

Javier Tenas Gonzalvo

Evaluación de la dieta en
pacientes con artritis reumatoide.
Propuesta de una dieta
antiinflamatoria y análisis de sus
efectos

Director/es

Lou Bonafonte, José Manuel
Gimeno Marco, Fernando

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Tesis Doctoral

**EVALUACIÓN DE LA DIETA EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE. PROPUESTA DE UNA
DIETA ANTIINFLAMATORIA Y ANÁLISIS DE SUS
EFECTOS**

Autor

Javier Tenas Gonzalvo

Director/es

Lou Bonafonte, José Manuel
Gimeno Marco, Fernando

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas y Biotecnológicas

2022

2021

TESIS DOCTORAL

Evaluación de la dieta en pacientes con artritis reumatoide. Propuesta de una dieta antiinflamatoria y análisis de sus efectos.

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS Y BIOTECNOLÓGICAS



Dpto. Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense
Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza

Doctorando:
Javier Tenas Gonzalvo

Directores de Tesis:
Dr. José Manuel Lou Bonafonte
Dr. Fernando Gimeno Marco





Universidad
Zaragoza

TESIS DOCTORAL

Título de la Tesis

EVALUACIÓN DE LA DIETA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE.
PROPUESTA DE UNA DIETA ANTIINFLAMATORIA Y ANÁLISIS DE SUS
EFECTOS.

Autor

Javier Tenas Gonzalvo

Directores

José Manuel Lou Bonafonte

Fernando Gimeno Marco

Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas y Biotecnológicas

2021

Repositorio de la Universidad de Zaragoza - ZAGUAN

<http://zaguan.unizar.es>



Facultad de Medicina **Universidad** Zaragoza

Universidad de Zaragoza

Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y
Forense

Evaluación de la dieta en pacientes con artritis reumatoide. Propuesta de una dieta antiinflamatoria y análisis de sus efectos.

Memoria presentada por **Javier Tenas Gonzalvo**

Para optar al grado de Doctor

2021



Dr. **JOSÉ MANUEL LOU BONAFONTE**, Profesor Titular del Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza,

Dr. **FERNANDO GIMENO MARCO**, Profesor Titular del Departamento de Psicología y Sociología de la Universidad de Zaragoza,

Como Directores de la presente Tesis Doctoral;

CERTIFICAN:

Que D. **JAVIER TENAS GONZALVO** ha realizado, bajo nuestra dirección, los trabajos correspondientes a su Tesis Doctoral titulada “Evaluación de la dieta en pacientes con artritis reumatoide. Propuesta de una dieta antiinflamatoria y análisis de sus efectos”.

Que el diseño y metodología se ajustan con el Proyecto de Tesis presentado, y que cumple las condiciones exigidas para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza. Es por ello que autorizamos su presentación para que pueda ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

En Zaragoza, a 12 de diciembre de 2021.

Dr. José Manuel Lou

Dr. Fernando Gimeno

*“Si algo no te gusta, cámbialo.
Si no puedes cambiarlo, cambia tu actitud”.*

Maya Angelou

AGRADECIMIENTOS

No es sencillo definir la esencia de una tesis en unas pocas palabras, aunque creo que la siguiente frase lo describe bastante bien: *“Lo importante de llegar a la meta es lo que aprendes por el camino”*, aunque yo añadiría, -y con quién lo recorres-. Para mí, esta tesis doctoral ha sido eso, un viaje, en ocasiones duro, que me ha permitido aprender y conocer a personas excepcionales. Y es por ello, que solo puedo agradecer de corazón, a todas estas personas que me han ayudado a transformar aquella “idea” en 2015, a la realidad que hoy es.

En primer lugar, me gustaría dar las gracias al Servicio de Reumatología Hospital San Jorge, y en especial a Rosa y Blanca, por ofrecerme la oportunidad de trabajar y colaborar con vuestro grupo de pacientes; pero también por vuestra implicación con ellos y con el estudio.

De igual modo, me gustaría agradecer la colaboración de todo el grupo de pacientes y su compromiso con el estudio. Sin ellos, nada de esto hubiera sido posible.

Gracias al Servicio de Bioquímica del Hospital San Jorge, por la ayuda con la gestión y análisis de las analíticas sanguíneas.

Gracias a Manu, mi director de tesis, por todo el apoyo y el tiempo invertido. Por involucrarte siempre, sin importar el día y la hora; y por todos los consejos académicos y personales. Has sido el eje central de esta tesis, y te estaré siempre agradecido.

Gracias Fernando, por tu labor como co-director, pero también por ser el motor de arranque de esta tesis, por “lanzarme a la piscina” y enseñarme que siempre se puede hacer algo más. Gracias por acogerme dentro de la gran familia de ARPER, y por tu dedicación; sin ti, probablemente esto nunca hubiese ocurrido.

Gracias a todo el grupo de ARPER, tanto profesionales como pacientes; habéis sido la inspiración de todo esto. Sois la razón y el fin de esta tesis.

También me gustaría agradecer la labor de otras personas, sin las cuáles, esta tesis no habría sido lo mismo, y en especial a Pilar Guallar, Nacho de Blas, Martín Laclaustra, al equipo de Javier Godino, y al equipo de Óscar Pastor.

Gracias a mi familia, y en especial a mis padres; quiénes siempre han apostado por mi formación. Gracias por acompañarme durante este largo camino, y por ser mi bastón de apoyo.

Gracias Lorena, por ser mi otra mitad durante todos estos años, por tu paciencia, y por darme esos empujones de energía cuando los he necesitado.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

15-LO	15-Lipooxigenasa
AA	Ácido araquidónico
ACPAs	<i>Antibodies to citrullinated protein antigens (Anti-CCP)</i>
ACR	American College of Rheumatology
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
ALA	Ácido α -linolénico (<i>α-linolenic acid</i>)
aMED	Alternative Mediterranean Diet Test
Anti-CCP	Anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (ACPAs)
AR	Artritis Reumatoide
C3a	Componente activado de la escisión del tercer componente del complemento
C5a	Componente activado de la escisión del quinto componente del complemento
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CEICA	Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón
CFCA	Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos
cHDL	Colesterol HDL
cLDL	Colesterol LDL
COX	Ciclooxigenasas
cT	Colesterol total
DAMPs	Patrones moleculares asociados a daño (<i>Damage-associated molecular patterns</i>)
DAS28	Disease Activity Score sobre 28 articulaciones
DASH	Patrón dietético contra la hipertensión (<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>)
DGA	<i>Dietary Guidelines for Americans</i>
DHA	Ácido docosahexaenoico (<i>Docosahexaenoic acid</i>)
DII	Dietary Inflammatory Index
DM	Dieta Mediterránea
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs (FARMEs)

EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
EPA	Ácido eicosapentaenoico (<i>Eicosapentaenoic acid</i>)
EULAR	European League Against Rheumatism
EVA	Escala Visual Analógica (<i>Visual Analogue Scale "VAS"</i>)
FARMES	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs)
FESNAD	Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética
FLS	Fibroblastos sinoviales (<i>Fibroblast-like-synoviocyte</i>)
FR	Factor Reumatoide
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HLA	Antígeno leucocitario humano (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
ICAM	Moléculas de adhesión intracelular (<i>Intercellular Adhesion Molecule</i>)
ICC	índice Cintura/Cadera
IDR	Ingesta dietética de referencia
IFN-γ	Interferon γ
IL-1β	Interleucina 1 β
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IL-17	Interleucina 17
ILs	Interleucinas
IMC	Índice de Masa Corporal
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
IR	Ingesta de Referencia
ISAK	International Society for the Advancement of Kinanthropometry
LA	Ácido linoleico (<i>Linoleic acid</i>)
LOX	Lipooxigenasas
LPS	Lipopolisacárido
LSH	Lipasa sensible a hormonas
LTB₄	Leucotrienos B ₄
LTB₅	Leucotrienos B ₅

MCP-1	Proteína quimiotáctica de monocitos 1 (<i>Monocyte chemoattractant protein 1</i>)
MEDAS	Mediterranean Diet Adherence Screener
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad humano (<i>Major histocompatibility complex</i>)
MLS	Macrófagos sinoviales (<i>Macrophage-like-synoviocyte</i>)
MMPs	Metaloproteinasas
MTX	Metotrexato
NFκ-B	Factor nuclear kappa B
NNR	<i>Nordic Nutrition Recommendations</i>
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials
OPG	Osteoprotegerina
OPGL	Ligando de unión a la Osteoprotegerina
PAD	Peptidil arginina deiminasa
PAMPs	Patrones moleculares asociados a patógenos (<i>Pathogen-associated molecular patterns</i>)
PCR	Proteína C reactiva
PGE2	Prostaglandina E2
PGE3	Prostaglandina E3
PGH2	Prostaglandina H2
PGI2	Prostaglandina I2
PMN	Células polimorfonucleares
PRRs	Receptores de reconocimiento de patrones (<i>Pattern Recognition Receptor</i>)
PTIS-RA	Pharmacological treatment intensity score for rheumatoid arthritis
Q1	Percentil 25
Q2	Percentil 50 (mediana)
Q3	Percentil 75
QKRAA	Glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina
QRRAA	Glutamina-arginina-arginina-alanina-alanina
R24h	Registro dietético 24 horas
RANKL	Ligando de unión al Receptor Activador del Factor Nuclear Kappa-B
ROS	Especies reactivas de oxígeno (<i>Reactive oxygen species</i>)

RvD1	Resolvina D1
RvE1	Resolvina E1
SACN	<i>Scientific Advisory Committee on Nutrition</i>
SCFA	Ácidos grasos de cadena corta (<i>Short chain fatty acids</i>)
SCL-90-R	Symptom Checklist-90-Revised
SD	Desviación estándar (<i>Standard Deviation</i>)
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SER	Sociedad Española de Reumatología
SPMs	Mediadores especializados pro-resolución (<i>Specialized pro-resolving mediators</i>)
TG	Triglicéridos
TGF-β	Factor de crecimiento transformante β (<i>Transforming growth factor β</i>)
TLRs	Receptores <i>Toll-like</i>
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
TXA2	Tromboxano A2
TXA3	Tromboxano A3
VCAM	Moléculas de adhesión vascular (<i>Vascular cell adhesion molecule</i>)
VCT	Valor calórico total
VDR	Receptores de vitamina D
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial (<i>Vascular endothelial growth factor</i>)
VSG	Velocidad de sedimentación globular

FIGURAS

Figura 1. *Estructura sinovial normal, en contraste con sinovial afectada por AR.*

Figura 2. *Efecto del TNF- α sobre la diferenciación y actividad de los osteoclastos.*

Figura 3. *Mecanismos involucrados en el inicio y progresión de la AR.*

Figura 4. *Desarrollo y progresión de la AR.*

Figura 5. *Esquema de la vía inflamatoria.*

Figura 6. *Eicosanoides derivados del ácido araquidónico.*

Figura 7. *Biosíntesis de mediadores lipídicos.*

Figura 8. *Acciones específicas de los SPMs.*

Figura 9. *Biosíntesis endógena de ácidos grasos poliinsaturados.*

Figura 10. *Biosíntesis de eicosanoides y mediadores lipídicos a partir de ácidos grasos poliinsaturados.*

Figura 11. *Vías de activación del NF- κ B.*

Figura 12. *PGE₂ y PGD₂ como inductores de la síntesis de lipoxina A₄.*

Figura 13. *Mecanismos a través de los cuáles, una comida rica en grasa, puede incrementar la concentración de LPS en el torrente sanguíneo.*

Figura 14. *Mecanismos inflamatorios de la obesidad.*

Figura 15. *Puntos de corte de diferentes test de evaluación de actividad de la enfermedad.*

Figura 16. *Evolución del MEDAS administrado de forma cuatrimestral en 4 momentos de evaluación.*

Figura 17. *Evolución del MEDAS administrado de forma semanal. Representación del promedio cuatrimestral.*

Figura 18. *Líneas de tendencia por macronutrientes en gramos/día.*

Figura 19. *Evolución de la ingesta energética derivado de los registros 24h.*

Figura 20. *Gráfico comparativo de la distribución energética por macronutrientes.*

Figura 21. *Evolución del perfil de ácidos grasos en gramos/día. Grupo control.*

- Figura 22.** *Evolución del perfil de ácidos grasos en gramos/día. Grupo intervención.*
- Figura 23.** *Adecuación de la ingesta de minerales con la Ingesta Diaria de Referencia por grupos.*
- Figura 24.** *Adecuación de la ingesta de vitaminas con la Ingesta Diaria de Referencia por grupos.*
- Figura 25.** *Cuestionario frecuencia de consumo post-estudio. Resultados en gramos de los grupos de alimentos.*
- Figura 26.** *Evolución del DII derivado de los registros 24h.*
- Figura 27.** *Evolución del peso (Kg) en los 4 momentos de evaluación.*
- Figura 28.** *Evolución del IMC en % pacientes por categoría ponderal.*
- Figura 29.** *Evolución del % grasa.*
- Figura 30.** *Puntos de corte de diferentes test de evaluación de actividad de la enfermedad.*
- Figura 31.** *Evolución de la actividad de la enfermedad monitorizada mediante SDAI.*
- Figura 32.** *Representación gráfica del % pacientes por categoría de actividad SDAI.*
- Figura 33.** *Evolución de la actividad de la enfermedad (SDAI) por categoría DII.*
- Figura 34.** *Evolución de la actividad de la enfermedad monitorizada mediante DAS-PCR.*
- Figura 35.** *Porcentaje de pacientes clasificados según categoría de actividad DAS-PCR en las evaluaciones cuatrimestrales.*
- Figura 36.** *Evolución de la actividad de la enfermedad monitorizada mediante DAS-VSG.*
- Figura 37.** *Porcentaje de pacientes clasificados según categoría de actividad DAS-VSG en las evaluaciones cuatrimestrales.*
- Figura 38.** *Evolución de la actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) por categoría DII.*
- Figura 39.** *Evolución de la actividad de la enfermedad (DAS28-VSG) por categoría DII.*
- Figura 40.** *Evolución de la actividad de la enfermedad monitorizada mediante CDAI.*
- Figura 41.** *Porcentaje de pacientes clasificados según categoría de actividad CDAI en las evaluaciones cuatrimestrales.*
- Figura 42.** *Evolución de la intensidad del tratamiento farmacológico (PTIS-RA).*
- Figura 43.** *Porcentaje de pacientes que tomaron medicación a demanda cada semana en grupo control e intervención.*
- Figura 44.** *Evolución de la intensidad del tratamiento farmacológico (PTIS-RA) por categoría DII.*

- Figura 45.** *Evolución del dolor auto-percibido mediante escala EVA Dolor.*
- Figura 46.** *Evolución semanal del dolor auto-percibido cuantificado mediante EVA Dolor.*
- Figura 47.** *Evolución cuatrimestral de la calidad de vida monitorizada mediante EuroQol-5D.*
- Figura 48.** *Evolución semanal de la calidad de vida auto-percibida monitorizada mediante EuroQol-5D.*
- Figura 49.** *Evolución cuatrimestral de la calidad de vida monitorizada mediante EuroQol-5D (Bloque preguntas) por categoría de DII.*
- Figura 50.** *Evolución cuatrimestral de la calidad de vida monitorizada mediante EuroQol-5D (Termómetro) por categoría de DII.*
- Figura 51.** *Evolución de la capacidad funcional monitorizada con HAQ. Medición cuatrimestral.*
- Figura 52.** *Evolución de la capacidad funcional monitorizada con HAQ. Promedio semanal de las determinaciones cuatrimestrales.*
- Figura 53.** *Evolución semanal del estado de la capacidad funcional auto-percibida cuantificada mediante HAQ.*
- Figura 54.** *Evolución del nivel de capacidad funcional (HAQ) por categoría DII.*
- Figura 55.** *Evolución del nivel de actividad física monitorizado mediante IPAQ.*
- Figura 56.** *Escalas del SCL-90R en grupo CONTROL en momentos Pre y Post estudio.*
- Figura 57.** *Escalas del SCL-90R en grupo INTERVENCIÓN en momentos Pre y Post estudio.*
- Figura 58.** *Evolución de la fracción lipídica.*
- Figura 59.** *Evolución de la concentración de ácidos grasos séricos.*
- Figura 60.** *Evolución de los valores del índice aterogénico (cT/cHDL).*
- Figura 61.** *Evolución de los niveles de Proteína C Reactiva en mg/dL (PCR).*
- Figura 62.** *Evolución de los niveles de PCR (mg/dL) por categoría DII.*
- Figura 63.** *Evolución de los niveles de Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) en mm/1h.*
- Figura 64.** *Evolución de los niveles de VSG (mm/1h) por categoría DII.*
- Figura 65.** *Evolución de las concentraciones séricas de citoquinas.*
- Figura 66.** *Evolución de las concentraciones séricas de citoquinas por categoría DII.*

TABLAS

Tabla 1. *Caracterización del grupo control e intervención por edad y género.*

Tabla 2. *Caracterización demográfica de la muestra estudiada.*

Tabla 3. *Caracterización demográfica de la muestra estudiada. Grupo control vs intervención.*

Tabla 4. *Caracterización demográfica de la muestra estudiada. Agrupación por DII medio.*

Tabla 5. *Distribución del consumo de tabaco por género. Grupo control vs intervención.*

Tabla 6. *Distribución del consumo de suplementos por género. Grupo control vs intervención.*

Tabla 7a. *Distribución de otras patologías por género. Grupo control vs intervención.*

Tabla 7b. *Trastornos de conducta identificados por género. Grupo control vs intervención.*

Tabla 8. *Evaluación del MEDAS: Promedio semanal y evaluación cuatrimestral.*

Tabla 9. *Evaluación del MEDAS MODIFICADO: Promedio semanal y evaluación cuatrimestral.*

Tabla 10. *Evaluación nutricional Registro 24 horas: MACRONUTRIENTES.*

Tabla 11. *Energía aportada por la dieta (kcal/día).*

Tabla 12. *Evaluación nutricional Registro 24 horas: PERFIL ÁCIDOS GRASOS.*

Tabla 13. *Evaluación nutricional Registro 24 horas: MICRONUTRIENTES.*

Tabla 14. *Evaluación nutricional Registro 24 horas: MICRONUTRIENTES (% IDR).*

Tabla 15. *Cuestionario Frecuencia de Consumo (grupos de alimentos en g/día).*

Tabla 16. *Dietary Inflammatory Index.*

Tabla 17. *Peso corporal (Kg).*

Tabla 18. *Porcentaje de pacientes por categoría ponderal.*

Tabla 19. *Porcentaje grasa corporal evaluado por diferentes métodos.*

Tabla 20. *Índice Cintura / Cadera.*

Tabla 21. *SDAI (Simplified Disease Activity Index).*

Tabla 22. *Porcentaje de pacientes por categoría SDAI.*

Tabla 23. *SDAI - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index medio anual.*

