jönsen, A., Bengtsson, A. A., Bengtsson, C., & Sturfelt, G. (2002). High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*.
- Ocampo-Piraquive, V., Nieto-Aristizábal, I., Cañas, C. A., & Tobón, G. J. (2018). Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Review of Clinical Immunology*. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1538789>
- Oeser, A., Chung, C. P., Asanuma, Y., Avalos, I., & Stein, C. M. (2005). Obesity is an independent contributor to functional capacity and inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 52(11), 3651–3659. <https://doi.org/10.1002/art.21400>
- Onodera, T., Goseki, N., & Kosaki, G. (1984). [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 85(9), 1001–1005.
- Opazo, M. C., Ortega-Rocha, E. M., Coronado-Arrázola, I., Bonifaz, L. C., Boudin, H., Neunlist, M., ... Riedel, C. A. (2018). Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases. *Frontiers*

in Microbiology. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00432>

- P., T., B., Z., & A., H. (2018). The impact of obesity on SLE disease activity. *Arthritis and Rheumatology*. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1002/art.40700>
- Pan, N., Amigues, I., Lyman, S., Duculan, R., Aziz, F., Crow, M. K., & Kirou, K. A. (2014). A surge in anti-dsDNA titer predicts a severe lupus flare within six months. *Lupus*. <https://doi.org/10.1177/0961203313515763>
- Parks, C. G., Cooper, G. S., Nylander-French, L. A., Sanderson, W. T., Dement, J. M., Cohen, P. L., ... Savitz, D. A. (2002). Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: A population-based, case-control study in the southeastern United States. *Arthritis and Rheumatism*. <https://doi.org/10.1002/art.10368>
- Patterson, S. L., Schmajuk, G., Jafri, K., Yazdany, J., & Katz, P. (2019). Obesity is Independently Associated With Worse Patient-Reported Outcomes in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care and Research*, 71(1), 126–133. <https://doi.org/10.1002/acr.23576>
- Petri, M., Orbai, A. M., Alarcón, G. S., Gordon, C., Merrill, J. T., Fortin, P. R., ... Magder, L. S. (2012). Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 64(8), 2677–2686. <https://doi.org/10.1002/art.34473>

VII. Referencias bibliográficas

- Petrić, M., Božić, J., Radić, M., Perković, D., Petrić, M., & Martinović Kaliterna, D. (2020). Dietary Habits in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Medicinal Food*. <https://doi.org/10.1089/jmf.2019.0227>
- Pohl, D., & Benseler, S. (2013). Systemic inflammatory and autoimmune disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, 112, 1243–1252. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00047-7>
- Pons-Estel, G. J., Alarcón, G. S., Scofield, L., Reinlib, L., & Cooper, G. S. (2010). Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.10.007>
- Poulose, S. M., Miller, M. G., Scott, T., & Shukitt-Hale, B. (2017). Nutritional Factors Affecting Adult Neurogenesis and Cognitive Function. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. <https://doi.org/10.3945/an.117.016261>
- Qu, B., Liu, Q., & Li, J. (2015). Systematic Review of Association Between Low Ankle–Brachial Index and All-Cause Cardiovascular, or Non-cardiovascular Mortality. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 73(2), 571–575. <https://doi.org/10.1007/s12013-015-0582-z>
- Radzikowska, U., Rinaldi, A. O., Sözüner, Z. Ç., Karaguzel, D., Wojcik, M., Cypriak, K., ... Sokolowska, M. (2019, December 1). The influence of dietary fatty acids on immune responses. *Nutrients*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu11122990>

- Rahman, A. (2004). Autoantibodies, lupus and the science of sabotage. *Rheumatology*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh354>
- Rahman, I., & Chung, S. (2010). Dietary polyphenols, deacetylases and chromatin remodeling in inflammation. In *World Review of Nutrition and Dietetics*. <https://doi.org/10.1159/000314513>
- Rees, F., Doherty, M., Grainge, M. J., Lanyon, P., & Zhang, W. (2017). The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology*, 56(11), 1945–1961. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex260>
- Rehman, K., & Akash, M. S. H. (2016). Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: How are they interlinked? *Journal of Biomedical Science*. <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0303-y>
- Rezaieyazdi, Z., Sahebari, M., Hatef, M. R., Abbasi, B., Rafatpanah, H., Afshari, J. T., & Esmaily, H. (2011). Is there any correlation between high sensitive CRP and disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus*, 20(14), 1494–1500. <https://doi.org/10.1177/0961203311418706>
- Rhodes, B., Furnrohr, B. G., Vyse, T. J., Fürnrohr, B. G., & Vyse, T. J. (2011). C-reactive protein in rheumatology: biology and genetics. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 7(1759-4804 (Electronic)), 282–289. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.37>

VII. Referencias bibliográficas

- Riccio, P., & Rossano, R. (2015). Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro*, 7(1), 1–20. <https://doi.org/10.1177/1759091414568185>
- Rizk, A., Gheita, T. A., Nassef, S., & Abdallah, A. (2012). The impact of obesity in systemic lupus erythematosus on disease parameters, quality of life, functional capacity and the risk of atherosclerosis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 15(3), 261–267. <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2011.01698.x>
- RIZK, A., GHEITA, T. A., NASSEF, S., & ABDALLAH, A. (2012). The impact of obesity in systemic lupus erythematosus on disease parameters, quality of life, functional capacity and the risk of atherosclerosis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 15(3), 261–267. <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2011.01698.x>
- Rosato, V., Temple, N. J., La Vecchia, C., Castellan, G., Tavani, A., & Guercio, V. (2019). Mediterranean diet and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Nutrition*, 58(1), 173–191. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1582-0>
- Rubtsov, A. V., Rubtsova, K., Kappler, J. W., & Marrack, P. (2010). Genetic and hormonal factors in female-biased autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.02.008>
- Ruiz-Canela, M., Zazpe, I., Shivappa, N., Hébert, J. R., Sánchez-Tainta, A., Corella, D., ... Martínez-González, M. A. (2015). Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the

PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea) trial. *The British Journal of Nutrition*, 113(6), 984–995. <https://doi.org/10.1017/S0007114514004401>

Ruiz-Irastorza, G., Ramos-Casals, M., Brito-Zeron, P., & Khamashta, M. a. (2010). Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(1), 20–28. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.101766>

Sabio, J. M., Vargas-Hitos, J. A., Martínez-Bordonado, J., Navarrete-Navarrete, N., Díaz-Chamorro, A., Olvera-Porcel, C., ... Jiménez-Alonso, J. (2014). Relationship Between Homocysteine Levels and Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 66(10), 1528–1535. <https://doi.org/10.1002/acr.22340>

Salgado, E., Bes-Rastrollo, M., de Irala, J., Carmona, L., & Gómez-Reino, J. J. (2015). High Sodium Intake Is Associated With Self-Reported Rheumatoid Arthritis: A Cross Sectional and Case Control Analysis Within the SUN Cohort. *Medicine*, 94(37), e924. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000924>

Sam, N. B., Zhang, Q., Li, B. Z., Li, X. M., Wang, D. G., Pan, H. F., & Ye, D. Q. (2020, June 1). Serum/plasma homocysteine levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. Springer. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-04985-w>

Sandhu, V., & Quan, M. (2017). SLE and Serum Complement: Causative, Concomitant or Coincidental? *The Open Rheumatology Journal*.

VII. Referencias bibliográficas

<https://doi.org/10.2174/1874312901711010113>

Santangelo, C., Vari, R., Scazzocchio, B., De Sanctis, P., Giovannini, C., D'Archivio, M., & Masella, R. (2017). Anti-inflammatory Activity of Extra Virgin Olive Oil Polyphenols: Which Role in the Prevention and Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases? *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. <https://doi.org/10.2174/1871530317666171114114321>

Schaffer, A., Verdoia, M., Cassetti, E., Marino, P., Suryapranata, H., De Luca, G., & Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). (2014). Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study. *Thrombosis Research*, 134(2), 288–293. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.05.025>

Schröder, H., Fitó, M., Estruch, R., Martínez-González, M. a, Corella, D., Salas-Salvadó, J., ... Covas, M.-I. (2011). A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *The Journal of Nutrition*, 141(6), 1140–1145. <https://doi.org/10.3945/jn.110.135566>

Scrivo, R., Massaro, L., Barbatì, C., Vomero, M., Ceccarelli, F., Spinelli, F. R., ... Valesini, G. (2017). The role of dietary sodium intake on the modulation of T helper 17 cells and regulatory T cells in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184449>

Sedaghat, F., Jessri, M., Behrooz, M., Mirghotbi, M., & Rashidkhani, B. (2016). Mediterranean diet adherence and risk of multiple

sclerosis: a case-control study. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 25(2), 377–384. <https://doi.org/10.6133/apjcn.2016.25.2.12>

Seguro, L. P. C., Paupitz, J. A., Caparbo, V. F., Bonfa, E., & Pereira, R. M. R. (2018). Increased visceral adipose tissue and altered adiposity distribution in premenopausal lupus patients: correlation with cardiovascular risk factors. *Lupus*, 27(6), 1001–1006. <https://doi.org/10.1177/0961203318758504>

Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. (1980). *Annals of Internal Medicine*, 93(5), 786. https://doi.org/10.7326/0003-4819-93-5-786_2

Sharif, K., Amital, H., & Shoenfeld, Y. (2018). The role of dietary sodium in autoimmune diseases: The salty truth. *Autoimmunity Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.05.007>

Shivappa, N., Hébert, J. R., Rietzschel, E. R., De Buyzere, M. L., Langlois, M., Debruyne, E., ... Huybrechts, I. (2015). Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. *British Journal of Nutrition*, 113(4), 665–671. <https://doi.org/10.1017/S000711451400395X>

Shivappa, N., Steck, S. E., Hurley, T. G., Hussey, J. R., & Hébert, J. R. (2014). Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutrition*, 17(8), 1689–1696. <https://doi.org/10.1017/S1368980013002115>

VII. Referencias bibliográficas

- Simopoulos, A. P. (2001). The Mediterranean Diets: What Is So Special about the Diet of Greece? The Scientific Evidence. *The Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/jn/131.11.3065s>
- Sköldstam, L., Hagfors, L., & Johansson, G. (2003a). An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62(3), 208–214. <https://doi.org/10.1136/ard.62.3.208>
- Sköldstam, L., Hagfors, L., & Johansson, G. (2003b). An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62(3), 208–214. <https://doi.org/10.1136/ard.62.3.208>
- Sleiman, D., Al-Badri, M. R., & Azar, S. T. (2015). Effect of Mediterranean Diet in Diabetes Control and Cardiovascular Risk Modification: A Systematic Review. *Frontiers in Public Health*. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00069>
- Smidowicz, A., & Regula, J. (2015). Effect of nutritional status and dietary patterns on human serum C-reactive protein and interleukin-6 concentrations. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 6(6), 738–747. <https://doi.org/10.3945/an.115.009415>
- Sofi, F., Abbate, R., Gensini, G. F., & Casini, A. (2010). Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29673>