Tabla 24. *DAS28 (Disease Activity Score) – PCR.*

Tabla 25. *Porcentaje de pacientes clasificados por categoría DAS28 (PCR).*

- Tabla 26.** *DAS28 (Disease Activity Score) – VSG.*
- Tabla 27.** *Porcentaje de pacientes clasificados por categoría DAS28 (VSG.)*
- Tabla 28.** *DAS28 (PCR) - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index medio anual.*
- Tabla 29.** *DAS28 (VSG) - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index medio anual.*
- Tabla 30.** *CDAI (Clinical Disease Activity Index).*
- Tabla 31.** *PTIS-RA (Pharmacological treatment intensity score for rheumatoid arthritis).*
- Tabla 32.** *PTIS-RA - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index medio anual.*
- Tabla 33.** *Medicación demanda - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index.*
- Tabla 34.** *EVA (Escala Visual Analógica) Dolor.*
- Tabla 35.** *EVA Dolor - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index medio anual.*
- Tabla 36.** *Evaluación EuroQol-5D: Bloques preguntas.*
- Tabla 37.** *Evaluación EuroQol-5D: Termómetro.*
- Tabla 38.** *EuroQol5D (Preguntas) - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index.*
- Tabla 39.** *EuroQol5D (Termómetro) - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index.*
- Tabla 40.** *HAQ (Health Assessment Questionnaire)*
- Tabla 41.** *HAQ - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index medio anual.*
- Tabla 42.** *IPAQ (International Physical Activity Questionnaire).*
- Tabla 43.** *Consistencia interna del SCL-90R.*
- Tabla 44.** *Capacidad discriminativa de los ítems del SCL-90-R.*
- Tabla 45.** *SCL-90-R (Symptom Checklist-90-R) en Grupo Control.*
- Tabla 46.** *SCL-90-R (Symptom Checklist-90-R) en Grupo Intervención.*
- Tabla 47.** *Fracción lipídica (mg/dL).*
- Tabla 48.** *Análisis Lipidómico.*
- Tabla 49.** *Índice aterogénico: cT/cHDL.*
- Tabla 50.** *PCR (Proteína C Reactiva).*
- Tabla 51.** *PCR - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index medio anual.*
- Tabla 52.** *VSG (Velocidad de Sedimentación Globular).*

Tabla 53. *VSG - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index medio anual.*

Tabla 54. *Citoquinas séricas (pg/ml).*

Tabla 55. *Citoquinas - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index medio anual.*

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	31
1.1. Artritis reumatoide.....	32
1.1.1. Etiología.....	32
1.1.2. Prevalencia	33
1.1.3. Fisiopatología y anatomía patológica.....	33
1.1.4. Sintomatología y manifestaciones clínicas.....	43
1.1.5. Trascuro de la enfermedad.....	48
1.1.6. Diagnóstico y tratamiento.....	49
1.2. Inflamación y su fisiopatología.....	50
1.2.1. Inicio de la respuesta inflamatoria.....	50
1.2.2. Amplificación de la respuesta inflamatoria.....	52
1.2.3. Resolución de la inflamación.....	58
1.2.4. Cronicidad de la inflamación.....	62
1.3. Nutrición, Inflamación y Artritis Reumatoide	63
1.3.1. Nutrientes y su implicación en la inflamación	63
1.3.2. Estrategias nutricionales e inflamación	79
1.3.3. Estrategias nutricionales en AR.....	90
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	97
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	101
3.1. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.....	101
3.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	102
4. MATERIAL Y MÉTODOS	107
4.1. Población de estudio.....	107
4.2. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	108
4.2.1. Valoración de la dieta.....	108
4.2.2. Valoración de la composición corporal	109
4.2.3. Valoración del estado de la enfermedad	111
4.2.4. Otros parámetros controlados.....	116
4.3. Diseño metodológico	119
4.3.1. Distribución de los grupos.....	119
4.3.2. Caracterización de los grupos	120

4.3.3. Tiempo de intervención y aspectos generales del protocolo	120
4.3.4. Intervención Nutricional	122
4.4. Subclasificación <i>ad hoc</i>	124
4.5. Análisis estadístico	125
4.6. Cronograma.....	127
5. RESULTADOS	131
5.1. Características demográficas y clínicas de la muestra de pacientes.....	131
5.1.1. Análisis demográfico: Edad y género.	131
5.1.2. Otras características relevantes.	133
5.1.3. Tasa de abandono	136
5.2. Evaluación Dietética	137
5.2.1. MEDAS (Mediterranean Diet Adherence Screener).....	137
5.2.2. Registros dietéticos 24 horas	142
5.2.3. Cuestionario de Frecuencia de Consumo.....	156
5.2.4. Dietary Inflammatory Index	157
5.3. Evaluación Antropométrica.....	160
5.3.1. Peso e Índice de Masa Corporal (IMC)	160
5.3.2. Grasa corporal	163
5.3.3. Índice Cintura/Cadera	166
5.4. Evaluación del estado de la enfermedad	167
5.4.1. Simplified Disease Activity Index (SDAI).....	167
5.4.2. Disease Activity Score (DAS28).....	173
5.4.3. Clinical Disease Activity Index (CDAI)	184
5.4.4. Pharmacological treatment intensity score for rheumatoid arthritis (PTIS-RA)	186
5.4.5. Escala Visual Analógica para Dolor (EVA Dolor)	192
5.5. Evaluación de la Calidad de vida	197
5.5.1. Euro-Qol 5D	197
5.5.2. Health Assessment Questionnaire (HAQ)	206
5.5.3. International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)	212
5.5.4. SCL-90R.....	214
5.6. Evaluación analítica	221
5.6.1. Perfil lipídico.....	221
5.6.2. Índices aterogénicos.....	226
5.6.3. Marcadores inflamatorios.....	228

6. DISCUSIÓN.....	243
6.1. Características demográficas de los pacientes.....	244
6.2. Caracterización dietético-nutricional.....	245
6.2.1. Adherencia a la Dieta Mediterránea.....	245
6.2.2. Evaluación dietética.....	246
6.2.3. Potencial inflamatorio de la dieta.....	249
6.3. Caracterización antropométrica.....	252
6.4. Evolución de la actividad de la enfermedad.....	255
6.4.1. Relación entre actividad de la enfermedad y dieta.....	256
6.4.2. Relación entre actividad de la enfermedad y estado ponderal.....	260
6.5. Tratamiento farmacológico.....	261
6.5.1. Relación entre tratamiento farmacológico y dieta.....	261
6.5.2. Relación entre tratamiento farmacológico y estado ponderal.....	263
6.6. Análisis de la calidad de vida.....	264
6.6.1. Estado general de salud y capacidad funcional.....	264
6.6.2. Estado psicológico.....	267
6.6.3. Actividad física.....	268
6.7. Evaluación bioquímica.....	270
6.7.1. Marcadores inflamatorios.....	270
6.7.2. Perfil lipídico.....	272
6.7.3. Riesgo cardiovascular.....	273
7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	277
8. NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	281
9. CONCLUSIONES.....	285
10. BIBLIOGRAFÍA.....	289
ANEXOS.....	363

RESUMEN

La artritis reumatoide es una patología autoinmune de carácter sistémico, que afecta esencialmente al aparato locomotor, y concretamente, a las articulaciones diartrodiales. Su prevalencia oscila entre el 0.5-1% de la población total, y es más predominante en el género femenino.

Su progresión y desarrollo conllevan la inflamación, dolor y deterioro articular de las personas afectadas, además de un incremento significativo del riesgo de otras patologías concomitantes, como las enfermedades cardiovasculares o los trastornos psicológicos. Es por ello, que su presencia afecta de forma considerable la capacidad funcional de la persona, y a su ámbito psico-social.

El tratamiento habitual es enfocado a través de farmacoterapia, con la intención de reducir los síntomas y limitar la progresión de la patología. Sin embargo, y debido a la condición crónica de la artritis reumatoide, actualmente se están estudiando también otro tipo de intervenciones no farmacológicas que actúen como coadyuvantes; entre ellas, el ejercicio físico, la alimentación, etc.

Concretamente, esta tesis doctoral trata de evaluar el efecto de una dieta diseñada con el objetivo de reducir el potencial inflamatorio de la alimentación, sobre la sintomatología de la artritis reumatoide. El estudio, de un año de duración, se llevó a cabo en un grupo de 29 pacientes derivados del Servicio de reumatología del Hospital San Jorge de Huesca.

Tras el análisis de los resultados, se observó, que una pauta dietética basada en el control del potencial inflamatorio de la misma, es capaz de reducir los síntomas asociados a la artritis reumatoide, monitorizados mediante diferentes índices de actividad de la enfermedad (SDAI, DAS28 y CDAI), además de provocar una probable mejora en la capacidad funcional de los pacientes, y en marcadores inflamatorios como PCR y VSG. A pesar de ello, no se observaron cambios significativos en la calidad de vida global auto-percibida por los pacientes.

Por ende, esta tesis ofrece nueva evidencia del efecto que podría jugar la alimentación como coadyuvante al tratamiento farmacológico tradicional, y propone nuevas líneas de investigación que podrían complementar los resultados ya presentados.

I. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Según la Sociedad Española de Reumatología, entendemos por enfermedades reumáticas, todas las dolencias del aparato locomotor, es decir, aquellas que afectan a la musculatura, sistema óseo y articular; y que no son consecuencia directa de un traumatismo reciente (Alperi-López et al., 2014).

Dichas afecciones pueden comprometer las funciones del sistema musculoesquelético de una forma aguda o crónica, siendo los síntomas más comunes, el dolor y la inflamación. Sin embargo, el trasfondo de este tipo de enfermedades abre un abanico de complicaciones secundarias, tanto en el área afectiva, biomédica, psico-social, económica, y por consiguiente, en la calidad de vida global (Laas et al., 2009; Lisitsina et al., 2014).

El enfoque terapéutico para este tipo de patologías suele tener un abordaje estrictamente farmacológico; sin embargo, cada vez toma más repercusión la rehabilitación no farmacológica, y todas aquellas herramientas complementarias que permiten la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

1.1. Artritis reumatoide

A grandes rasgos, la artritis reumatoide se caracteriza por ser una enfermedad autoinmune, sistémica, crónica y de etiopatogenia desconocida (Khurana & Berney, 2005). Del mismo modo, dicha afección puede provocar limitación física, reducción de la productividad laboral del individuo y tiene una mayor tasa de mortalidad, en comparación con individuos sanos (Cross et al., 2009).

1.1.1. Etiología

Aunque la etiología de la artritis reumatoide sigue siendo desconocida, algunos estudios sugieren la interacción de factores ambientales con determinados factores genéticos como los principales responsables (Khurana & Berney, 2005).

Algunos de estos factores ambientales propuestos hasta la fecha, y que parece que podrían estar involucrados en el desarrollo de AR serían el tabaquismo, la exposición a sílice, algunos agentes infecciosos, la deficiencia de vitamina D, la obesidad y los cambios en la microbiota; aunque no todos poseen el mismo respaldo científico (J. Smolen et al., 2018).

Por otro lado, el desarrollo de AR también se liga de forma robusta con el componente genético de cada individuo. Entre el 30-50% de la influencia genética parece derivar del complejo mayor de histocompatibilidad de cada sujeto (MHC, "*Major histocompatibility complex*"), un grupo de genes que codifican unas moléculas de membrana encargadas de la presentación de antígenos. Estas moléculas del MHC, en los humanos también son conocidas como antígenos leucocitarios humanos (HLA, "*Human leukocyte antigen*") (Harris et al., 2006; Imboden, 2009).

Cabe destacar que, las moléculas del MHC pueden clasificarse en 2 grandes grupos; las MHC de clase I, que comprenden los subtipos A, B y C, y cuya principal función es presentar antígenos a los linfocitos T CD8+ (citotóxicos); y las MHC de clase II, que comprenden los subtipos DR, DQ y DP, y cuya función principal es presentar antígenos a los linfocitos T CD4+ (colaboradores/*helpers*). Concretamente, los alelos del gen HLA que se han relacionado de forma más robusta con el desarrollo de AR serían los del MHC de clase II, HLA-DR1 (HLA-DRB1*0101) y HLA-DR4 (HLA-DRB1*0104). Estos HLA comparten una secuencia de aminoácidos en las posiciones 70-74 de la tercera región hipervariable de las cadenas DR β , siendo ésta "glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina" (QKRAA) o "glutamina-arginina-

arginina-alanina-alanina" (QRRAA). Según la hipótesis del "epitopo compartido", la presencia de estas secuencias de aminoácidos en dichos HLA, se asociaría con una mayor incidencia de AR (Calder & Yaqoob, 2013; Firestein, 2003; Harris et al., 2006; Imboden, 2009; J. Smolen et al., 2018)

Sin embargo, la lista de *loci* de riesgo para la AR, no solo contempla estos genes, sino que también se incluyen otros muchos, como PTPN22, TNFAIP3, IRF5, RBPJ, STAT4, etc. (Stahl et al., 2010).

1.1.2. Prevalencia

La artritis reumatoide (AR) es la artritis inflamatoria más común, con una prevalencia que oscila entre el 0.5% y el 1%, existiendo una baja variabilidad entre países (Spector, 1990). La prevalencia en España es comparable al resto de países Mediterráneos, con un valor del 0,5%; y una distribución heterogénea, siendo menos frecuente en el medio rural (Carmona, 2002), y más común en el sexo femenino con una relación mujer/varón de entre 2:1 a 4:1 (Harris et al., 2006).

1.1.3. Fisiopatología y anatomía patológica

Si en algo destacan las enfermedades reumáticas, y concretamente la AR, es en su complejo mecanismo fisiopatológico, todavía sin elucidar completamente a día de hoy. A pesar de que en las últimas décadas se ha avanzado mucho en el conocimiento de la patogenia, aun quedan muchas incógnitas por resolver. El siguiente punto trata de hacer un compendio y desarrollo conceptual de los conocimientos actuales en la AR, expuestos de forma sencilla.

De una forma muy resumida, la AR podría definirse como una artritis poliarticular simétrica que puede afectar a cualquier articulación diartroïdal, aunque principalmente actúa sobre las pequeñas articulaciones diartroïdales de manos y pies (Khurana & Berney, 2005). El cuadro sintomatológico común se caracteriza por sinovitis de las articulaciones mencionadas. Dicha inflamación de la membrana sinovial puede desembocar en dolor y daño articular (Rubbert-Roth & Finckh, 2009), lo que puede conllevar a un daño tanto cartilaginoso como óseo permanente (Keystone, 2005).

A pesar de que los principales síntomas de la artritis reumatoide son a nivel articular, pueden darse casos de manifestaciones extraarticulares, demostrando así su carácter sistémico. Estas

manifestaciones son más comunes en el sexo masculino y pueden implicar a órganos, tejidos y sistemas variados como la piel, los pulmones, los ojos, los riñones, y a los sistemas cardiovascular, nervioso y gastrointestinal (Young & Koduri, 2007). Sin embargo, y a pesar de esa afección sistémica, el principal foco de acción de la AR continúa siendo la sinovial articular.

Mientras que se conocen algunos de los factores genéticos implicados, y la posible influencia que poseen ciertos agentes externos sobre estos pacientes predispuestos, no se ha logrado desentrañar cuáles son los mecanismos por los que se desencadena la respuesta localizada en las articulaciones. Aunque a día de hoy, existen ya algunas hipótesis basadas en infecciones sinoviales directas mediante la activación de receptores *toll-like*, o mediante mecanismos de mimetismo molecular. (J. Fu et al., 2013; Harris et al., 2006)

A continuación, se estudiará de forma más detallada la fisiopatología articular y las alteraciones de la respuesta celular y humoral; así como las manifestaciones clínicas en las que derivan.

1.1.3.1. Cambios histológicos y fisiopatología sinovial/articular

La inflamación o sinovitis articular media por un proceso de reclutamiento celular, infiltración, e hiperplasia de la membrana sinovial [Figura 1] (Alperi-López et al., 2014).

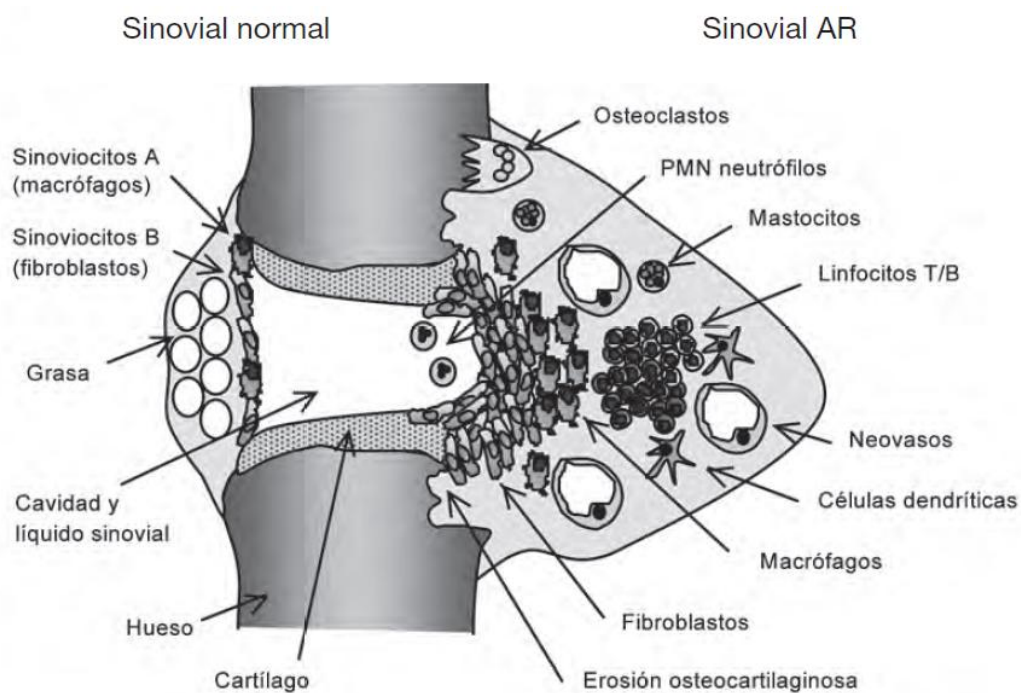


Figura 1. Estructura sinovial normal (izquierda), en contraste con sinovial afectada por AR (derecha). Imagen tomada de Alperi López et al., 2014.

Dicha membrana sinovial, se encuentra recubriendo a las articulaciones diartroidales, y es la encargada de generar el líquido sinovial que lubricará la articulación, y nutrirá al cartílago. A su vez, esta membrana se encuentra dividida en 2 secciones (Mor et al., 2005);

- 1) La “íntima” o *lining*, que se halla en contacto con el líquido sinovial, y posee un grosor de 1 a 3 capas de células. Esta capa, a su vez, se compone por 2 tipos de células: los sinoviocitos tipo A o macrófagos sinoviales (*macrophage-like-synoviocyte*, MLS), y los sinoviocitos tipo B o fibroblastos sinoviales (*fibroblast-like-synoviocyte*, FLS).
- 2) La “subíntima” o *sublining*, es la capa adyacente a la íntima, con una organización más aleatoria de células, tejido conectivo y vasos sanguíneos.

Durante la afección articular acontecida en la AR, y en respuesta a distintos estímulos que se detallarán en el siguiente apartado, la articulación sufre de diferentes alteraciones. En primer lugar, se produce un reclutamiento masivo de FLS y MLS en el lining, dando lugar a un tejido hiperplásico conocido como “*pannus*”. Este tejido será el principal responsable de la degradación del cartílago, a partir de la síntesis de distintas metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs) por parte de los FLS, como MMP-1, 3, 8, 13, 16, y principalmente, MMP-14; y cadherinas, como la cadherina 11 (Kiener et al., 2009; Noss et al., 2011). Las MMPs sintetizadas provocan la destrucción del colágeno tipo II presente en el cartílago y, por consiguiente, la pérdida de funcionalidad de éste. En este caso, la producción natural endógena de TIMPs (*Tissue inhibitors of MMPs*) por los FLS, no es suficiente para detener la cascada de destrucción que conlleva el gran incremento de síntesis y acción de las MMPs. De igual modo, el reclutamiento y activación de los MLS, dará como resultado un aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y Factor de necrosis tumoral α (TNF- α); éste último, concretamente, tiene un rol crucial en la activación de leucocitos, la producción de MMPs, y en la angiogénesis, por lo que produce un feedback positivo en el proceso inflamatorio. (Choy & Payani, 2001; McInnes & Schett, 2011; J. Smolen et al., 2018). Al mismo tiempo, y además del efecto del TNF- α , se ha observado que la IL-1 también es capaz de inducir la síntesis de MMPs (Harris et al., 2006).

Por otro lado, además de la pérdida de cartílago, se produce destrucción ósea a nivel periarticular. El proceso de erosión ósea en la AR se encuentra íntimamente ligado al estado inflamatorio, y deriva del incremento en la maduración y activación de los osteoclastos. Estas células son capaces de degradar la matriz mineral ósea mediante la producción de ácido y proteasas, como la catepsina K. A su vez, cabe destacar que, para que una célula precursora de osteoclastos de lugar a un osteoclasto maduro y activo, necesita de su activación mediada por el ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (RANKL). Este RANKL puede encontrarse

tanto en la superficie de los osteoblastos, como ser secretado por los linfocitos T, que se encontrarán aumentados en el *sublining* de la articulación reumática; y posteriormente, ligarse al receptor activador del factor nuclear κ B (RANK) de las células precursoras de osteoclastos (Schett & Gravallesse, 2012; J. Smolen et al., 2018).

De igual modo, este proceso puede verse afectado por la presencia de citoquinas, y particularmente TNF- α . En primer lugar, el TNF- α puede incrementar la síntesis de RANKL, dando lugar a una mayor probabilidad de interacción con su receptor (RANK). Por contraparte, disminuye la síntesis de osteoprotegerina (OPG), una proteína soluble que actúa como inhibidor del receptor RANK, uniéndose a su ligando RANKL, y disminuyendo su interacción [Figura 2] (Marotte & Miossec, 2008; Schett & Gravallesse, 2012; J. Smolen et al., 2018). De igual modo y de forma independiente, el TNF- α también aumenta la diferenciación de las células precursoras de osteoclastos a osteoclastos maduros, así como su acción; efecto que comparte con otras citoquinas como la IL-1, IL-6, y potencialmente IL-17 (Schett & Teitelbaum, 2009) [Figura 2]. Es por este motivo que la inhibición de dichas citoquinas se ha mostrado eficaz para disminuir el efecto erosivo óseo asociado a la AR (McInnes & Schett, 2011).

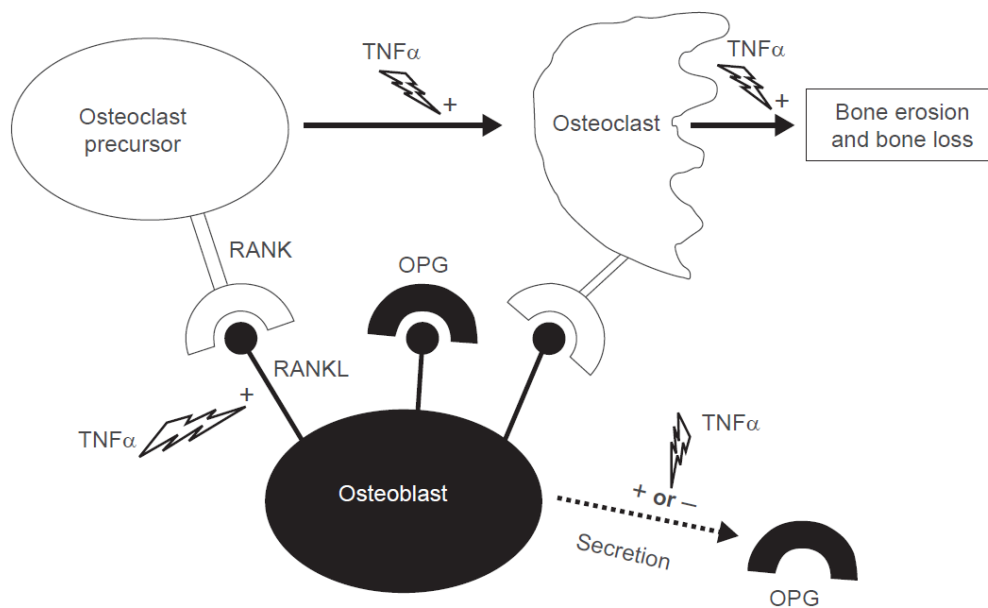


Figura 2. Efecto del TNF- α sobre la diferenciación y actividad de los osteoclastos. *Imagen tomada de Marotte & Miossec, 2008.*

Otro de los cambios histológicos que se dan en la articulación de los pacientes con AR es el aumento de la vascularización o neoangiogénesis. Este proceso tiene 2 objetivos principales;

abastecer de nutrientes al tejido hiperplásico, y favorecer el reclutamiento de células inmunitarias desde el torrente sanguíneo; ambos imprescindibles en la persistencia de la sinovitis crónica (Alperi-López et al., 2014). Dicho proceso se ve influenciado por un amplio grupo de citoquinas, quimiocinas y factores de crecimiento, como los factores de crecimiento de fibroblastos (FGFs "*fibroblast growth factors*"), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF "*platelet-derived growth factor*"), y especialmente, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF "*vascular endothelial growth factor*") (Paleolog, 2002, 2009). Es reseñable que la expresión del VEGF se ve incrementada por ciertas citoquinas como la IL-1 y el TNF- α (Paleolog et al., 1998); y por la hipoxia, habitual en la hiperplasia sinovial, y que a su vez, conllevaría a la formación de especies reactivas de oxígeno que podrían dañar la superficie articular (Shweiki et al., 1992; Taylor & Sivakumar, 2005). Recientemente también se han relacionado los niveles de VEGF circulantes con la actividad de la enfermedad, fortaleciendo la hipótesis de que la angiogénesis tendría un rol relevante en la patogenia de la AR (Y. H. Lee & Bae, 2018).

Sin embargo, pese a esta nueva vascularización, para que tenga lugar el paso de células inmunitarias del torrente sanguíneo a la sinovial, se necesitan de cambios en la permeabilidad endotelial y en la síntesis de moléculas de adhesión. Este hecho se verá mediado por distintos mecanismos que se abordarán en los siguientes apartados.

En último lugar, y para terminar con los principales cambios histológicos de la articulación afectada por la AR, centraremos la atención en la composición del líquido sinovial. Una de las modificaciones más significativas es el incremento de células polimorfonucleares (PMNs), concretamente de neutrófilos. Éstos provienen de la circulación sistémica, y a diferencia de las células mononucleares que quedan en el estroma sinovial, éstas difunden al líquido sinovial por paso directo, atraídos por agentes quimiotácticos como el componente activado de la escisión del quinto componente del complemento (C5a), el leucotrieno B₄ (LTB₄), el factor activador de plaquetas, y otras quimiocinas. Una vez que se hallan en el líquido sinovial, los neutrófilos amplifican la respuesta inflamatoria y ayudan a su cronificación. Este proceso viene mediado tras su activación, que da lugar a la generación de especies reactivas de oxígeno, la metabolización de ácido araquidónico, y la síntesis de proteasas e IL-1.

La movilización de los fosfolípidos presentes en las membranas que se produce tras la activación de los PMNs, da como resultado ácido araquidónico (AA) libre, que será metabolizado por diferentes vías enzimáticas. Su oxidación por las vías de las ciclooxigenasas (COX) dará lugar a prostaglandinas y tromboxanos, mientras que por las vías de las

lipooxigenasas (LOX) se generarán leucotrienos, que quedarán presentes en el líquido sinovial. Esta cuestión se abarcará de forma más extensa en los puntos siguientes.

A pesar de que la mayor parte de la síntesis de complemento se da lugar en el hígado, los macrófagos y fibroblastos sinoviales también pueden producirlo tras su activación por interferon γ (IFN- γ), IL-1 y TNF- α . Es por ello que quedarán presentes en el líquido sinovial de la articulación con AR (Harris et al., 2006).

Por último, el líquido sinovial del paciente reumático también verá incrementada su concentración en inmunocomplejos y células T reguladoras (CD4⁺ CD25⁺) (Leipe et al., 2005).

1.1.3.2. Alteración de la respuesta inmunitaria celular y humoral

La fisiopatología de la AR comprende la alteración de los dos principales sistemas de defensa del organismo, tanto la inmunidad innata, como la adquirida. Mientras que la susceptibilidad genética de la AR apunta a que los mecanismos involucrados implican una alteración de la presentación antigénica y la activación de los linfocitos T (D. M. Lee & Weinblatt, 2001); la presencia de autoanticuerpos resalta la importancia del papel de la inmunidad adaptativa. De hecho, uno de los factores que caracterizan la AR es la presencia esos autoanticuerpos; concretamente, el factor reumatoide (FR), un tipo de autoanticuerpo contra la porción Fc de las inmunoglobulinas G, y anticuerpos anti péptidos citrulinados (ACPAs “*Autoantibodies against citrullinated peptides*”) (Scherer et al., 2020; J. Smolen et al., 2016). Entre el 50-70% de los pacientes con AR son seropositivos para alguno de estos anticuerpos, o ambos (Barra et al., 2011; Nell-Duxneuner et al., 2010).

Como se ha comentado al inicio del apartado de etiología, el desarrollo de la AR comprende la interacción de determinados factores ambientales, con individuos predispuestos genéticamente. Dentro de estos factores ambientales, han tomado especial relevancia aquellos capaces de modificar ciertas estructuras proteicas propias mediante carbamilación, acetilación, pero especialmente, citrulinación (Scherer et al., 2020). El proceso de citrulinación es una modificación postraducciona, es decir, que se producen una vez ya ha sido sintetizada la proteína, y que convierte el residuo de arginina en citrulina; todo ello mediado por la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD) (Olivares Martínez et al., 2011). De forma más concreta, agentes como el tabaco pueden provocar dicha transformación postraducciona mediante activación de PAD en proteínas de la mucosa, incluyendo proteínas intracelulares (histonas), o proteínas de matriz (colágeno, fibrinógeno, fibronectina, etc) (Makrygiannakis et al., 2008). De igual modo, *P.gingivalis*, un microorganismo común en la enfermedad periodontal, también es capaz de sintetizar PAD, e inducir la citrulinación de proteínas (Dissick et al., 2010).

Estos nuevos epitopos formados tras el proceso de citrulinación son reconocidos y procesados por las células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas o los macrófagos. Posteriormente, se ligarán a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC II), y especialmente, a aquellos que contenían el “epítipo compartido”. De este modo, presentarán los autoantígenos en los tejidos linfoides a los linfocitos T para activarlos, los cuáles posteriormente, estimularán a los linfocitos B para que produzcan una serie de anticuerpos como los ACPAs y FR, que reconocerán proteínas propias (J. Smolen et al., 2018) [Figura 3, **a-b**].

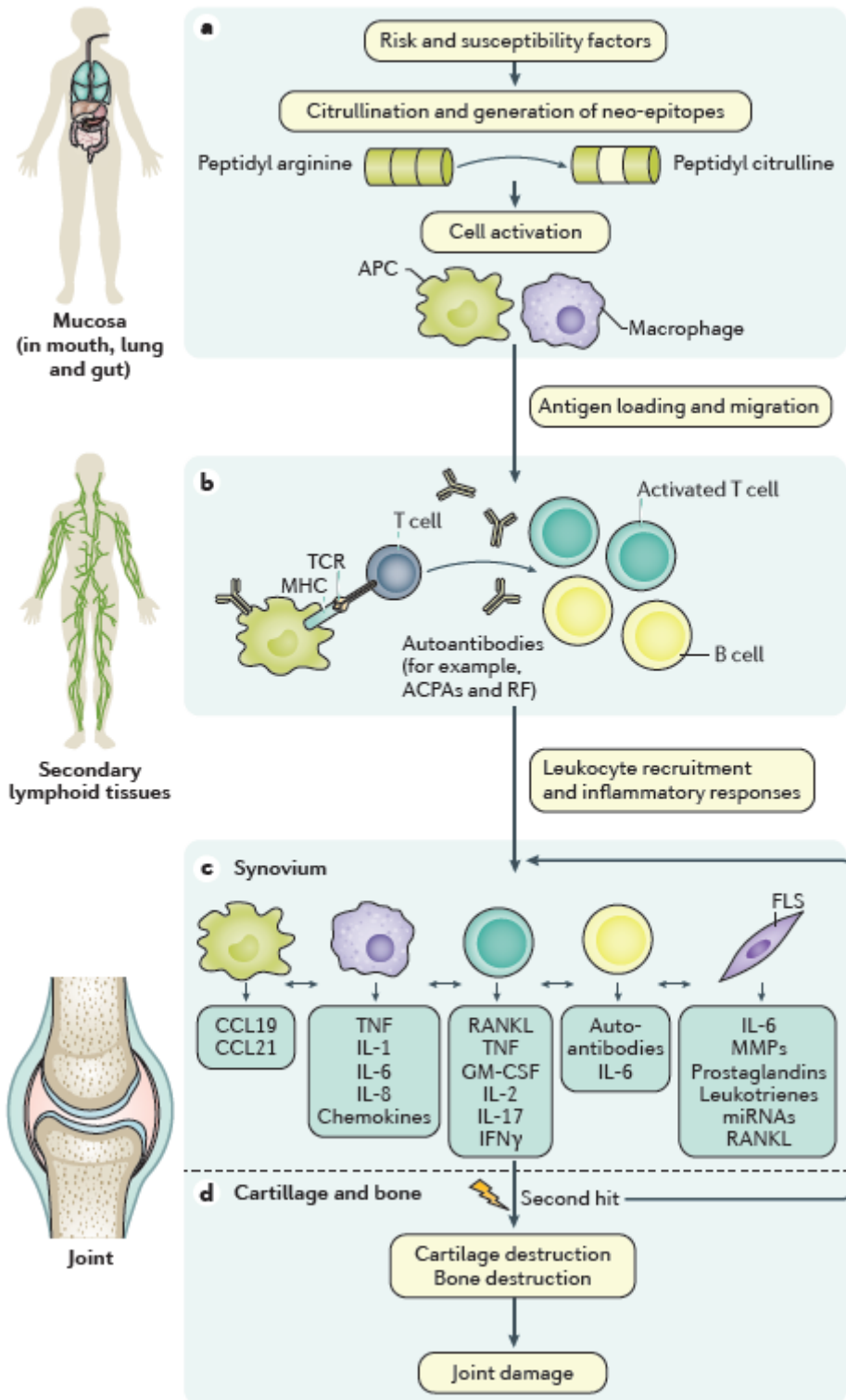


Figura 3. Mecanismos involucrados en el inicio y progresión de la AR. Imagen tomada de Smolen, 2018.

En la AR, como en otras enfermedades autoinmunes, el proceso de autoinmunidad, entendido como la presencia de autoanticuerpos, precede al desarrollo clínico de la propia patología. De hecho, la presencia de ACPAs puede detectarse a nivel serológico incluso hasta 10 años antes

del diagnóstico y primeras manifestaciones clínicas (Nielen et al., 2004; Rantapää-Dahlqvist et al., 2003). Este periodo es al que algunos autores denominan como “fase pre-Artritis reumatoide” o “Artritis reumatoide pre-clínica” (J. Smolen et al., 2016, 2018).

A lo largo de esta fase pre-clínica, tanto el tipo como la cantidad de epítomos de ACPAs se incrementa, al igual que las citoquinas proinflamatorias plasmáticas; todo ello antes de que dé comienzo la afección articular. Sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto por el cual se inicia el trastorno articular, o cuál es el desencadenante para que esto ocurra. Algunos autores consideran la posibilidad de que los inmunocomplejos formados podrían llegar a través de la circulación sistémica hasta la sinovial, creando allí una vasculitis previa, o simplemente con el paso directo de los inmunocomplejos a la membrana sinovial, dando lugar a la activación del complemento por la vía clásica; otra hipótesis sería que los propios anticuerpos difundiesen al tejido sinovial y actuaran directamente sobre antígenos presentes en el cartílago (Arend & Firestein, 2012).