- Sokol, A., Wirth, M. D., Manczuk, M., Shivappa, N., Zatonska, K., Hurley, T. G., & Hébert, J. R. (2016). Association between the dietary inflammatory index, waist-to-hip ratio and metabolic syndrome. *Nutrition Research*, 36(11), 1298–1303. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.04.004>
- Song, H., Fang, F., Tomasson, G., Arnberg, F. K., Mataix-Cols, D., De La Cruz, L. F., ... Valdimarsdóttir, U. A. (2018). Association of stress-related disorders with subsequent autoimmune disease. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.7028>
- Steyers, C. M., & Miller, F. J. (2014, June 25). Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms150711324>
- Stojan, G., Fang, H., Magder, L., & Petri, M. (2013). Erythrocyte sedimentation rate is a predictor of renal and overall SLE disease activity. *Lupus*. <https://doi.org/10.1177/0961203313492578>
- Stoll, T., Sutcliffe, N., Mach, J., Klaghofer, R., & Isenberg, D. A. (2004). Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus--a 5-yr prospective study. *Rheumatology*, 43(8), 1039–1044. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh238>
- Sundstrom, B., Johansson, I., & Rantapaa-Dahlqvist, S. (2015). Interaction between dietary sodium and smoking increases the risk for rheumatoid arthritis: results from a nested case-control study.

VII. Referencias bibliográficas

Rheumatology (Oxford, England), 54(3), 487–493. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu330>

Sundström, B., Johansson, I., & Rantapää-Dahlqvist, S. (2015). Interaction between dietary sodium and smoking increases the risk for rheumatoid arthritis: Results from a nested case-control study. *Rheumatology (United Kingdom)*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu330>

Sureda, A., Bibiloni, M. D. M., Julibert, A., Bouzas, C., Argelich, E., Llompart, I., ... Tur, J. A. (2018). Adherence to the Mediterranean Diet and Inflammatory Markers. *Nutrients*, 10(1). <https://doi.org/10.3390/nu10010062>

Tamirou, F., Arnaud, L., Talarico, R., Scirè, C. A., Alexander, T., Amoura, Z., ... Costedoat-Chalumeau, N. (2018). Systemic lupus erythematosus: State of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000793>

Tangvarasittichai, S. (2015). Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.456>

Tedeschi, S. K., & Costenbader, K. H. (2016). Is There a Role for Diet in the Therapy of Rheumatoid Arthritis? *Current Rheumatology Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11926-016-0575-y>

Teh, P., Zakhary, B., & Sandhu, V. K. (2019). The impact of obesity on SLE

disease activity: findings from the Southern California Lupus Registry (SCOLR). *Clinical Rheumatology*, 38(2), 597–600. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4336-3>

The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. (1991). Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108223250801>

Thorburn, A. N., Macia, L., & Mackay, C. R. (2014). Diet, metabolites, and “western-lifestyle” inflammatory diseases. *Immunity*, 40(6), 833–842. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.05.014>

Touma, Z., Gladman, D. D., & Urowitz, M. B. (2013). Clinical Measures, Metrics, and Indices. In *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes: Eighth Edition*. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1893-5.00046-7>

Trichopoulou, A., Costacou, T., Bamia, C., & Trichopoulos, D. (2003). Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*, 348(26), 2599–2608. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa025039> [pii]

Trichopoulou, Antonia, Martínez-González, M. A., Tong, T. Y., Forouhi, N. G., Khandelwal, S., Prabhakaran, D., ... de Lorgeril, M. (2014). Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Medicine*, 12(1), 112. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-112>

VII. Referencias bibliográficas

- Tsokos, G. C., Lo, M. S., Reis, P. C., & Sullivan, K. E. (2016). New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.186>
- Tucker, K. L., Selhub, J., Wilson, P. W. F., & Rosenberg, I. H. (1996). Dietary intake pattern relates to plasma folate and homocysteine concentrations in the Framingham Heart Study. *Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/jn/126.12.3025>
- Valls-Pedret, C., Lamuela-Raventós, R. M., Medina-Remón, A., Quintana, M., Corella, D., Pintó, X., ... Ros, E. (2012). Polyphenol-rich foods in the mediterranean diet are associated with better cognitive function in elderly subjects at high cardiovascular risk. *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-111799>
- Van Aken, B. E., Den Heijer, M., Bos, G. M., Van Deventer, S. J. H., & Reitsma, P. H. (2000). Recurrent venous thrombosis and markers of inflammation. *Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1613858>
- Veronese, N., Stubbs, B., Noale, M., Solmi, M., Luchini, C., & Maggi, S. (2016). Adherence to the Mediterranean diet is associated with better quality of life: data from the Osteoarthritis Initiative. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104(5), 1403. <https://doi.org/10.3945/AJCN.116.136390>
- Vieira, S. M., Pagovich, O. E., & Kriegel, M. A. (2014). Diet, microbiota and autoimmune diseases. *Lupus*, 23(6), 518–526. <https://doi.org/10.1177/0961203313501401>