Hay que remarcar que la única y mera presencia de autoanticuerpos no es suficiente para causar sinovitis crónica. De hecho, ciertos pacientes pueden sufrir una seroconversión negativa y dejar de presentar ACPAs/FR en suero; además de no llegar a desarrollar AR. (J. Smolen et al., 2018; Tanner et al., 2019). En estos casos, la susceptibilidad genética, y concretamente la ligada a la presencia de HLA con “epítomo compartido” parece un factor especialmente importante para el desarrollo de la patología articular (Hensvold et al., 2015; Terao et al., 2014). Sin embargo, en aquellos pacientes con AR establecida, la seropositividad a ACPAs suele distinguirse con un curso de la enfermedad más agresivo (Willemze et al., 2012).

En contraste, también puede darse la AR seronegativa a ACPAs, aunque se desconoce mucho más sobre su etiología y patología en general (Scherer et al., 2020).

Como se ha comentado anteriormente, se desconoce el motivo exacto y el mecanismo por el cual, a partir de este punto, la patología se localiza de forma tan directa sobre la sinovial articular (Arend & Firestein, 2012; Scherer et al., 2020). En cualquier caso, esta fase, denominada como “artritis reumatoide temprana”, se caracteriza por la inflamación articular, y está mediada por la infiltración de células mononucleares en la membrana sinovial, liderada especialmente por linfocitos T CD4+ y monocitos; éstos últimos, se diferenciarán a macrófagos en el tejido. En su conjunto, activarán las células mesenquimales, provocando la proliferación de los FLS, como se vio en el apartado anterior (J. Smolen et al., 2018) [Figura 3, c].

Los macrófagos presentes en la membrana sinovial asumen un papel muy importante en la patología reumática. Éstos pueden activarse mediante receptores *toll-like* (TLRs) o receptores

para dominios de oligomerización para la unión a nucleótidos “(NOD-like receptors [NLRs])”, pero también mediante citoquinas, inmunocomplejos o tras la interacción con células T. Una vez activos, actúan mediante la liberación de citoquinas como IL-1, IL-6, TNF- α , entre otras; pero también de especies reactivas de oxígeno, prostanoídes, MMPs, y a través de fagocitosis o presentando antígenos (McInnes & Schett, 2011). Concretamente, los macrófagos son los principales productores de TNF- α , una citoquina de gran relevancia en la fisiopatología de la enfermedad (Hochberg et al., 2019).

La producción de dichas citoquinas induce la síntesis de diversas moléculas de adhesión, tanto por parte de los FLS, lo que aumenta su fijación al cartílago, como por parte de las células endoteliales, que permitirán una mayor captación de leucocitos del torrente sanguíneo; siendo ambas funciones promotoras de una mayor afección articular (Carter et al., 2001; Jenkins et al., 2002). De hecho, los niveles de expresión de estas moléculas de adhesión se han correlacionado con la propia actividad de la enfermedad (Agarwal & Brenner, 2006; Littler et al., 1997). Concretamente, entre las moléculas de adhesión más estudiadas, y que tienen una relación más directa con el estado de la enfermedad, se encuentran las selectinas, las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1, ICAM-2), las moléculas de adhesión vascular (VCAM) (Hochberg et al., 2019), y las cadherinas; especialmente la cadherina-11, que ha sido recientemente foco de atención por su efecto sobre la adhesión entre FLS, la formación de *pannus*, y la destrucción del cartílago (Kiener et al., 2009; D. Lee et al., 2007; Valencia et al., 2004).

Este incremento de las moléculas de adhesión en las células endoteliales se complementa con el aumento de la permeabilidad vascular mediado por la prostaglandina E2, la fracción C5a del complemento (Guo & Ward, 2005), o la histamina, entre otras (Hochberg et al., 2019). La sinergia entre ambos procesos permite un reclutamiento consistente y constante de leucocitos hacia la zona afectada; en este caso la articulación.

Por otro lado, y continuando con las alteraciones celulares de la AR; cabe destacar que las células T CD4+ representan entre un 30 y 50% de las células de la sinovial reumatoide, mientras que las células plasmáticas o linfocitos B solo conforman el 5% (Efthimiou, 2019). Este hecho, en conjunto con la implicación genética de los HLA de clase II, que presentan de forma específica antígenos a los linfocitos T CD4+, hace considerar su implicación directa en la patología. Asimismo, para activar los CD4+ se necesita, además de la primera señal que corresponde a la unión del receptor del linfocito T (TCR “*T cell receptor*”) con el antígeno y regiones no polimórficas del MHC II, una segunda señal o “coestimulación” en la cual se ligan proteínas de membrana del linfocito T, como la CD28, con proteínas de membrana de las

células presentadoras de antígeno CD80/CD86 (B7-1/B7-2). El bloqueo de dicha coestimulación ha demostrado cierta eficacia en el tratamiento de la AR, lo que refuerza la hipótesis del vínculo que conlleva la activación de los linfocitos T CD4+ con la actividad de la AR. Sin embargo, no se sabe hasta qué punto el proceso de la enfermedad depende de su presencia y acción, ya que también se ha comprobado que en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida con bajos niveles de células T, o con tratamiento con anticuerpos anti-CD4; la progresión de la enfermedad continúa (Harris et al., 2006; Müller-Ladner et al., 1995).

Aunque en décadas pasadas se sostuvo la hipótesis de que la subpoblación de linfocitos T predominantes en la AR era casi exclusivamente del subgrupo T-helper 1 (“colaboradores”), en la actualidad se cree que la subfamilia de Linfocitos Th17, y sus interleuquinas (IL-17A, 17F, 21, 22 y TNF- α), encajan mejor en la explicación de la patogenia de la AR. Tanto el Factor de crecimiento transformante β (TGF- β “transforming growth factor β ”), como las interleuquinas 1 β , 6, 21 y 23, liberadas por los macrófagos y células dendríticas, promueven la diferenciación de los Linfocitos T CD4+ hacia el fenotipo Th17. Además, la IL-17A, en conjunto con el TNF- α , parecen activar los FLS y los condrocitos (McInnes & Schett, 2011).

Durante los primeros días tras el inicio de los síntomas articulares agudos, las muestras de biopsias sinoviales exhiben un incremento exacerbado de MMPs y otras enzimas, que serán las principales responsables de la destrucción de los tejidos. Además, y aparte de los ACPAs presentes, también contribuyen a la patogenia otros autoanticuerpos que comienzan a sintetizarse; y que reconocen inmunoglobulinas (como hace el FR), o nuevos epítomos derivados de la destrucción articular, como colágeno tipo II oxidado, glucosa-6P isomerasa o proteoglicanos (Steiner, 2007).

La cronicidad y perpetuación de la sinovitis, aunque se desconocen los mecanismos con exactitud, parece mediada por la activación recurrente y cíclica de los macrófagos (MLS) y fibroblastos (FLS) presentes en la sinovial (J. Smolen et al., 2018).

1.1.4. Sintomatología y manifestaciones clínicas

Una vez revisadas las alteraciones producidas a nivel histológico, celular y humoral; podemos entender mejor las manifestaciones clínicas que acontecen con la AR.

Como se ha comentado anteriormente, gran parte de la afectación cursa a nivel articular, desencadenando dolor, tumefacción, rigidez, y deformidades; con la consiguiente dificultad de

movilidad. Sin embargo, la AR también posee un componente sistémico, mediado principalmente por la inflamación crónica, que conlleva manifestaciones inflamatorias específicas en otros órganos, así como alteraciones sistémicas no específicas (Alperi-López et al., 2014).

Dichas manifestaciones extraarticulares pueden variar en función del sujeto, pero las más características son las siguientes (Hochberg et al., 2019):

- **Nódulos reumatoides:** Probablemente una de las manifestaciones más comunes y características de la AR. Se encuentran presentes entre el 20-60% de los sujetos con AR (Duró-Pujol, 2010), y se disponen en forma de masas ovales e indoloras, localizadas en zonas de presión. Su presencia tiene una alta correlación con factor reumatoide positivo, y suele ligarse con una mayor severidad y afectación a nivel extraarticular. Generalmente se encuentran formados por un área central de necrosis fibrinoide, y fibroblastos en su periferia.
- **Alteraciones hematológicas:** Entre las manifestaciones hematológicas, la más notable en el paciente con AR es la anemia normocrómica y normocítica. Existen distintos mecanismos a través de los cuáles este proceso puede explicarse (R. Straub, 2015), pero destacan aquellos mediados por la inflamación crónica, como; 1) El incremento de producción hepática de ferritina secundario a la inflamación, que captará el hierro (Fe) y disminuirá su disponibilidad para la síntesis de eritrocitos; 2) El incremento de producción hepática de hepcidina secundario a los altos niveles de IL-6, que a su vez, inhibe la salida de Fe del hígado, la absorción intestinal de Fe, y la salida de Fe de los macrófagos, todo ello limitando la disponibilidad de Fe para la síntesis de eritrocitos; 3) El incremento de la hemofagocitosis mediada por la inflamación, que además de reducir los niveles de eritrocitos séricos por la acción fagocítica de los macrófagos, se combina con la acción de la hepcidina, que impide que el hierro pueda salir posteriormente de éstos; y 4) La inhibición de la secreción de eritropoyetina causada por la inflamación. Por estos motivos, un aumento de la actividad de la enfermedad suele conllevar un empeoramiento de la anemia, y viceversa, un buen manejo y control de la enfermedad se correlaciona con una mejoría de la misma.

Por otro lado, también pueden producirse alteraciones en la coagulación cuando la enfermedad se encuentra en fase activa. Ciertas citoquinas como la IL-6 pueden incrementar la síntesis de fibronógeno a nivel hepático, que posteriormente podrá dar

lugar a la formación de fibrina, con efecto trombótico. A pesar de que existen mecanismos naturales para contrarrestar el efecto de la fibrina, como es el caso de la plasmina producida a partir del plasminógeno, con acciones fibrinolíticas; este proceso se ve alterado con la inflamación, ya que la PCR puede inhibir la conversión de plasminógeno a plasmina. Además, la inflamación también puede aumentar la producción plaquetaria y su actividad pro-coagulante (Esmon, 2005). Todo ello conlleva un riesgo cardiovascular incrementado.

- **Síndrome de Felty:** Se caracteriza por una combinación de AR, esplenomegalia y neutropenia (neutrófilos $< 2000\mu\text{L}$). Este síndrome es más común en pacientes seropositivos y de larga duración (Hochberg et al., 2019).
- **Manifestaciones pulmonares:** A pesar de que su prevalencia es alta en la AR, no siempre se diagnostican. Entre ellas se encuentran la pleuritis reumatoidea, los nódulos reumatoides subpleurales, la enfermedad pulmonar intersticial difusa, o la hipertensión pulmonar; ésta última, menos frecuente (Hochberg et al., 2019).
- **Alteraciones cardíacas y cardiovasculares:** La inflamación crónica puede derivar en manifestaciones cardíacas y vasculares, a través de vasculitis, amiloidosis, serositis, valvulitis y fibrosis. Entre ellas, la pericarditis asintomática es la afección más común en la AR, con una prevalencia del 50% de los individuos analizados (Bonfiglio & Atwater, 1969). De igual modo, la AR se presenta como un factor de riesgo para el desarrollo de Enfermedad coronaria, e incluso, y debido a su alta prevalencia en la AR, la propia “aterosclerosis” se ha propuesto como una manifestación extraarticular más (Van Doornum et al., 2002). Cabe destacar que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el paciente reumático, y que además, las cifras de mortalidad por esta causa se encuentran por encima de la población general (Choy et al., 2014; Gonzalez et al., 2008).
- **Manifestaciones oculares:** La afección más común es la queratoconjuntivitis seca, o popularmente conocida como “ojo seco”, que afecta entre el 10 y 20% de los pacientes con AR. Con una menor incidencia, también puede detectarse epiescleritis y uveítis, entre otras (Hochberg et al., 2019).

- **Alteraciones musculares:** Se ha comprobado que la masa muscular media de los pacientes con AR es estadísticamente inferior que la de los individuos sanos (Arshad et al., 2007; R. Straub, 2015), y que incluso, alrededor de 1 de cada 5 pacientes con AR activa podrían padecer de caquexia reumatoide, que se caracteriza por la presencia de sarcopenia y debilidad muscular (Ann Charlotte Elkan, Håkansson, et al., 2009).

Las modificaciones sobre la musculatura pueden explicarse por varias vías; entre ellas, la más destacable es la pérdida muscular asociada a la baja movilidad causada por el dolor articular, aunque también puede considerarse la inflamación como una causa secundaria de atrofia muscular. La activación del sistema inmune conlleva un incremento del gasto energético, siendo la glucosa y la glutamina, las principales fuentes que cubren este requerimiento (R. H. Straub et al., 2010). Por este motivo, y para cubrir dichas demandas, la inflamación crónica y de alto grado asociada a la AR, es capaz de inducir la proteólisis muscular para liberar glutamina, y aminoácidos neoglucogénicos como la alanina. De una forma más detallada; el TNF- α o la IL-1, mediante la activación del NF κ -B, pueden inducir la síntesis de proteínas catabólicas como la MURF-1 y la Atrogina-1 (Bodine & Baehr, 2014). De igual modo, durante la inflamación también encontramos una mayor concentración de PGE2 derivada del ácido araquidónico, la cual, a su vez, puede disminuir la activación de la vía de la mTORC, y disminuir así la síntesis proteica (Trappe & Liu, 2013).

Es importante tener en cuenta estos factores a la hora de evaluar la composición corporal del paciente reumático, ya que pueden ser un punto diferencial con la población sana, o incluso con pacientes con diferentes niveles de actividad de la enfermedad.

- **Vasculitis:** Es una complicación que afecta a las arterias de pequeño y mediano tamaño. Su incidencia ronda el 3,5% de los pacientes con AR, pero ha disminuido con el uso de los nuevos fármacos en los últimos años (Duró-Pujol, 2010). Su manifestación más habitual cursa con microinfartos en las yemas de los dedos, con posterior isquemia y, ocasionalmente, gangrena.
- **Resistencia a la insulina:** La resistencia a la insulina se expresa como resultado de un sistema inmune activado que, a su vez, conlleva una inflamación crónica. El motivo por el cual este mecanismo se justifica, es por la competencia energética entre las distintas células corporales, y aquellas activadas del sistema inmune. Como se ha comentado

anteriormente, para que el sistema inmune funcione, necesita de una fuente energética continua, y que no se vea mermada por la demanda de otras células corporales. Por ello, éste sistema, a través de los mecanismo que se explican a continuación, ejerce una inhibición energética competitiva frente a dichas células no inmunitarias (R. H. Straub et al., 2010).

La mayoría de células corporales necesitan de insulina para que la glucosa pueda entrar en la célula; ésta se une a su receptor y produce una cascada de reacciones que terminan en la traslocación de los transportadores de glucosa (GLUT-4) hacia la membrana, mecanismo por el cual, puede acceder ésta a la célula. Sin embargo, las células del sistema inmune pueden abastecerse de glucosa mediante otros transportadores GLUT, sin necesidad de insulina. El efecto de inhibición competitiva se produce a través de la secreción de citoquinas como el TNF- α , el cual impedirá la cascada de fosforilaciones del receptor de insulina necesarias para que los GLUT-4 sean traslocados a la membrana en las células no inmunitarias (Kalupahana et al., 2012; R. Straub, 2014; R. H. Straub et al., 2010). Esta hipótesis se ve reforzada por el hecho de que aquellos pacientes con AR tratados con fármacos anti - TNF- α , mejoran sus niveles de índice HOMA; traduciéndose en una mayor tolerancia al efecto de la insulina (Burska et al., 2015).

Esta resistencia a la insulina prolongada en el tiempo, podría desencadenar en diabetes tipo II e hiperinsulinemia (C. Liu et al., 2016), con las implicaciones que ello tiene para la composición corporal, el exceso de grasa, y la consiguiente dificultad para eliminarla, por el efecto inhibitor de la insulina sobre la lipasa sensible a hormonas (LSH) (Lan et al., 2019; Meijssen et al., 2001).

- **Depresión:** A pesar de que habitualmente no suele listarse como una manifestación extraarticular, la depresión suele presentarse con una alta prevalencia en estos pacientes; pudiendo considerarse ésta como un efecto indirecto de la propia AR (X. Fu et al., 2017; Matcham et al., 2013; Vallerand et al., 2019). Evidentemente, la perseverancia del dolor crónico, la autopercepción de la capacidad funcional mermada, o la falta de apoyo social, pueden ser, entre otras, causas incipientes de depresión en estos pacientes. A todas ellas, se le suma el efecto fisiopatológico que podría tener la propia inflamación crónica sobre el síndrome depresivo. Existe una correlación positiva entre los niveles de ciertas citoquinas, y la prevalencia de depresión; sin embargo, los mecanismos que explican esta relación todavía no están

completamente dilucidados (Dowlati et al., 2010; Figueiredo-Braga et al., 2018; Y. C. Li et al., 2019; Y. Liu et al., 2012; Pasco et al., 2010). Mientras que una explicación simple podría radicar en que, a mayor actividad de la enfermedad y mayor concentración de citoquinas proinflamatorias circulantes, promovería una mayor incapacidad, y por ende, conllevaría mayor depresión; existen también otras hipótesis mecanicistas que tratan de explicar esta ligazón entre ambos factores dentro de la patogenia de la enfermedad (Berk et al., 2013; Bullmore, 2018; Nerurkar et al., 2019).

1.1.5. Trascuro de la enfermedad

Como se puede concluir de los apartados anteriores, el proceso de la enfermedad en la AR es secuencial y progresivo. Generalmente se inicia a partir de una susceptibilidad individual que, en combinación con diversos factores ambientales, podrá derivar, o no, en una autoinmunidad. Una vez establecida la autoinmunidad, nos encontraremos en una fase preclínica, donde pueden alterarse los niveles de citoquinas, y comenzar la infiltración sinovial por células inmunitarias, aunque habitualmente sin síntomas aparentes. A partir de aquí, el proceso continuará en aumento, hasta que se den los primeros síntomas articulares, conocido como “AR temprana”. Si el proceso no se controla adecuadamente, desembocará en la degradación articular, malformaciones, y diversas manifestaciones extraarticulares; dentro de la fase de “AR establecida” (J. Smolen et al., 2018) [Figura 4].

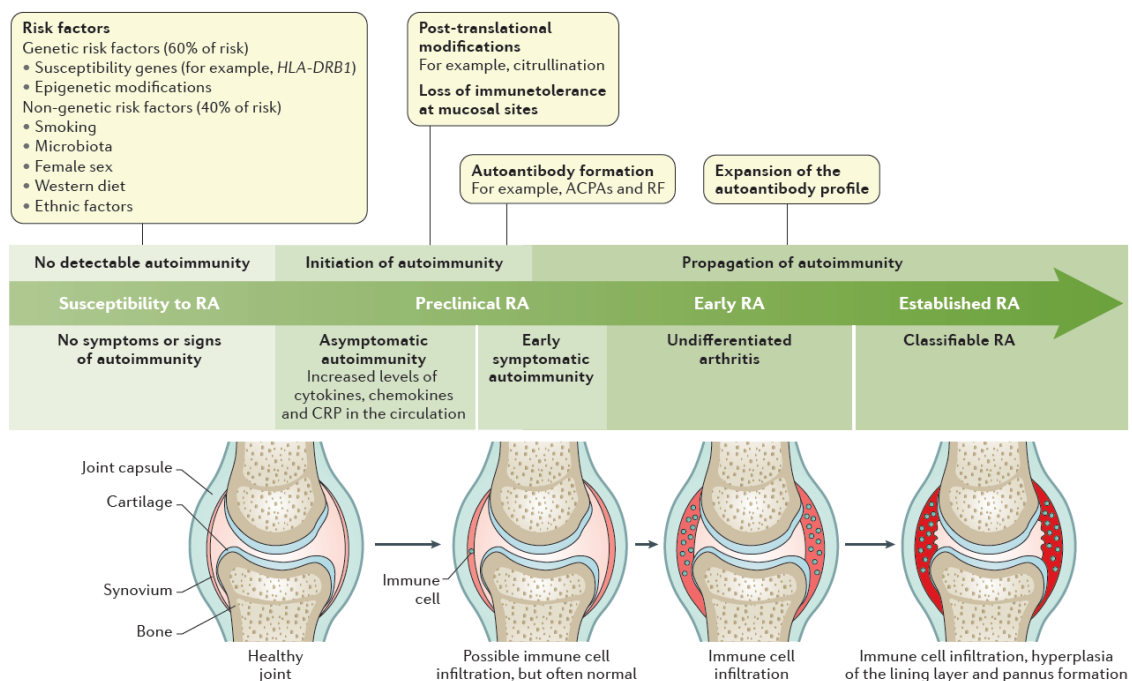


Figura 4. Desarrollo y progresión de la AR. Imagen tomada de Smolen, 2018.

1.1.6. Diagnóstico y tratamiento

A pesar de que el tratamiento de estas enfermedades suele abordarse desde un estricto enfoque farmacológico, se ha demostrado que un tratamiento o manejo multidisciplinar en el que de forma cuidadosa se seleccione tanto el tipo de intervención farmacología como el resto de ámbitos no farmacológicos, puede concluir en una mejora sustancial del manejo del dolor y calidad de vida (Cunningham & Kashikar-Zuck, 2013).

El tratamiento farmacológico para la AR es complejo y extenso. Al no ser una competencia clave de esta tesis, se realizará un abordaje sencillo y rápido del mismo; únicamente enumerando los principales tipos de fármacos utilizados (J. Smolen et al., 2018; Josef S. Smolen et al., 2020).

Los principales tipos de fármacos utilizados para el tratamiento de la AR son:

- **DMARDs** (Disease-modifying antirheumatic drugs) / **FARMEs** (Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad)
 - Sintéticos
 - Convencionales (Conventional synthetic DMARDs)
 - Dirigidos (Targeted synthetic DMARDs)
 - Biológicos
 - Originales (Biological originator DMARDs)
 - Biosimilares (Biosimilar DMARDs)
- **Glucocorticoides**: Una de sus principales acciones sobre la inflamación se produce mediante la inhibición de la fosfolipasa A₂; disminuyendo así la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos, que posteriormente pasaría a formar prostaglandinas y leucotrienos proinflamatorios mediante las vías de las COXs.
- **AINES**: Su principal efecto sobre la inflamación se produce a partir de la inhibición de las vías ciclooxigenasa (COX)

1.2. Inflamación y su fisiopatología

La inflamación es probablemente uno de los síntomas más característicos de la Artritis reumatoide, y que a su vez, determina la evolución y gravedad de la enfermedad. Como consecuencia de ello, y con el fin de presentar una base para la posterior justificación de la estrategia nutricional, en este apartado abordaremos de forma sencilla aspectos de la fisiología y fisiopatología de la inflamación.

La inflamación es un proceso fisiológico con carácter protector, que facilita la erradicación de determinados estímulos nocivos, a la vez que promueve la reparación de los tejidos dañados. Dicha inflamación puede verse causada por diversos estímulos, entre los que destacan las infecciones bacterianas o víricas, y el daño tisular por traumatismo (Medzhitov, 2008).

Los principales síntomas que definen la inflamación son la hinchazón, el calor, el rubor, el dolor y la pérdida de funcionalidad; y a su vez, todos ellos son el reflejo del incremento de la permeabilidad vascular y la perfusión sanguínea, acompañado de la atracción y extravasación de células inmunitarias hacia la zona afectada (R. Straub, 2015).

El proceso inflamatorio se ve orquestado generalmente en su fase aguda por el sistema inmune innato, aunque en procesos de inflamación crónica asociados a autoinmunidad, generalmente se ve reforzado por el sistema inmune adaptativo; como ya se detalló en el apartado anterior (R. Straub, 2015).

1.2.1. Inicio de la respuesta inflamatoria

Para que ocurra la respuesta inflamatoria, tienen que coexistir dos factores; un mecanismo iniciador capaz de desencadenarla, y un agente activador.

1.2.1.1. Inductores y sensores de infección y/o daño

El proceso inflamatorio da comienzo cuando se detecta la presencia de PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) o patrones moleculares asociados a patógenos, y/o DAMPs (damage-associated molecular patterns) o patrones moleculares asociados a daño. Los PAMPs, como su nombre indica, son distintas estructuras comunes a determinadas familias de microorganismos patógenos, como es el caso del lipopolisacárido (LPS) asociado a bacterias Gram negativas, o el ácido lipoteicoico de bacterias Gram positivas, entre otros (Calder & Yaqoob, 2013). De igual modo, la inflamación también puede producirse en respuesta al daño

tisular o traumatismo; en este caso, los DAMPs son compuestos procedentes de la muerte o ruptura celular, como por ejemplo, las proteínas de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1 o “*High mobility group box 1*”), el ácido úrico, las proteínas de shock térmico, o las proteínas S100, entre otras (Bianchi, 2007).

La presencia de estos PAMPs o DAMPs se detecta mediante distintos receptores de reconocimiento de patrones (PRRs “*Pattern Recognition Receptor*”) localizados en macrófagos y células dendríticas principalmente, aunque también se encuentran en otras células inmunitarias. En la actualidad, se conocen diferentes tipos de PRRs; como los receptores *Toll-like* (TLRs), los receptores lectina tipo C (CLRs), los receptores tipo RIG I (RLRs) o los receptores NOD-like (NLRs). Dentro de cada una de estas familias, a su vez, podemos encontrar numerosos subtipos, que identificarán diferentes compuestos; por ejemplo, los TLR4 detectan el LPS de las bacterias Gram negativas, además de otros compuestos víricos, y propios (Takeuchi & Akira, 2010).

En el momento en el que los PAMP/DAMP entran en contacto con los PRRs, se desencadena una cascada de reacciones que, en último lugar, permiten la interacción de diversos factores de transcripción con regiones promotoras del núcleo, aumentando así la expresión de varios genes proinflamatorios, lo que a su vez se traducirá en un aumento de la síntesis de diversos mediadores inflamatorios [Figura 5]. La diferencia entre estos mediadores sintetizados variará en función del ligando y receptor activado (Takeuchi & Akira, 2010).

1.2.1.2. Vías de transducción de señal

Aunque existen varios factores de transcripción que regulan para la expresión de genes proinflamatorios, los más estudiados son la familia de factores reguladores de interferón (IRFs), la proteína activadora 1 (AP-1), y especialmente, el factor nuclear kappa-B (NF-κB) (Takeuchi & Akira, 2010). Como se ha comentado anteriormente, cuando los PAMP/DAMP se unen a los PRRs, se activan unas vías de señalización intracelular que fosforilan los inhibidores a los que se encuentran unidos estos factores de transcripción, permitiendo así que éstos alcancen las regiones promotoras del núcleo. Una vez llegado ese punto, estos factores de transcripción inducirán la síntesis de citoquinas, quimiocinas e interferones, entre otros. Posteriormente, dichos mediadores actuarán sobre diferentes órganos diana para efectuar las distintas acciones que cursan durante la inflamación.

Además, las propias citoquinas sintetizadas, como la IL-1 β o el TNF- α , también inducen la fosforilación de las IKK (*Inhibitory- κ B Kinases*), aumentando la traslocación del NF- κ B al núcleo; y forjando así un ciclo de retroalimentación positiva (Harris et al., 2006).

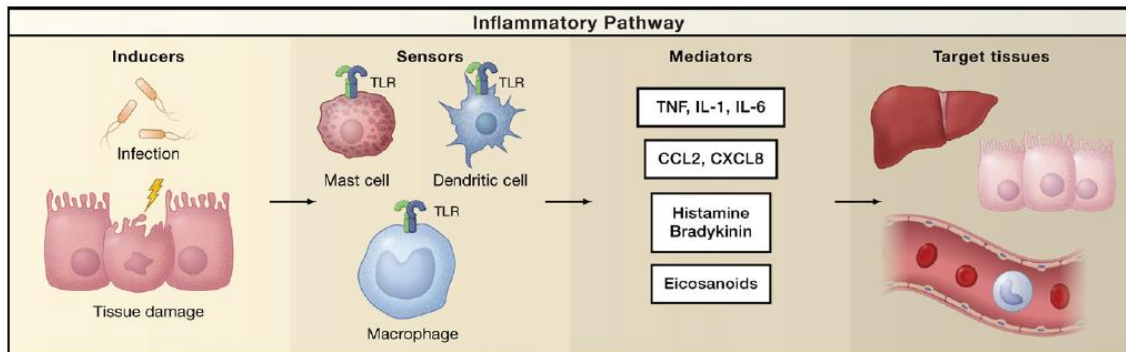


Figura 5. Esquema de la vía inflamatoria. Imagen tomada de (Medzhitov, 2010)

1.2.2. Amplificación de la respuesta inflamatoria

Los distintos mediadores inflamatorios tendrán diferentes acciones, que además, variarán en función del órgano o tejido diana sobre el que actúen.

A continuación, se muestra un resumen de los principales mediadores inflamatorios sintetizados, así como sus funciones dentro de la fisiopatología inflamatoria.

1.2.2.1. Activación sistema del complemento

El sistema del complemento es un conjunto de proteínas que sirven como primera línea de defensa del sistema inmune innato, y que “complementan” la acción de los anticuerpos. Dichas proteínas se organizan en 3 cascadas proteolíticas, clasificadas en función de su “mecanismo de activación”; existiendo así, activación por: 1) la vía clásica, 2), la vía alternativa, y 3) la vía de las lectinas. Todas ellas convergen en la fracción C3, y posteriormente en la fracción C5 del complemento. Las principales funciones de estas proteínas son la opsonización, la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad vascular, la quimiotaxis, y la lisis bacteriana mediante el “complejo de ataque de membrana” o MAC (*Membrane attack complex*) (Calder & Yaqoob, 2013; Guo & Ward, 2005; Hochberg et al., 2019).

Destacan especialmente las fracciones C3a y C5a por su capacidad para inducir la síntesis de moléculas de adhesión endoteliales y leucocitarias. De igual modo, y específicamente la

fracción C5a del complemento, también activa los mastocitos, los cuáles, a su vez, liberan TNF- α e histamina; ésta última, especialmente importante por su papel como vasodilatador y por su capacidad para incrementar la permeabilidad vascular (Calder & Yaqoob, 2013; Hochberg et al., 2019).

Mientras que la mayor parte de la síntesis de complemento se realiza en el hígado, también puede darse en menor medida en cerebro, riñón y tejido adiposo (B. P. Morgan & Gasque, 1997); e incluso, en los macrófagos y fibroblastos sinoviales durante la AR, tras su activación con IL-1, TNF- α e IFN- γ (Harris et al., 2006).

1.2.2.2. Mediadores lipídicos

Dentro del amplio abanico de funciones que pueden atribuirse a los lípidos corporales, se encuentra su función como mediadores inflamatorios.

Por su efecto y relevancia en el proceso inflamatorio, destaca especialmente el ácido araquidónico (AA); un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos (C20:4 n6). Éste se encuentra dispuesto en la posición 2 de los fosfolípidos de las membranas celulares, y se libera de éstos por la acción enzimática de la fosfolipasa A₂. Son diversos los estímulos que pueden inducir la acción de esta enzima, ya sean físicos, hormonales, mitogénicos, y especialmente, inflamatorios. Concretamente, citoquinas como TNF- α , IFN- γ y GM-CSF, pueden activar la fosfolipasa A₂ e inducir la liberación de AA para su posterior metabolización (Calder & Yaqoob, 2013; Hochberg et al., 2019; Serhan et al., 2010).

Una vez escindido de los fosfolípidos, el ácido araquidónico puede metabolizarse a través de diversas vías enzimáticas, para dar lugar a distintos eicosanoides [Figura 6]; como es el caso de las vías de las ciclooxigenasas y de las lipooxigenasas (Calder, 2006; Harizi et al., 2008)

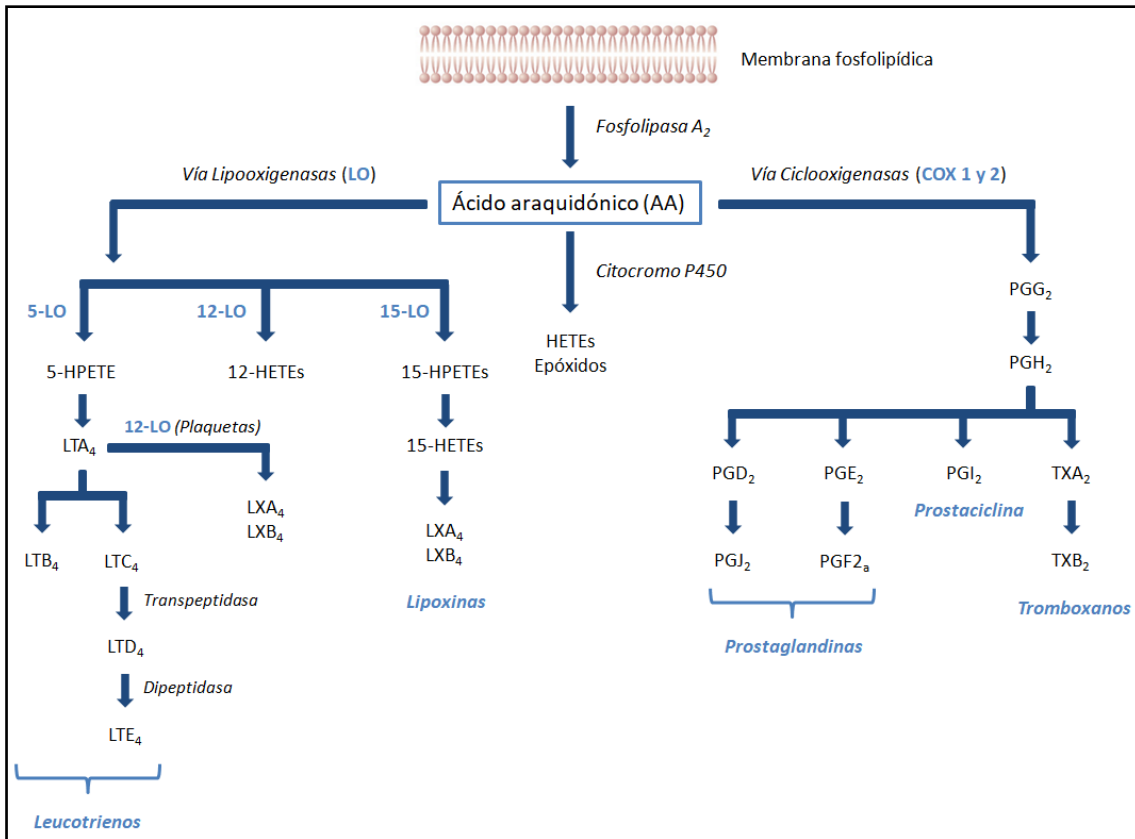


Figura 6. Eicosanoides derivados del ácido araquidónico. Adaptado de (Harizi et al., 2008; Hochberg et al., 2019)

Entre todo el espectro de leucotrienos, prostaglandinas y troboxanos sintetizados; la prostaglandina E₂ (PGE₂), derivada de la PGH₂, es especialmente relevante en el proceso inflamatorio. Ésta, además de ser un inductor de fiebre y estimular la migración de linfocitos T, en conjunto con la PGI₂, también promueve la vasodilatación y la hiperpermeabilidad vascular (Hochberg et al., 2019).

De igual modo, dentro de la familia de los leucotrienos, el leucotrieno B₄ (LTB₄) es el más importante para el proceso inflamatorio, ya que es capaz de activar los leucocitos, actuar como quimiotáctico para macrófagos y neutrófilos, e inducir la síntesis de moléculas de adhesión endoteliales como las integrinas (Kim et al., 2006).

Al igual que ocurría con la fosfolipasa A₂, en la que su actividad se veía inducida por citoquinas como IL-1 β , y TNF- α para liberar AA; la actividad de las enzimas COX y PGE sintasa, necesaria para la conversión de PGH₂ a PGE₂, también se ven incrementadas por éstas (Siljehav et al., 2012).

1.2.2.3. Activación endotelial, hiperpermeabilidad y reclutamiento celular

Una de las principales dianas de los mediadores inflamatorios es el endotelio vascular. Tras su activación, permitirá un mayor reclutamiento de células inmunitarias hacia la zona afectada; creando así un ciclo de retroalimentación positiva. Este es, probablemente, uno de los puntos clave en el proceso inflamatorio.

A pesar de que una pequeña parte de las células inmunitarias que actúan sobre el foco dañado o infectado procede del mismo espacio tisular dónde se encuentra la lesión, la mayor parte de ellas proviene del torrente sanguíneo. Para que se produzca la difusión de éstas al tejido afectado, deben darse una serie de procesos que la favorezcan.