- Vilá, L. M., Alarcón, G. S., McGwin, G., Bastian, H. M., Fessler, B. J., & Reveille, J. D. (2006). Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort, XXXVII: Association of lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual. *Arthritis & Rheumatism*, 55(5), 799–806. <https://doi.org/10.1002/art.22224>
- Von Feldt, J. M. (1995). Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. *Postgraduate Medicine*, 97(4), 79, 83, 86 passim. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7716094>
- Wang, X., & Xia, Y. (2019). Anti-double stranded DNA antibodies: Origin, pathogenicity, and targeted therapies. *Frontiers in Immunology*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01667>
- Wannamethee, S. G., Whincup, P. H., Thomas, M. C., & Sattar, N. (2009). Associations between dietary fiber and inflammation, hepatic function, and risk of type 2 diabetes in older men: Potential mechanisms for the benefits of fiber on diabetes risk. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc09-0477>
- WHO. (2005). *Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series No. 854. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series No. 854.* <https://doi.org/854>
- Wierzbicki, A. S. (2007). Homocysteine and cardiovascular disease: a

VII. Referencias bibliográficas

review of the evidence. *Diabetes & Vascular Disease Research : Official Journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease*, 4(2), 143–150. <https://doi.org/10.3132/dvdr.2007.033>

Wilck, N., Matus, M. G., Kearney, S. M., Olesen, S. W., Forsslund, K., Bartolomaeus, H., ... Muller, D. N. (2017). Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature24628>

Willebrand, R., & Kleinewietfeld, M. (2018). The role of salt for immune cell function and disease. *Immunology*, 154(3), 346–353. <https://doi.org/10.1111/imm.12915>

Wu, C., Yosef, N., Thalhamer, T., Zhu, C., Xiao, S., Kishi, Y., ... Kuchroo, V. K. (2013). Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature*, 496(7446), 513–517. <https://doi.org/10.1038/nature11984>

Xiao-Jie Ding, Yan Chen, Xi Duan, Li Wang, Y. L. (2019). [The Correlation Between Serum Hcy Level and Clinical Indicators in Systemic Lupus Erythematosus Patients] - PubMed. Retrieved June 19, 2020, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31642246/>

Xiao, Y., Zhang, Y., Wang, M., Li, X., Xia, M., & Ling, W. (2013). Dietary protein and plasma total homocysteine, cysteine concentrations in coronary angiographic subjects. *Nutrition Journal*. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-144>

- Xiong, W., & Lahita, R. G. (2014). Pragmatic approaches to therapy for systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews. Rheumatology*, 10(2), 97–107. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.157>
- YIP, J., AGHDASSI, E., SU, J., LOU, W., REICH, H., BARGMAN, J., ... FORTIN, P. R. (2010). Serum Albumin as a Marker for Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 37(8), 1667–1672. <https://doi.org/10.3899/jrheum.091028>
- Yuan, J., Li, L., Wang, Z., Song, W., & Zhang, Z. (2016). Dyslipidemia in patients with systemic lupus erythematosus: Association with disease activity and b-type natriuretic peptide levels. *Biomedical Reports*, 4(1), 68–72. <https://doi.org/10.3892/br.2015.544>
- Zaiss, M. M., Jones, R. M., Schett, G., & Pacifici, R. (2019). The gut–bone axis: How bacterial metabolites bridge the distance. *Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1172/JCI128521>
- Zhang, H., Liao, X., Sparks, J. B., & Luo, X. M. (2014). Dynamics of gut microbiota in autoimmune lupus. *Applied and Environmental Microbiology*. <https://doi.org/10.1128/AEM.02676-14>
- Zharkova, O., Celhar, T., Cravens, P. D., Satterthwaite, A. B., Fairhurst, A. M., & Davis, L. S. (2017). Pathways leading to an immunological disease: systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford, England)*, 56(1), i55–i66. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew427>

VII. Referencias bibliográficas

Zhu, L. W., Zhang, T., Pan, H. F., Li, X. P., & Ye, D. Q. (2010). BMI, disease activity, and health-related quality-of-life in systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*, 29(12), 1413–1417. <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1477-4>

VIII. ANEXOS

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Anexo 1. Criterios SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) /ACR.

<i>Clinical Criteria</i>	<i>Immunologic criteria</i>
1. Acute cutaneous lupus	1. ANA
2. Chronic cutaneous lupus	2. Anti-DNA antibodies
3. Oral or nasal ulcers	3. Anti-Sm antibodies
4. Non-scarring alopecia	4. Antiphospholipid antibody
5. Arthritis	5. Low complement (C3, C4, CH50)
6. Serositis	6. Direct Coombs' test (do not count in the presence of hemolytic anemia)
7. Renal	
8. Neurologic	
9. Hemolytic anemia	
10. Leukopenia	
11. Thrombocytopenia (<100.000/mm ³)	

Legend: ANA=anti-nuclear antibodies; Anti-DNA Antibodies = Anti-deoxyribonucleic acid Antibodies; Anti-Sm Antibodies =Anti-Smith Antibodies.

VIII. Anexos

Anexo 2. Índice de actividad lúpica SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000).

INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. SLEDAI
(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

Fecha: ___/___/___

NOMBRE: _____

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir l. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Úlceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm3.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.
PUNTUACION TOTAL		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	

Anexo 3. Índice de daño acumulado para el Lupus Eritematoso Sistémico (SLICC/ACR)

SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus

Fecha: __/__/__ Nombre: _____

Item	Score	Puntuación
<i>Ocular</i> (ambos ojos, por evaluación clínica)		
Catarata ¹	1	
Cambios en la retina o atrofia óptica ²	1	
<i>Neuropsiquiátrico</i>		
Afectación cognitiva ³ (déficit de memoria, dificultad en el cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de adaptación) o psicosis mayor ⁴	1	
Convulsiones ⁵ que requiriesen tratamiento durante 6 meses	1	
ACV ⁶ (score 2 si >1)	1(2)	
Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica) ⁷	1	
Mielitis transversa ⁸	1	
<i>Renal</i>		
Filtrado glomerular medido o calculado <50%	1	
Proteinuria >3,5 grs/24 horas	1	
Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis O trasplante)	3	
<i>Pulmonar</i>		
Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo del P2)	1	
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1	
Pulmón encogido (Rx)	1	
Fibrosis pleural (Rx)	1	
Infarto pulmonar (Rx)	1	
Resección por causa distinta de neoplasia	1	
<i>Cardiovascular</i>		
Angina o <i>bypass</i> coronarios	1	
Infarto de miocardio (score 2 si >1)	1(2)	
Miocardopatía (disfunción ventricular)	1	
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6)	1	

¹ **Catarata:** Opacidad de la lente en cualquier ojo, permanente, ya sea primaria o bien secundaria al tratamiento esteroideo, documentada por oftalmoscopia.

² **Cambios en la retina:** Documentados por examen oftalmoscópico, puede ser un defecto en la visión o ceguera legal. **Atrofia óptica:** Documentada por examen oftalmoscópico.

³ **Afectación cognitiva:** Déficit de memoria, documentada por examen clínico o por tests neurocognitivos aceptados.

⁴ **Psicosis mayor:** Habilidad alterada para un normal equilibrio debido a razones psiquiátricas. Severa alteración en la percepción de la realidad, caracterizada por los siguientes hechos: ilusiones, alucinaciones (auditivas o visuales), incoherencias, marcada pérdida en la asociación, contenido pobre en el pensamiento, pensamiento ilógico, raro, desorganizado o comportamiento catatónico.

⁵ **Convulsiones:** Descarga eléctrica paroxística ocurrida en el cerebro y que produce alteraciones físicas características que incluyen movimientos tónicos y clónicos o ciertas alteraciones en el comportamiento. Sólo las convulsiones que requieran tratamiento durante 6 meses serán tomadas como daño.

⁶ **ACV:** Accidente cerebrovascular que produce clínica focal como paresia, debilidad, etc.

⁷ **Neuropatía:** Daño o afectación de un nervio craneal o periférico, excluyendo el nervio óptico, que produzca afectación motor o sensitiva.

⁸ **Mielitis transversa:** Debilidad o pérdida de la sensibilidad de las extremidades inferiores con pérdida del control del esfínter urinario o anal

VIII. Anexos

SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus

Item	Score	Puntuación
Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1	
<i>Sistema vascular periférico</i>		
Claudicación durante 6 meses	1	
Ulceración con pérdida de partes blandas	1	
Pérdida de tejido significativa y permanente (por ejemplo pérdida de dedos o miembros). Score 2 si >1 localización	1(2)	
Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o éstasis venoso)	1	
<i>Gastrointestinal</i>		
Infarto o resección de duodeno "terminal", bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa. Score 2 si >1	1(2)	
Insuficiencia mesentérica	1	
Peritonitis crónica	1	
Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal superior	1	
<i>Musculoesquelético</i>		
Atrofia muscular o debilidad	1	
Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reducibles, y excluyendo necrosis avascular)	1	
Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1	
Necrosis avascular. Score 2 si >1	1(2)	
<i>Cutáneo</i>		
Alopecia crónica cicatricial	1	
Cicatrices extensas	1	
Úlceras cutáneas (excluyendo tumores) durante > 6 meses	1	
<i>Fallo gonadal prematuro</i>	1	
<i>Diabetes (indistintamente del tratamiento)</i>	1	
<i>Malignidad (excluyendo displasia) score 2 si >1</i>	1(2)	
Total		
Daño: Cambio irreversible, no relacionado con la actividad inflamatoria, ocurrido desde el diagnóstico de LES, verificado por la valoración clínica y presente al menos durante 6 meses, a menos que fuese secundario a otro proceso. Los episodios repetidos deben ocurrir con al menos 6 meses de intervalo para puntuar 2. La misma lesión no puede ser puntuada 2 veces.		

Anexo 4. Modelo de consentimiento informado del paciente.

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza:

Se le invita a participar en el estudio de investigación “*LyDIMED: Lupus y Dieta Mediterránea*” en el que se analizará si el patrón de alimentación (Dieta Mediterránea) y el nivel de actividad física influyen en el curso y riesgos asociados a su enfermedad, el Lupus Eritematoso Sistémico. Debe decidir si desea tomar parte en él. Tómese el tiempo necesario para decidir. Lea detenidamente el texto que sigue y pregunte al investigador cualquier duda que pueda tener.

¿En qué consiste el estudio?