En primer lugar, y gracias a determinados compuestos como la histamina liberada por la activación de los mastocitos, o la PGE₂, entre otros, se produce una vasodilatación en la zona adyacente a la lesión. Quizá, el síntoma macroscópico más claro de ello, es el enrojecimiento asociado al incremento del riego sanguíneo de la zona. Este hecho, a su vez, favorece la ralentización del flujo sanguíneo al paso por la zona afectada (Calder & Yaqoob, 2013; Hochberg et al., 2019; Serhan et al., 2010).

Además, y también por el efecto derivado de la histamina, de ciertas prostaglandinas y de la fracción C5a del complemento, se incrementa la permeabilidad endotelial. El primer síntoma derivado de este efecto es la hinchazón o edema, debida a la extravasación de plasma sanguíneo al espacio intersticial a través del endotelio hiperpermeable (Calder & Yaqoob, 2013; Hochberg et al., 2019; Serhan et al., 2010).

Sin embargo, para que se produzca un paso activo de leucocitos a la zona afectada, es necesario también los dos siguientes pasos; la expresión de moléculas de adhesión y la diapédesis de los leucocitos (Calder & Yaqoob, 2013; Hochberg et al., 2019; Serhan et al., 2010).

Pese a que la vasodilatación local disminuye la velocidad del flujo sanguíneo, es necesario un mecanismo que permita a los leucocitos adherirse al endotelio, para posteriormente difundir a la zona afectada. Este proceso se ve mediado por moléculas de adhesión. Las moléculas de adhesión son moléculas de superficie que permiten la interacción o ligazón entre distintas células. Existen distintas familias de moléculas de adhesión, cada una de ellas con sus características propias, y con distinta capacidad de ligazón. Las más conocidas son la familia de las selectinas, la familia de las integrinas, y la superfamilia de la inmunoglobulinas, donde se encuentran las ICAM y VCAM (Parkin & Bryony, 2017).

Dichas moléculas de adhesión se expresan tanto en el endotelio como en los leucocitos circulantes, por el efecto de citoquinas inflamatorias, además de por la propia activación de receptores tipo *Toll*. Cuanto más cercano está el foco de afección, mayor será la concentración de IL-1 β y TNF- α , y por consiguiente, mayor será la cantidad de moléculas de adhesión en el endotelio vascular (Calder & Yaqoob, 2013; Charo & Ransohoff, 2006; Hochberg et al., 2019; Parkin & Bryony, 2017).

Las primeras interacciones entre leucocitos, por ejemplo neutrofilos, y el endotelio vascular, se producen a través de selectinas; concretamente, de selectina-E en el endotelio y selectina-L en los leucocitos. Son interacciones fuertes pero de baja duración, por lo que considerando el efecto del flujo sanguíneo, consiguen un efecto de “rodamiento” de los neutrófilos por el endotelio vascular. Cuanto más nos acerquemos a la zona afectada, y mayor sea la concentración de moléculas de adhesión vasculares, mayor será la interacción endotelio-leucocito, y por tanto, menor la velocidad del rodamiento o “rolling” (se irá deteniendo). La fijación “fuerte” se producirá mediante otro tipo de moléculas de adhesión; generalmente, integrinas e ICAMs (Calder & Yaqoob, 2013; Charo & Ransohoff, 2006; Hochberg et al., 2019; Parkin & Bryony, 2017).

En último lugar, y tras realizarse la fijación “fuerte”, el leucocito debe pasar a través del endotelio, en un proceso denominado “diapédesis”. Para que esto ocurra, tiene que existir un mecanismo que atraiga ese leucocito hacia la zona afectada. Este proceso se lleva a cabo mediante quimiocinas, un tipo de citoquinas que provocan ese efecto de “atracción”. Existen multitud de quimiocinas, aunque suelen categorizarse en dos grandes grupos según dónde se localicen los residuos de cisteína. α -quimiocinas si los residuos de cisteína se encuentran separados por otro aminoácido (estructura CXC; donde C es cisteína y X otro aminoácido), o β -quimiconas si sus residuos de cisteína se encuentran unidos (estructura CC). Aunque estas son las dos principales familias, y las más numerosas, también existen otras con conformaciones diferentes, como estructuras tipo C, o CX₃C. Estas quimiocinas se producen por diversas células tras recibir el estímulo de otras citoquinas proinflamatorias. Algunas de las más conocidas son la IL-8, el MCP-1 (“*monocyte chemoattractant protein 1*”), e incluso la fracción C5a del complemento (Calder & Yaqoob, 2013; Charo & Ransohoff, 2006; Hochberg et al., 2019; Parkin & Bryony, 2017).

1.2.2.4. Acción celular local

El proceso inflamatorio continúa con la propia acción de las células que han sido reclutadas hasta la zona afectada, y que en última instancia, tienen como fin eliminar el “factor agresor” y reparar el tejido.

Aunque existen diferentes células involucradas en el proceso inflamatorio, como eosinófilos, mastocitos, basófilos, *natural killers*, neutrófilos, y macrófagos, entre otras; vamos a centrar la atención, únicamente, en estas dos últimas por su relevancia en el proceso (Calder & Yaqoob, 2013; Hochberg et al., 2019).

- Neutrófilos: Este tipo de granulocitos, también denominados como neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) por su núcleo con formas peculiares; son una de las primeras líneas de defensa corporales. Su concentración ronda el 50% del total de leucocitos del torrente sanguíneo, y actúan tanto en inflamación aguda, como en procesos crónicos.

Una vez son activados, sus mecanismos de acción son diversos. En primer lugar, actúan fagocitando las bacterias o cuerpos extraños, y posteriormente, atacándolos con distintos mecanismos; entre los que se encuentran: 1) Respuesta oxígeno-independiente; mediante la secreción de proteasas como metaloproteinasas, lisozima, catepsinas, y elastasa; y 2) Respuesta oxígeno-dependiente, mediante la acción de NADPH oxidasa para generar especies reactivas de oxígeno (ROS).

Su acción es mucho más eficaz cuando actúan sobre células opsonizadas o “marcadas”; ya sea con inmunoglobulinas o con fracciones del complemento (Calder & Yaqoob, 2013; Hochberg et al., 2019)..

- Macrófagos: Los macrófagos son células del sistema inmune innato, que actúan principalmente como fagocitos, pero también como células presentadoras de antígeno, al igual que las células dendríticas. Este hecho es el que los permite actuar como vínculo entre el sistema inmune innato y el adquirido o adaptativo. Los macrófagos circulan en forma de monocitos por el torrente sanguíneo, y es en el momento en el que difunden al tejido, atraídos por quimiconas (RANTES, MCP-1, TGF- β), cuando se diferencian a macrófagos. Una vez en el tejido, y gracias a que presentan varios receptores de superficie, éstos pueden activarse mediante la ligación con diversas moléculas; ya sean fracciones de complemento, interferón γ ,

inmunocomplejos, patrones moleculares asociados a patógenos como LPS, o citoquinas como IL-1 β , TNF- α e IL-6.

La activación de los macrófagos no sólo inducirá la fagocitosis de algunas de las moléculas identificadas, sino también la síntesis de proteasas, citoquinas proinflamatorias, quimiocinas, proteínas del complemento y eicosanoides. Generando así un entorno proinflamatorio, y dañino si no se resuelve a largo plazo.

Al igual que ocurría con los neutrófilos, los macrófagos también poseen receptores de membrana para ciertas opsoninas, como algunas fracciones del complemento. Este hecho es el que les permite actuar de forma más eficiente sobre moléculas/partículas ya opsonizadas.

Una vez fagocita la molécula identificada, actúan sobre ella distintas proteasas almacenadas en endosomas para destruirla. Posteriormente, los fragmentos resultantes de la degradación son captados por las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC II), para quedar expuestos en la superficie del macrófago. De este modo, los linfocitos T pueden identificar los antígenos ya procesados (Calder & Yaqoob, 2013; Hochberg et al., 2019).

1.2.3. Resolución de la inflamación

Al igual que ocurre con otros procesos corporales, la inflamación es un suceso que se activa mediante un estímulo, y que tiene un fin concreto. En situaciones fisiológicas, una vez este estímulo es erradicado, el tejido vuelve a la normalidad mediante un proceso denominado homeostasis.

De hecho, la resolución de la inflamación es imprescindible para evitar el daño asociado a la cronicidad de ésta, tanto a nivel local, como sistémico. Es más, un control ineficiente de la resolución de la inflamación, es uno de los factores clave en la patogénesis de enfermedades como la AR (Feehan & Gilroy, 2019).

Durante los últimos 50 años, la investigación en el campo de la inflamación se ha centrado en el entendimiento del proceso y la identificación de aquellos mediadores clave; para posteriormente bloquearlos y frenar su desarrollo. Un ejemplo claro de esto ha sido la investigación y desarrollo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o los corticoides. Sin embargo, en los últimos años, los esfuerzos se están focalizando hacia la comprensión de la

resolución del proceso, y en cómo activar o incentivar dichas vías. En efecto, a pesar de que inicialmente la resolución de la inflamación se veía como un proceso pasivo, cada vez hay más indicios que han dirigido el conocimiento hacia su entendimiento como un proceso completamente activo e interregulado (Serhan et al., 2011).

El primer paso para que se inicie la resolución de la inflamación, suele ser la eliminación del estímulo. Ya que, generalmente, mientras el estímulo que ha iniciado la respuesta inmune se mantenga, ésta se perpetuará (Calder & Yaqoob, 2013; Feehan & Gilroy, 2019).

Una vez el estímulo es extinguido, comienza la amortiguación de las señales proinflamatorias, proceso que consistirá en la inhibición o disminución de la síntesis de los mediadores inflamatorios. Uno de los muchos ejemplos, es el aumento de la síntesis de LRRC33 (*Leucine rich-repeat containing 33*), que interaccionará con los receptores *Toll-like*, impidiendo así la activación de las vías NF- κ B, y por consiguiente, la síntesis de citoquinas como TNF- α . Concretamente, el LRRC33 impide la interacción de diversos receptores *Toll-like* (TLRs) con sus respectivos ligandos; como es el caso del peptidoglicano y el TLR2, el lipopolisacárido y el TLR4, o el ADN bacteriano y el TLR9 (Akira & Takeda, 2004; J. Liu et al., 2013).

El siguiente paso, tras la amortiguación de las señales proinflamatorias, es el propio catabolismo de los mediadores inflamatorios previamente sintetizados, o la inhibición de éstos. Este paso se producirá de forma diferente según la molécula; por ejemplo, las PGs serán catabolizadas por la 15-hidroxi-PG deshidrogenasa, o por medio de la β -oxidación (Gilroy & De Maeyer, 2015); las quimiocinas se verán inhibidas por receptores señuelo como D6, DARC o CCX-CKR (Di Liberto et al., 2008; Jamieson et al., 2005). Ambos procesos disminuirán la vasodilatación local, la activación endotelial, la atracción celular, y en definitiva, el reclutamiento de células inmunes a la zona afectada.

De igual modo, los neutrófilos presentes en la zona, y que han sido reclutados por la acción inflamatoria, también deben ser eliminados o reducidos, en este caso, mediante un proceso de muerte celular programada conocido como apoptosis (Savill, 1997). Este suceso dará lugar a la muerte de la célula, y la consiguiente desintegración en diversos cuerpos apoptóticos, que posteriormente serán fagocitados en un proceso denominado como eferocitosis (Lauber et al., 2004). El reconocimiento de estas células y cuerpos apoptóticos se produce por cambios en la expresión de diversas moléculas de superficie, que hacen que sean reconocibles, y son conocidas como señales "*eat-me*"; entre ellas se incluyen nucleótidos, fosfolípidos y, especialmente, fosfatidilserina (Fadok et al., 2001).

Uno de los factores clave de este proceso, además de reducir el número de neutrófilos presentes en el tejido, es la inducción de cambios en el mismo macrófago que fagocita, diferenciándolo hacia un fenotipo antiinflamatorio e inmunoregulador (Paso de M1 a M2) (Ariel & Serhan, 2012; Bystrom et al., 2008). Una vez diferenciados hacia el fenotipo M2, inducirá la síntesis de citoquinas antiinflamatorias como IL-10, o factor de crecimiento transformante β (TGF- β “*Trasforming Growth Factor* β ”) (Fadok et al., 1998). Además, liberarán ciertos mediadores lipídicos derivados de los Omega-3, que ayudarán a finalizar el proceso inflamatorio, como resolvina E1 (RvE1), protectina D1 o maresinas (Schwab et al., 2007; Serhan et al., 2012).

1.2.3.1. Mediadores lipídicos especializados en la resolución de la inflamación

A lo largo del proceso inflamatorio, y como se ha visto en el apartado 1.2.2.2., se sintetizan diversos mediadores lipídicos como prostaglandinas o leucotrienos, que actuarán estimulando el flujo sanguíneo, y el reclutamiento de células inmunitarias hacia el tejido. De igual modo, una vez se inicia la resolución de la inflamación, existen otros mediadores lipídicos que actuarán de forma activa en este proceso resolutivo. Concretamente, hablamos de resolvinas, protectinas, maresinas y lipoxinas; todas ellas con potentes acciones “pro-resolución”. En su conjunto, estas moléculas se conocen como mediadores especializados pro-resolución (SPMs “*specialized proresolving mediators*”) (Serhan et al., 2015) [Figura 7].

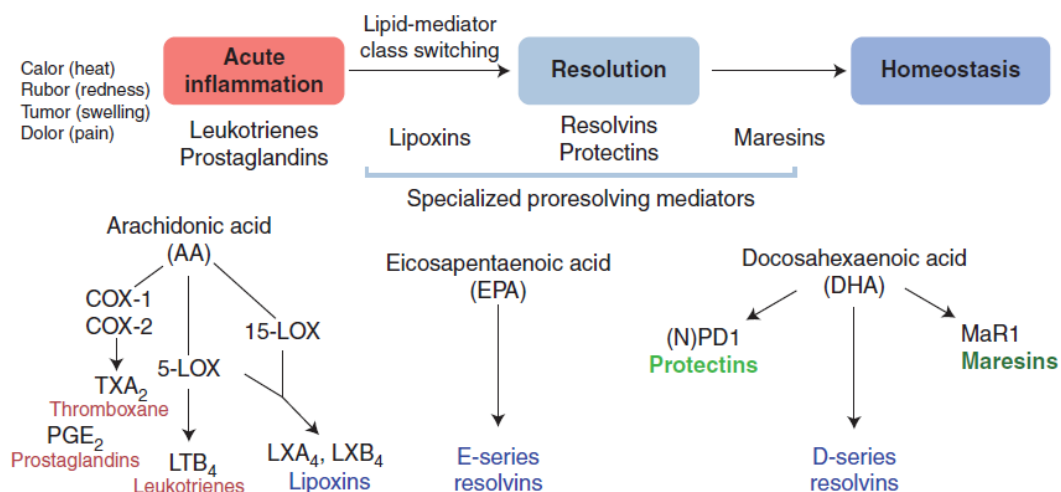


Figura 7. Biosíntesis de mediadores lipídicos. Imagen tomada de (Serhan et al., 2015)

Durante algún momento dentro del proceso inflamatorio agudo, los mediadores lipídicos cambian, pasando de ser predominantemente pro-inflamatorios a pro-resolutivos (Buckley et al., 2014). Este hecho se ve regulado incluso por los propios mediadores lipídicos en un efecto de retroalimentación negativa; como es el caso de la PGE₂, que además de ser un factor clave en el inicio de la inflamación, en las partes finales de ésta, también actuará como el principal inductor de cambios en la transcripción para enzimas como la 15-LOX. Estas vías enzimáticas, a su vez, darán lugar a ciertas moléculas pro-resolución como las lipoxinas (Levy et al., 2001; Serhan & Chiang, 2004), aunque también a resolvinas y protectinas (Hong et al., 2003; Marcheselli et al., 2003; Serhan et al., 2000, 2002).

En la misma línea, esta PGE₂, que tradicionalmente se ha considerado como puramente proinflamatoria, también realiza otras acciones inmunomoduladoras y “anti-inflamatorias” en las últimas fases de la inflamación (Feehan & Gilroy, 2019); a través de la inhibición de la proliferación de linfocitos T (Baker et al., 1981), o la supresión de la síntesis de citoquinas proinflamatorias por macrófagos y células dendríticas mediante IL-10 (Shiraishi et al., 2008).

Centrando de nuevo la atención en los SPMs, las acciones de éstos pueden ser diversas, y se diferencian según cada molécula; aunque todas convergen en un mismo efecto, la ralentización o remisión de la respuesta inflamatoria [Figura 8].

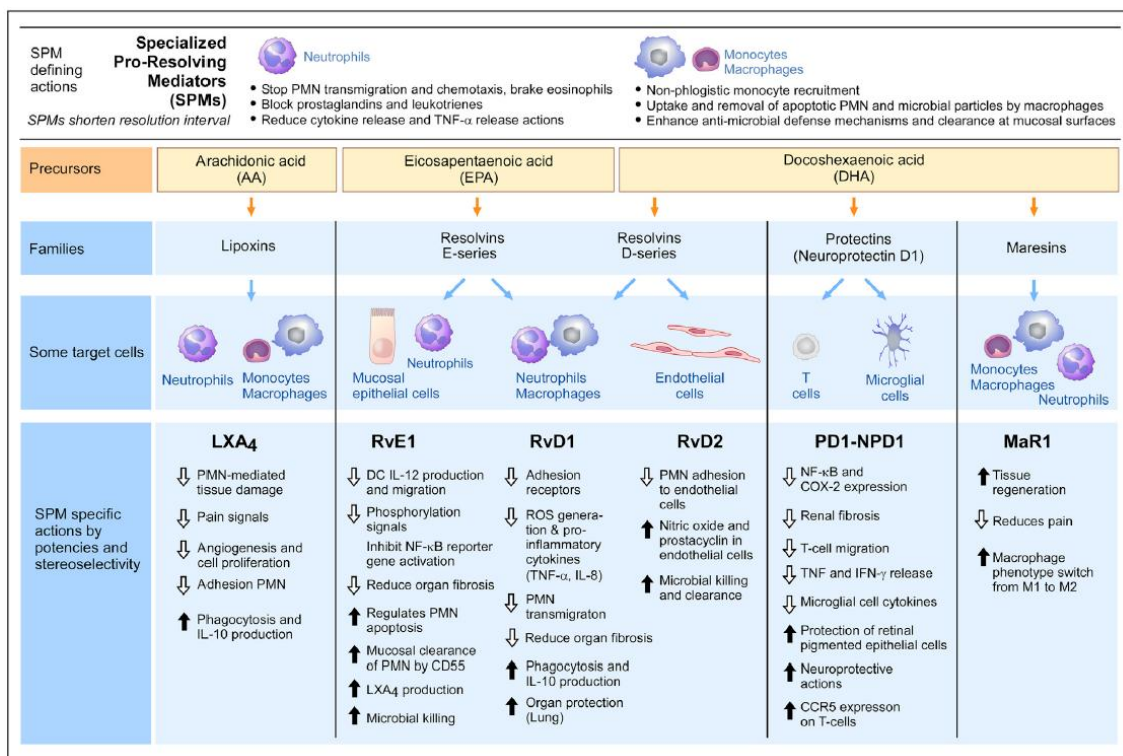


Figura 8. Acciones específicas de los SPMs. Imagen tomada de (Buckley et al., 2014)

1.2.4. Cronicidad de la inflamación

En ciertos casos, en los que por diversos motivos, la resolución de la inflamación no es adecuada, o el estímulo persiste, puede darse lugar a la cronificación de la inflamación; pasando de ser una inflamación aguda a una inflamación crónica. Este hecho puede observarse con facilidad con estímulos ambientales externos tipo alérgenos, o en casos de autoinmunidad (Buckley et al., 2014; Feehan & Gilroy, 2019; Serhan, 2010, 2014).