Para determinar su patrón de alimentación y su nivel de actividad física usted deberá contestar a una serie de preguntas acerca lo que come normalmente y del ejercicio que hace que le hará un especialista en Nutrición y Dietética. Además se le realizará una valoración antropométrica que consistirá en determinar su peso, su talla y su composición corporal. Para determinar su composición corporal deberá subirse descalzo a una especie de báscula que mediante una corriente eléctrica calculará la cantidad de grasa, músculo y agua que tiene en el cuerpo.

Importancia:

Gracias a su colaboración en el presente estudio los investigadores podrán analizar si su estilo de vida influye en la evolución del lupus. De confirmarse que un correcto patrón de alimentación y de actividad física mejoran la evolución de su enfermedad y disminuyen los riesgos asociados a ella, junto con los tratamientos farmacológicos se podrán en marcha iniciativas para ayudar a los pacientes a mejorar su estilo de vida y así frenar la progresión del lupus

Implicaciones para el donante/paciente:

- Su participación es totalmente voluntaria.
- Usted podrá retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos sus datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el paciente:

Usted no correrá ningún riesgo durante el proceso de entrevista y antropometría.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro los investigadores en La Unidad (se especificará para cada centro participante) de en el teléfono: (se especificará para cada centro participante) o en el correo electrónico: (se especificará para cada centro participante)

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

LyDIMED: Lupus y Dieta Mediterránea

Yo(Nombre yApellidos):.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio *LyDIMED*
- He recibido suficiente información sobre el estudio *LyDIMED*. He hablado con el profesional sanitario informador:
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- **Deseo** ser informado/a de mis datos de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Si No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado LyDIMED*

Firma del paciente
(o representante legal en su caso)

Firma del profesional
sanitario informador

Nombre y apellidos:.....
Fecha:

Nombre y apellidos:
Fecha:

Anexo 5. Documento de recogida de datos sociodemográficos y clínicos.

PROYECTO LYDIMED

BASE DE DATOS CLÍNICA

Fecha:

Nº Paciente		CENTRO (1):		
Fecha nacimiento		Sexo	Menopausia (2)	Raza
Peso	Talla	Perímetro abdominal	Perímetro cadera	
Fecha de diagnóstico del LES				
Índice actividad (SLEDAI):				
Índice cronicidad o daño crónico (SLICC)				
MANIFESTACIONES ACUMULADAS				
Rash malar	Rash discoide	Fotosensibilidad		
Úlceras orales		Artritis		
Serositis		Nefritis		
Anemia hemolítica		Afectación SNC		
Afectación SNC		SAF	Trombótico	Obstétrico
Anemia hemolítica	Leucopenia/Linfopenia		Trombocitopenia	
Raynaud	Valvulopatía			
Otras:				
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCUAR				
Tabaquismo (3)		HTA (4)		
Diabetes (5)		Dislipemia (6)		
Antecedentes familiares ECV (7)				
EVENTOS CARDIOVASCULARES				
IM (8)	Angina (9)	EVP	ACV (10)	
ENFERMEDADES CONCOMITANTES				
Sjögren		SAF	Obstétrico	Trombótico
Fibromialgia		Fractura	Tipo	
Insuficiencia Renal Crónica		Fibromialgia		
Otras:				

PROYECTO LYDIMED

ANALÍTICA SANGUÍNEA (valores última analítica realizada)	
Hb:	Plaquetas
Leucocitos:	Linfocitos:
Ac. úrico	Fibrinógeno
VSG	PCR
Colesterol total	Triglicéridos
LDL-C	HDL-C
25OH VitD	Homocisteína
C3	C4
Anti-dsDNA (título)	AL (+)
ACA IgG	ACA IgM
Anti-B2GP1 IgG	Anti-B2GP1 IgM
Anti-Ro	Anti-La
Anti-Sm	Anti-RNP
FR (+)	Anti-nucleosoma
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	
DEXA:	
T-score columna lumbar (L1-L4):	T-score cuello fémur:
Z-score columna lumbar (L1-L4):	Z-score cuello fémur:

Anexo 6. Documento de recogida de registro de comidas y bebidas de 25 horas, hábitos tóxicos, antropometría y estimación de riesgo cardiovascular.

PROYECTO LYDIMED

• RECORDATORIO DE COMIDAS

HORA	Actividad	Alimentos ingeridos	Cantidades apróx.
	Desayuno		
	Media mañana		
	Comida		
	Merienda		
	Cena		
	Otros		

PROYECTO LYDIMED

Ingesta hídrica y Hábitos tóxicos.

Nº de vasos de agua/día:	Exfumador:
Consumo de alcohol:	Tabaco/Cigarrillo:
Frecuencia:	Nº cigarrillos/día:
Cafeína:	Otras drogas:

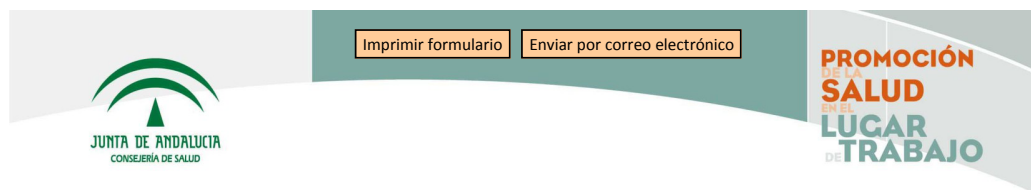
- **DATOS ANTROPOMÉTRICOS.**

Peso actual (kg)	Estatura (m)
IMC (kg/m ²)	
Masa muscular (kg) y Agua (%):	Porcentaje de grasa (%):
Masa Ósea (kg):	Grasa visceral:
Circunferencia de Cadera (cm):	Circunferencia de Cintura (cm):

Índice Tobillo Brazo

PAS Braquial:	
PAS Pedia (I):	PAS Pedia (D):
Índice tobillo/brazo I:	Índice tobillo/brazo D:

Anexo 7. Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea.



CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA

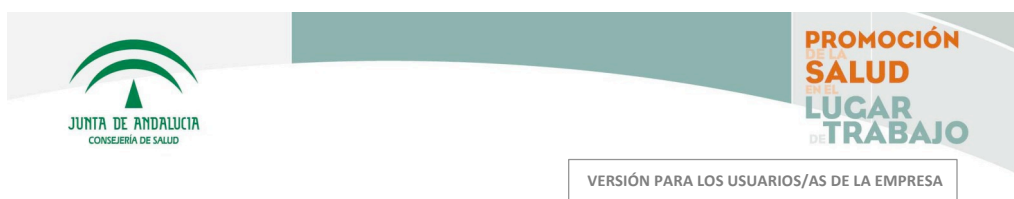
Nos interesa conocer sus hábitos de alimentación, por ello necesitamos que responda a algunas cuestiones relacionadas con su dieta. Le informamos que este cuestionario es totalmente anónimo.

Muchas gracias por su colaboración

Nº	Pregunta	Modo de valoración	Puntos
1	¿Usa usted el aceite de oliva principalmente para cocinar?	Si =1 punto	<input type="checkbox"/>
2	¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, el de las comidas fuera de casa, las ensaladas, etc.)?	Dos o más cucharadas =1 punto	<input type="checkbox"/>
3	¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día (las guarniciones acompañamientos contabilizan como ½ ración)?	Dos o más al día (al menos una de ellas en ensaladas o crudas)= 1 punto	<input type="checkbox"/>
4	¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?	Tres o más al día= 1 punto	<input type="checkbox"/>
5	¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día (una ración equivale a 100-150 gr.)?	Menos de una al día= 1 punto	<input type="checkbox"/>
6	¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día porción individual equivale a 12 gr)?	Menos de una al día= 1 punto	<input type="checkbox"/>
7	¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?	Menos de una al día= 1 punto	<input type="checkbox"/>
8	¿Bebe vino? ¿Cuánto consume a la semana?	Tres o más vasos por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
9	¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana (una ración o plato equivale a 150 gr)?	Tres o más por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
10	¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana (un plato, pieza o ración equivale a 100-150 gr de pescado ó 4-5 piezas de marisco)?	Tres o más por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
11	¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana?	Menos de tres por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
12	¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana (una ración equivale a 30 gr)?	Una o más por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
13	¿Consumo preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas (carne de pollo: una pieza o ración equivale a 100- 150 gr)?	Si= 1 punto	<input type="checkbox"/>
14	¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, el arroz u otros platos aderezados con una salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	Dos o más por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
Resultado final, puntuación total			<input type="checkbox"/>

PUNTUACIÓN TOTAL:
 < 9 baja adherencia
 >= 9 buena adherencia

Anexo 8. Cuestionario internacional de actividad física (IPAQ) versión corta



CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ)

Nos interesa conocer el tipo de actividad física que usted realiza en su vida cotidiana. Las preguntas se referirán al tiempo que destinó a estar activo/a en los últimos 7 días. Le informamos que este cuestionario es totalmente anónimo.

Muchas gracias por su colaboración

1.- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos realizo actividades físicas intensas tales como levantar pesos pesados, cavar, ejercicios hacer aeróbicos o andar rápido en bicicleta?	
Días por semana (indique el número)	
Ninguna actividad física intensa (pase a la pregunta 3)	<input type="checkbox"/>
2.- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física intensa en uno de esos días?	
Indique cuántas horas por día	
Indique cuántos minutos por día	
No sabe/no está seguro	<input type="checkbox"/>
3- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días hizo actividades físicas moderadas tales como transportar pesos livianos, o andar en bicicleta a velocidad regular? No incluya caminar	
Días por semana (indicar el número)	
Ninguna actividad física moderada (pase a la pregunta 5)	<input type="checkbox"/>
4.- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física moderada en uno de esos días?	
Indique cuántas horas por día	
Indique cuántos minutos por día	
No sabe/no está seguro	<input type="checkbox"/>
5.- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días caminó por lo menos 10 minutos seguidos?	
Días por semana (indique el número)	
Ninguna caminata (pase a la pregunta 7)	<input type="checkbox"/>
6.- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?	
Indique cuántas horas por día	
Indique cuántos minutos por día	
No sabe/no está seguro	<input type="checkbox"/>
7.- Durante los últimos 7 días, ¿cuánto tiempo pasó sentado durante un día hábil?	
Indique cuántas horas por día	
Indique cuántos minutos por día	
No sabe/no está seguro	<input type="checkbox"/>

Anexo 9. Otras publicaciones del Doctorando

María Correa-Rodríguez, Gabriela Pocovi-Gerardino, José-Luis Callejas-Rubio, Raquel Ríos Fernández, María Martín-Amada, María-Gracia Cruz-Caparros, Irene Medina-Martínez, Norberto Ortego-Centeno, Blanca Rueda-Medina. "Vitamin D levels are associated with disease activity and damage accrual in systemic lupus erythematosus patients" (actualmente en revisión por revistas JCR).

María Correa-Rodríguez, Gabriela Pocovi-Gerardino, José-Luis Callejas-Rubio, Raquel Ríos Fernández, María Martín-Amada, María-Gracia Cruz-Caparros, Irene Medina-Martínez, Norberto Ortego-Centeno, Blanca Rueda-Medina. Dietary Intake of Free Sugars is Associated with Disease Activity and Dyslipidemia in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Nutrients* 2020 Apr 15;12(4):1094. Factor de impacto en JCR 2019: 4.546; ranking 17/89 Categoría Nutrition & Dietetics; Q1

Correa-Rodríguez M, Pocovi G, Schmidt-RioValle J, González-Jiménez E, Rueda-Medina B. Assessment of dietary intake in Spanish university students of health sciences. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018 May;65(5):265-273. Factor de impacto en JCR 2018: 1.649; ranking 120/145 Categoría Endocrinology & Metabolism; Q4.

Gabriela Pocovi Gerardino; Blanca Rueda Medina. Dietay Autoinmunidad. Revista Cuadernos de Autoinmunidad. Publicación de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA), Ediciones Adhara 2017.

Anexo 10. Comunicaciones a Congresos.

- Póster: Influencia de la adherencia a la dieta mediterránea en el curso clínico y riesgo cardiovascular de pacientes con lupus eritematoso sistémico: un estudio transversal. X Congreso de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA). Mayo 2020. Publicación premiada.
- Comunicación Oral: Dietary inflammatory index (DII) is associated with blood lipid profile in woman with systemic lupus erythematosus. I Congreso de Investigadores del Parque Tecnológico de la Salud (PTS). Universidad de Granada. Febrero 2019.
- Póster: Dietary inflammatory index (DII®) and cardiovascular risk markers in woman with systemic lupus erythematosus (SLE). IV World Congress of Public Health Nutrition y el XII Congreso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) – NUTRIMAD 2018 Madrid, Octubre, 2018
- Póster: Diet quality and nutritional status in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. IV World Congress of Public Health Nutrition y el XII Congreso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) – NUTRIMAD 2018. Madrid. Octubre, 2018
- Comunicación Oral: Ingesta Dietética, índice de calidad antioxidantes de la dieta (DAQS) y proteína C reactiva (PCR) en el lupus eritematoso sistémico (LES). XXXIV CONGRESO DE

Análisis de la influencia de la alimentación en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

LA SOCIEDAD ANDALUZA DE MEDICINA INTERNA (SADEMI) /
V ENCUENTRO DE ENFERMERÍA DE MEDICINA INTERNA DE
ANDALUCÍA. Granada, Junio, 2018.

- Comunicación Oral: Índice inflamatorio de la dieta (IID) y marcadores de riesgo cardiovascular en mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES). XXXIV CONGRESO DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE MEDICINA INTERNA (SADEMI) / V ENCUENTRO DE ENFERMERÍA DE MEDICINA INTERNA DE ANDALUCÍA. Granada, Junio, 2018.

VIII. Anexos

Anexo 11. Certificado del Comité de Ética

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES
Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación
Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/D^a: Juan Morales Arcas como secretario/a del CEI de Granada

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Lydimed: Lupus y Dieta Mediterránea
Protocolo, Versión:
HIP, Versión:
CI, Versión:

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en GRANADA a 30/11/2016

D/D^a. Juan Morales Arcas, como Secretario/a del CEI de Granada



Código Seguro De Verificación:	b98742b42134af08fe762b6cceb86ca7ae151b37	Fecha	30/11/2016
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Juan Morales Arcas		
Uri De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verifica?FirmaDocumento.iiface/code/b98742b42134af08fe762b6cceb86ca7ae151b37	Página	1/2



CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 28/11/2016 y recogida en acta 10/2016 la propuesta del/de la Promotor/a (No hay promotor/a asociado/a), para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Lydimed: Lupus y Dieta Mediterránea
Protocolo, Versión:
HIP, Versión:
CI, Versión:

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

Presidente/a

D/Dª. Fidel Fernández Quesada

Vicepresidente/a

D/Dª.

Secretario/a

D/Dª. Juan Morales Arcas

Vocales

D/Dª. Francisco Manuel Luque Martínez

D/Dª. Jesús Martínez Tapias

D/Dª. Juan Ramón Delgado Pérez

D/Dª. José Darío Sánchez López

D/Dª. José Uberos Fernández

D/Dª. Enrique Lopez Cordoba

D/Dª. MARIA ESPERANZA DEL POZO GAVILAN

D/Dª. ESTHER OCETE HITA

D/Dª. Joaquina Martínez Galán

D/Dª. Maria José García Sánchez

D/Dª. AURORA BUENO CAVANILLAS

D/Dª. Paloma Muñoz de Rueda

D/Dª. Manuel Gálvez Ibáñez

D/Dª. JUAN ROMERO COTELO

D/Dª. Esther Espínola Garcia

D/Dª. Juan de Dios Luna del Castillo

D/Dª. Pilar Gujjosa Campos

D/Dª. José Luis Martín Ruiz

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

Lo que firmo en GRANADA a 30/11/2016



Código Seguro De Verificación:	b98742b42134af08f6762b6cceb86ca7ae151b37	Fecha	30/11/2016
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Juan Morales Arcas		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/b98742b42134af08f6762b6cceb86ca7ae151b37	Página	2/2