Por su parte, la inflamación crónica, además de poder desencadenar la fibrosis de los tejidos afectados, implica un riesgo metabólico y sistémico directamente proporcional al nivel de inflamación (Buckley et al., 2014; Feehan & Gilroy, 2019; Serhan, 2010, 2014).

1.3. Nutrición, Inflamación y Artritis Reumatoide

En los apartados anteriores se ha analizado la fisiopatología de la Artritis reumatoide, así como, de forma más concreta, la fisiopatología de uno de sus síntomas más característicos; la inflamación.

Sin embargo, y como se ha mencionado anteriormente, la inflamación es un proceso complejo, multifactorial, y de etiología variable. Dentro de los muchos factores que pueden desencadenar y modular una respuesta inmune inflamatoria, se encuentran las modificaciones dietéticas. A lo largo de esta sección va a abordarse el papel de la dieta y de ciertos nutrientes sobre la respuesta inflamatoria.

1.3.1. Nutrientes y su implicación en la inflamación

Existen diferentes nutrientes que, a través de múltiples mecanismos y debido a sus propiedades y funciones específicas, son capaces de modular la respuesta inmune y, por consiguiente, la inflamación. Es por este motivo que la nutrición puede jugar un papel importante en el manejo de distintas enfermedades crónicas, en las que la inflamación tiene un rol central.

1.3.1.1. Ácidos grasos e inflamación

Como bien es sabido, los ácidos grasos pueden clasificarse en función del número de dobles enlaces o “insaturaciones” que presentan sus cadenas hidrocarbonadas; dividiéndose en: 1) Saturados, si no presentan dobles enlaces, 2) Monoinsaturados, si contienen un doble enlace en su estructura, o 3) Poliinsaturados, si presentan más de un doble enlace. A su vez, los ácidos grasos insaturados pueden subclasificarse en función de la localización o posición del primer doble enlace desde el extremo metilo terminal en: a) Omega 3, si el doble enlace se encuentra en el tercer carbono desde el extremo metilo; b) Omega 6, si la insaturación se localiza en la posición 6 desde el extremo metilo; y c) Omega 9, si el doble enlace se encuentra en la posición 9.

1.3.1.1.1. Ácidos grasos poliinsaturados

Tanto los n-3, como los n-6, son necesarios para el correcto desarrollo de multitud de funciones corporales, sin embargo, los vertebrados carecen de las enzimas necesarias para generar insaturaciones o dobles enlaces en dichas posiciones de las cadenas hidrocarbonadas

de los ácidos grasos. Por estos motivos, es imprescindible que se incorporen a través de la dieta, y son conocidos como “ácidos grasos esenciales”. Concretamente, hablaríamos del ácido linoleico (LA “*linoleic acid*”, 18:2 n-6), que posteriormente puede convertirse en nuestro cuerpo en ácido araquidónico (AA “*arachidonic acid*” 20:4 n-6); y del ácido α -linolénico (ALA “ *α -linolenic acid*” 18:3 n-3), que se trasformaría en nuestro cuerpo en ácido eicosapentaenoico (EPA “*eicosapentaenoic acid*” 20:5 n-3) y en ácido docosahexaenoico (DHA “*docosahexaenoic acid*” 22:6 n-3) (Calder, 2011) [Figura 9].

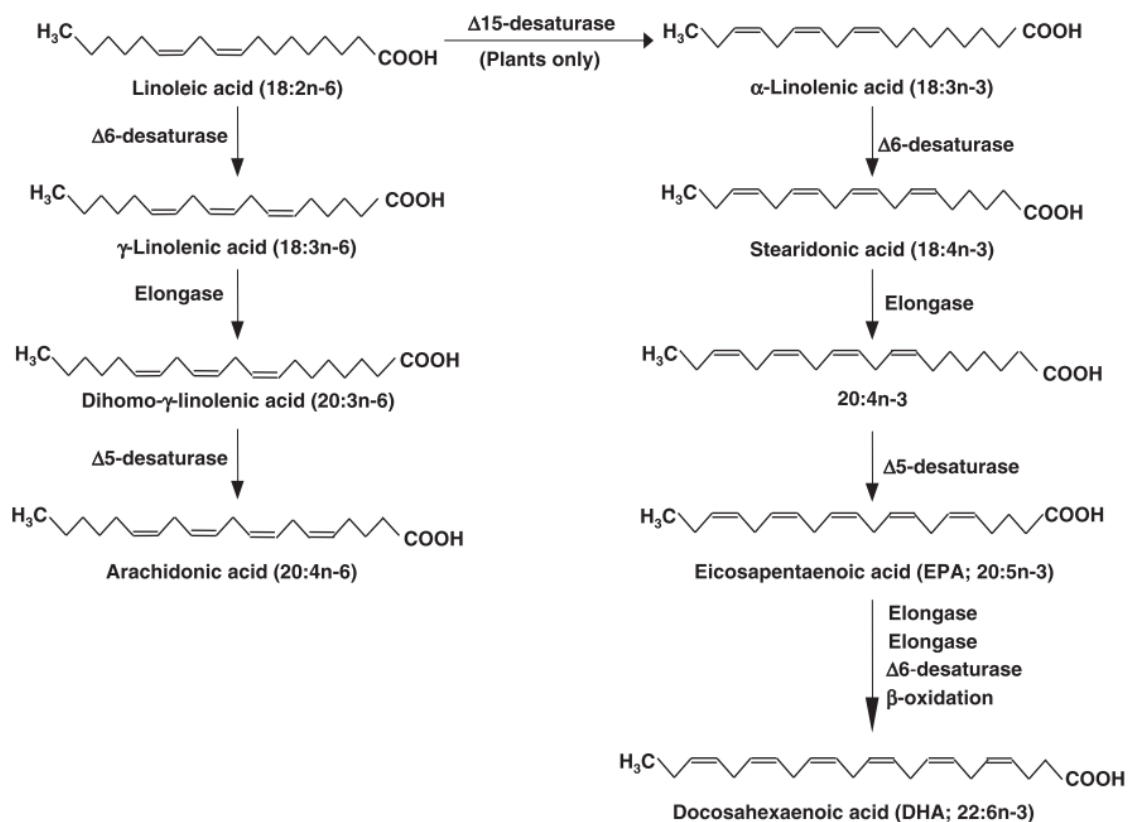


Figura 9. Biosíntesis endógena de ácidos grasos poliinsaturados. Imagen tomada de (Calder, 2011)

Tanto el EPA como el AA pueden incorporarse en los fosfolípidos de las membranas celulares, siendo éste uno de sus reservorios, y a partir de dónde se liberarán para producir diferentes funciones. Debido a que la concentración de ambos ácidos grasos es un reflejo directo de los lípidos ingeridos con los alimentos, las modificaciones dietéticas podrán alterar los niveles de

EPA y AA en las membranas celulares; y específicamente, también de aquellas presentes en células inmunitarias como son las de los neutrófilos (Calder, 2006; Healy et al., 2000).

A pesar de que parte de estos ácidos grasos pueden oxidarse para producir energía, o utilizarse en otras funciones, anteriormente ya se ha explicado la importancia que tienen como sustratos para la síntesis de diversos mediadores lipídicos con una influencia directa sobre la inflamación [Figura 10].

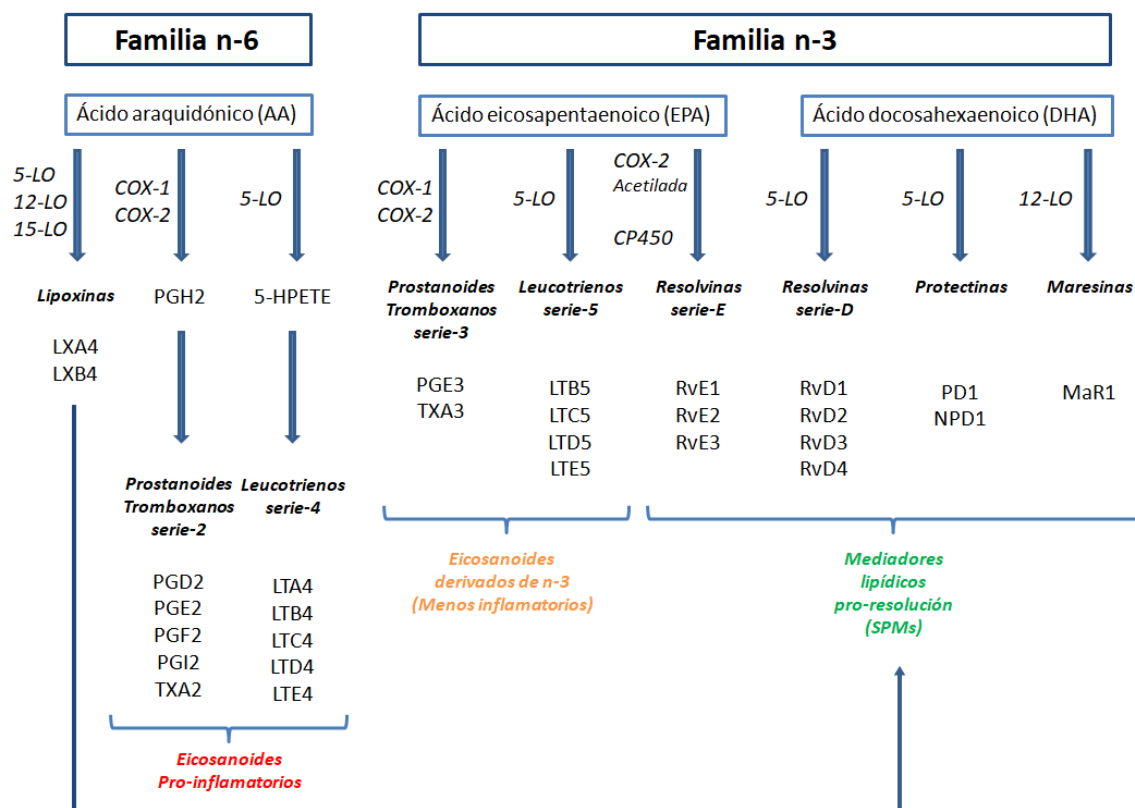


Figura 10. Biosíntesis de eicosanoides y mediadores lipídicos a partir de ácidos grasos poliinsaturados. Adaptado de (Simonetto et al., 2019).

Entre los eicosanoides sintetizados a partir de ácidos grasos, destacan por su efecto proinflamatorio los derivados del ácido araquidónico, siendo éstos, tanto prostaglandinas y tromboxanos de la serie 2, como leucotrienos de la serie 4. Entre los principales responsables de estos efectos se encuentran el TXA₂, que induce la síntesis de IL-1 β y TNF- α por las células mononucleares; la PGE₂, que estimula la vasodilatación e incrementa la permeabilidad

vascular; y el LTB₄, que actúa como potente quimiotáctico para neutrófilos (Firestein et al., 2017).

Por otro lado, se encuentran los eicosanoides sintetizados a partir de EPA, que son representados esencialmente por prostaglandinas y tromboxanos de la serie 3, además de por leucotrienos de la serie 5. La principal peculiaridad de estos eicosanoides es su efecto, que aun siendo también pro-inflamatorios, son considerablemente menos potentes que los derivados del AA. Este es el caso del TXA₃ en comparación con el TXA₂, o del LTB₅, que es entre 10 y 30 veces menos potente como quimiotáctico que el LTB₄; o la PGE₃, que aun siendo edemagénica, se produce en escasa cantidad y su efecto es mucho menos potente que el de la PGE₂ (Firestein et al., 2017).

Dicho lo cual, y debido a que: 1) La síntesis endógena de AA y EPA/DHA en nuestro cuerpo a partir de sus precursores dietéticos, LA y ALA respectivamente, se produce a través de las mismas vías enzimáticas; 2) La ingesta de Omega 3 (ALA, EPA y DHA) aumenta la proporción de éstos mismos en las membranas celulares, en detrimento de los Omega 6 (AA); 3) Las enzimas necesarias para la síntesis de eicosanoides (Ciclooxigenasa 1 y 2, y Lipooxigenasa 5) son compartidas por sendas vías metabólicas de Omega 3 y 6; y 4) El aumento de las concentraciones de EPA y DHA inhiben la Δ 5-desaturasa, necesaria para la formación endógena de AA (Calder, 2011; Czumaj & Śledziński, 2020; Davidson et al., 2018). Da lugar a que exista una inhibición competitiva entre ambas familias de ácidos grasos, condicionando que a mayor proporción de Omega 3 en la dieta, menor transformación de LA a AA, menor concentración AA en las membranas celulares, y por consiguiente, menor síntesis de eicosanoides derivados del AA (proinflamatorios); otorgando así, un efecto neto final mucho menos inflamatorio.

Sin embargo, esta regulación de la síntesis de eicosanoides mediante la competición Omega 3 / Omega 6, es una visión simple y clásica del efecto “antiinflamatorio” de los Omega 3, que queda muy lejos de la totalidad del efecto de éstos, que se ve potenciado además por otras vías de actuación que se exponen a continuación.

En primer lugar, y como ya se vio en el apartado de fisiopatología de la inflamación, a partir del EPA y DHA pueden sintetizarse diversos mediadores lipídicos pro-resolución (SPMs), como resolvinas, protectinas y maresinas (Serhan et al., 2015). Dichos SPMs actúan sobre la inflamación, inhibiendo la formación de TNF- α e IL-1 β , y reduciendo la migración leucocitaria a los tejidos afectados (Buckley et al., 2014).

En segundo lugar, los Omega 3 también son capaces de regular la señalización intracelular. Concretamente, mediante la modulación del efecto del NF- κ B y del PPAR- γ ; dos factores de transcripción que intervienen en la síntesis de citoquinas (Jump & Clarke, 1999). Como puede verse en la [Figura 11], tras la llegada de un estímulo inflamatorio, ya sea directo (LPS), o de amplificación de señal (citoquinas), se activan mediante fosforilación diversas kinasas (*i.e.*: IKK $\alpha/\beta/\gamma$), que su vez, fosforilarán el inhibidor del NF- κ B (I κ B); marcándolo para ser posteriormente degradado por el sistema ubiquitina-proteasoma. Una vez el NF- κ B es liberado de su inhibidor, puede traslocarse al núcleo, dónde aumentará la expresión de genes que codifican para proteínas proinflamatorias; como es el caso de citoquinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6), factores quimiotácticos (MCP-1), moléculas de adhesión (ICAM-1) o enzimas (COX-2), entre otras (T. Liu et al., 2017).

Entre los efectos que tienen los Omega 3 sobre estas vías, se encuentra la inhibición de la fosforilación de las IKK. Tanto EPA, como DHA, pueden unirse a receptores transmembrana del sistema inmunitario, como el receptor GPR120; desencadenando así la inhibición de la fosforilación de las IKK. Una vez que las IKK son inhibidas, se impide la degradación del inhibidor del NF- κ B (I κ B), y por consiguiente, la traslocación del NF- κ B al núcleo, que daría lugar a la síntesis de proteínas proinflamatorias (Calder, 2011; Im, 2012; Oh et al., 2010). De igual modo, la RvE1 y la RvD1, también impiden la fosforilación de las IKK, y por ende, la activación del NF- κ B (Arita et al., 2005, 2007; Kohli & Levy, 2009; Recchiuti et al., 2011).

Por otro lado, EPA y DHA también son ligandos del PPAR- γ , otro factor de transcripción nuclear, que en este caso, impide la activación del NF- κ B. Tanto EPA, como DHA pueden unirse como ligandos al PPAR- γ para activarlo. Los mecanismos a través de los cuales el PPAR- γ induce la inactivación del NF- κ B son todavía desconocidos, aunque se postulan distintas hipótesis; como la inhibición competitiva por el mismo sitio de unión al núcleo, o la degradación de la subunidad p65 "RelA" del NF- κ B (Korbecki et al., 2019; Magee et al., 2012). De igual modo, la RvD1, derivada del DHA, también actúa como ligando del PPAR- γ , activándolo, e impidiendo las acciones indirectas del NF- κ B (Z. Liao et al., 2012).

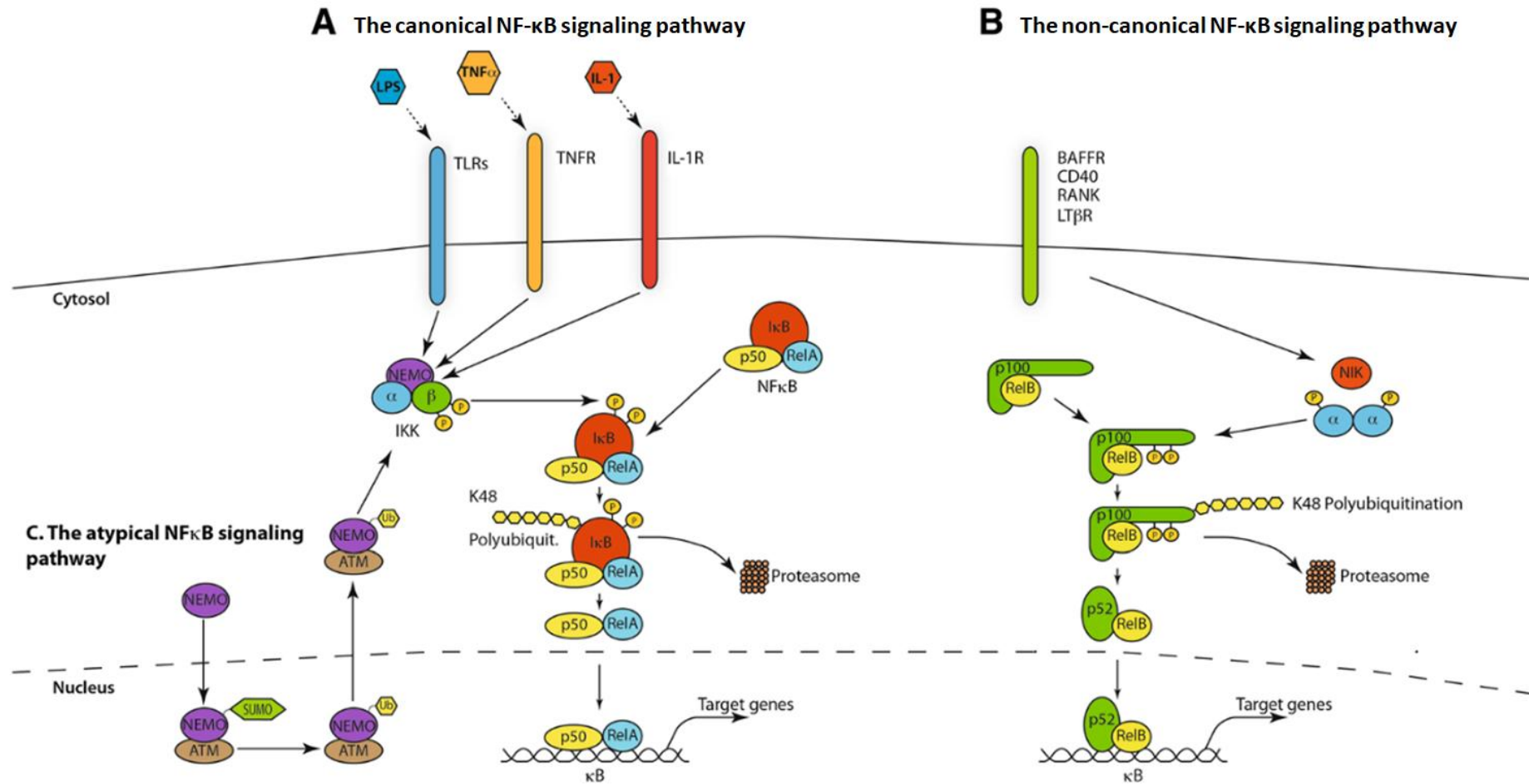


Figura 11. Vías de activación del NF-κB. Imagen tomada de (Hoesel & Schmid, 2013). NF-κB = p50+p65 "RelA"

En último lugar, y para terminar con las acciones antiinflamatorias mediadas por los Omega 3, cabe mencionar la capacidad del EPA y DHA de reducir la expresión de antígenos leucocitarios humanos en los monocitos, concretamente HLA-DR y HLA-DP (Hughes & Pinder, 2000). Debido a la importancia que tienen estas proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC II) en la patogenia de algunas enfermedades autoinmunes con desregulación de la presentación antigénica, y los altos niveles de éstas que se encuentran en linfocitos T y células sinoviales de pacientes con AR (Firestein & Zvaifler, 1987); se tiende a pensar en la posible implicación de los Omega 3 en dicho proceso (Firestein et al., 2017).

Una vez explicadas las bases fisiológicas y mecanicistas, a través de las cuales, los Omega 3 pueden actuar sobre la inflamación, cabe evaluar si la aplicación de éstos en la dieta, tendría un efecto significativo en la inflamación, o sintomatología inflamatoria. En este sentido, se ha comprobado cómo la suplementación con aceite de pescado, una de las mejores fuentes dietéticas de Omega 3, disminuye la producción de PGE₂ (Caughey et al., 1996), TXA₂ (Caughey et al., 1996), TXB₂ (Jiang et al., 2016) y LTB₄ (Jiang et al., 2016; T. H. Lee et al., 1985) en humanos, a la vez que se incrementa la síntesis de TXA₃ (Fischer & Weber, 1983) y LTB₅ (Sperling et al., 1993). De igual modo, y al igual que ocurre con los cambios producidos en la síntesis de eicosanoides con la suplementación de Omega 3, también se induce un incremento en la síntesis de resolvinas (Mas et al., 2012); éstas, a su vez, ya han demostrado su eficacia en la reducción del dolor y rigidez en artritis inducida en modelos murinos (Lima-Garcia et al., 2011). Por otro lado, y según los resultados del meta-análisis de Goldberg y Katz, la suplementación durante 3-4 meses con, al menos, 2.7g EPA-DHA / día, reduce de forma significativa el dolor articular, la rigidez matutina, el número de articulaciones dolorosas y tumefactas, y el consumo de AINEs, en pacientes con AR (Goldberg & Katz, 2007). Dichos resultados han sido reafirmados en meta-análisis posteriores (Gioxari et al., 2018; Y. H. Lee et al., 2012; Senftleber et al., 2017). Cabe destacar que, este efecto puede verse modificado en función del ratio Omega 3 / Omega 6 de la dieta, siendo menos notable a mayor concentración de AA (Olaf Adam et al., 2003).

Por todos estos motivos, la suplementación con Omega 3 podría ser útil como coadyuvante a la terapia tradicional farmacológica. De hecho, se ha comprobado en pacientes tratados con fármacos modificadores de la enfermedad (DMARDs), que la suplementación con Omega 3, mejoraría las capacidades funcionales auto-reportadas, la rigidez articular, la velocidad de sedimentación globular, disminuiría el consumo de AINEs, y favorecería la remisión de los síntomas (Galarraga et al., 2008; Kjeldsen-Kragh et al., 1992; Proudman et al., 2015).

En contraparte a los Omega 3, tenemos el AA, un ácido graso Omega 6 que, como ya se ha visto, tiene un rol crucial en la instauración del proceso inflamatorio a través de sus eicosanoides derivados. Sin embargo, también tiene un papel importante en la resolución del mismo. En cierto momento del proceso inflamatorio, la PGE₂ y PGD₂ sintetizadas a partir de AA, modifican la expresión de genes que codifican para 15-LO, induciendo así la síntesis de lipoxinas a partir de AA (Serhan & Chiang, 2004) [Figura 12]. Dichas lipoxinas, tanto LXA₄, como LXB₄, actúan como potentes factores pro-resolución, sobre todo en procesos de inflamación aguda. Entre otros, el efecto pro-resolución de la lipoxina A₄ se debe a que inhibe la traslocación del NF-κB al núcleo, impidiendo así la formación de citoquinas proinflamatorias por esta vía, como el TNF-α (Kure et al., 2010).

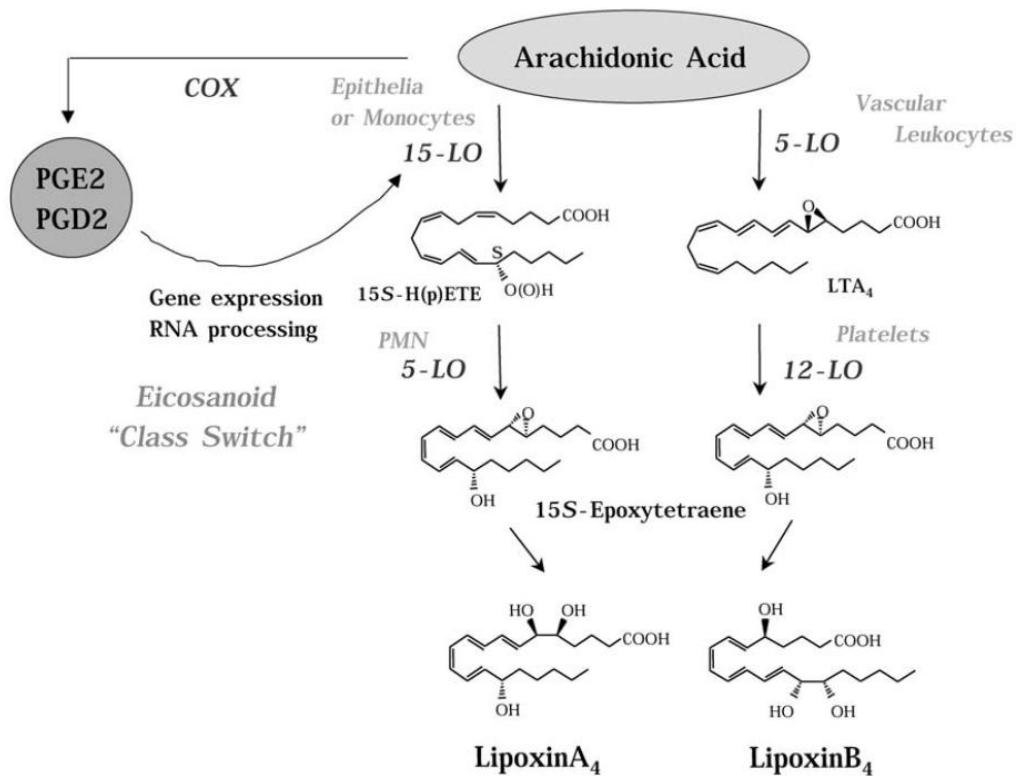


Figura 12. PGE₂ y PGD₂ como inductores de la síntesis de lipoxina A₄. Imagen tomada de (Serhan & Chiang, 2004)

1.3.1.1.2. Ácidos grasos saturados

Al igual que ocurre con los ácidos grasos insaturados, los ácidos grasos saturados son un grupo heterogéneo de grasas que pueden subdividirse en función de la longitud de su cadena. A

pesar de que habitualmente suelen estudiarse en su conjunto, la realidad es que poseen propiedades diferentes.

En relación a la inflamación, existen varios ácidos grasos saturados que tendrían una especial relevancia. En primer lugar, la ingesta de ácido láurico (C12:0), ácido palmítico (C16:0) y/o ácido esteárico (C18:0) pueden inducir la expresión de COX-2 a través de un mecanismo dependiente de NF- κ B. Entre ellos, el que mayor capacidad de activación tiene de este mecanismo, es el ácido láurico (Hwang et al., 2016; J. Y. Lee et al., 2001; Rocha et al., 2016).

El proceso a través del cual, estos ácidos grasos pueden inducir una respuesta inflamatoria, es por activación directa de los receptores TLR4. Del mismo modo que estos receptores son activados por el LPS bacteriano (Mehta et al., 2010), pueden ser activados por otros ligandos aislados. Concretamente, en este caso, el LPS está formado por distintas partes, entre las que se encuentra el Lípido A, conformado a su vez, por un conjunto de 6 ácidos grasos saturados de entre 12 y 16 carbonos. Es por este motivo que, igual que el LPS en su conjunto activa los TLR4, dichos ácidos grasos saturados aislados también serían capaces de hacerlo. Una vez activado el receptor, se desencadena una cascada de fosforilaciones que termina en la traslocación del NF- κ B al núcleo, con la consiguiente síntesis de citoquinas y enzimas proinflamatorias (Macedo Rogero & Calder, 2018; Ruiz-Núñez et al., 2016).

De algún modo, parece que éste hecho se exagera o podría presentar una relación con la composición corporal del individuo. Mientras que en pacientes con normopeso, el incremento de ácidos grasos saturados medidos en plasma y en la membrana lipídica, no provocaría un incremento de IL-6; en pacientes obesos sí que tendría una correlación positiva significativa (Fernández-Real et al., 2003; Klein-Platat et al., 2005).

Por otro lado, se encuentran los ácidos grasos saturados de cadena corta (SCFA "*short chain fatty acids*"), entre los que destacan el ácido acético, el ácido propiónico y el ácido butírico; con cadenas de 2, 3 y 4 carbonos, respectivamente. Estos ácidos grasos pueden proceder de la grasa dietética, o como resultado de la fermentación de carbohidratos por la propia microbiota intestinal. Una vez en el lumen intestinal, estos SCFA, son aprovechados por los colonocitos para obtener energía; siendo el butirato el más utilizado, y representado en su totalidad, entre el 60-70% de la energía utilizada por los colonocitos. Sin embargo, estos SCFA tienen también otras funciones, además de la energética; como son la regulación de la motilidad, la adipogénesis, la absorción de agua/electrolitos, y la función inmune. La mayoría de estos efectos, son atribuidos, en parte, a la capacidad reguladora que tienen sobre receptores acoplados a proteínas G (GPCRs "*G-protein-coupled receptors*") como GPR41 y GPR43; y sobre

la actividad inhibidora de la histona deacetilasa (HDAC) (Calder & Yaqoob, 2013; Ruiz-Núñez et al., 2016).

Por consiguiente, existen varios mecanismos propuestos, a través de los cuáles, este tipo de ácidos grasos de cadena corta podrían regular la respuesta inmune e inflamación. Sin embargo, a la hora de aplicarlos como tratamiento a humanos, sus efectos no están completamente claros. En un metaanálisis reciente de McLoughlin y *cols.* se analizó el efecto de suplementación con SCFA sobre diversos marcadores inflamatorios, ofreciendo un resultado en el que el 40% de los ensayos sí mostraban una mejoría significativa, mientras que el otro 60% no hubo cambios significativos (McLoughlin et al., 2017). Debido al escaso número de ensayos, a las diferencias en el tipo y modo de aplicación de los SCFA, y la variedad de pacientes y marcadores evaluados, se deberían ampliar estos datos con nuevos ensayos para obtener una conclusión más fiable.

En último lugar, cabría mencionar el efecto que tiene una dieta elevada en grasa, especialmente saturada, en su conjunto; ya que, es cómo habitualmente vamos a ingerirla, y no en forma de ácidos grasos aislados. En este sentido, se ha observado que una dieta alta en grasa podría inducir un incremento de la endotoxemia, secundaria al paso aumentado de LPS a través de los enterocitos (Deopurkar et al., 2010). Una vez absorbidos, estos LPS llegarían a la circulación sistémica, donde serían reconocidos por receptores TLR4, desencadenando la correspondiente respuesta inmunitaria inflamatoria. Este hecho se produce por varios motivos; en primer lugar, porque el lumen intestinal es un reservorio natural de bacterias, parte de ellas Gram - con LPS en su estructura (Rocha et al., 2016). En segundo lugar, porque la dieta alta en grasa, induce un incremento del paso de estas bacterias hacia el torrente sanguíneo; mediado a través de 2 mecanismos principales [Figura 13]: 1) Por incremento de la permeabilidad intestinal (Moreira et al., 2012), y 2) Por la incorporación de LPS a las micelas de grasa dietética, atravesando así en enterocito, y uniéndose posteriormente a la proteína de unión al LPS (LBP "*LPS-binding protein*") para formar parte de los quilomicrones, que pasarán a la circulación (Kelly et al., 2012).

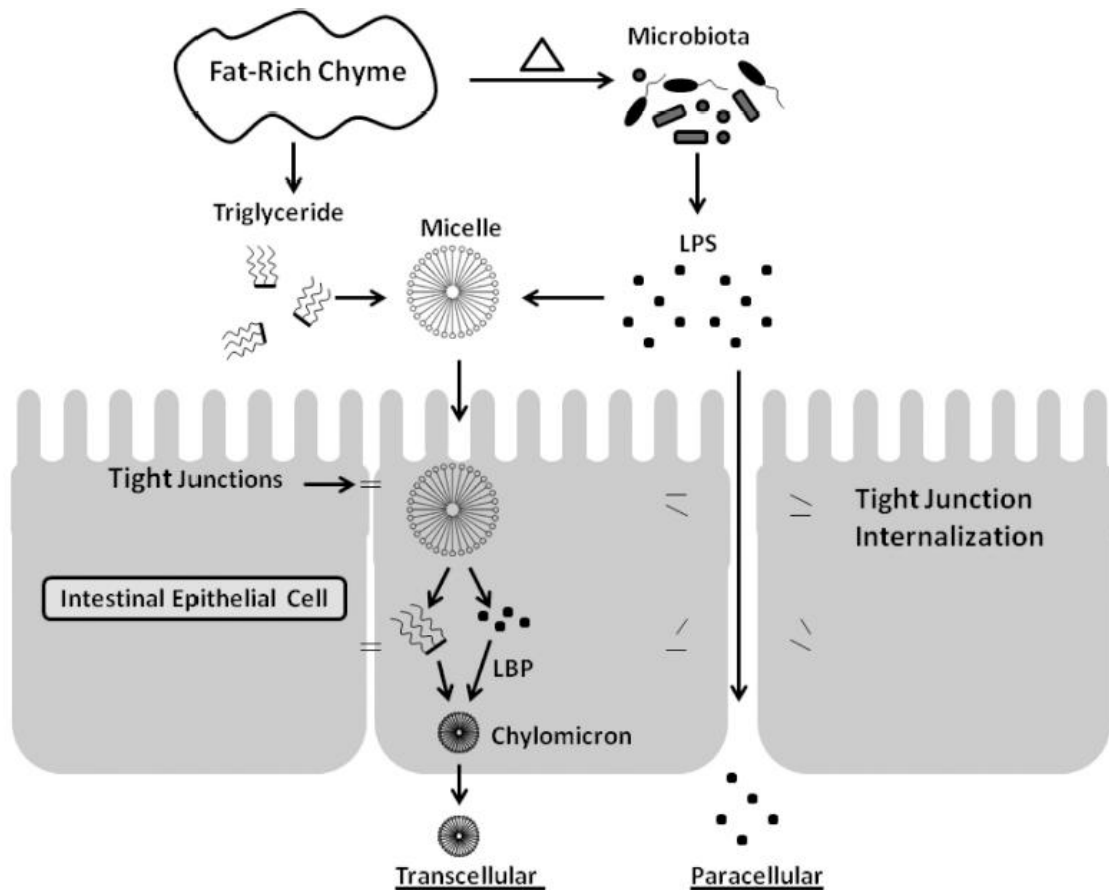


Figura 13. Mecanismos a través de los cuáles, una comida rica en grasa, puede incrementar la concentración de LPS en el torrente sanguíneo. Imagen tomada de (Kelly et al., 2012)

1.3.1.2. Carbohidratos e inflamación

Los hidratos de carbono pueden clasificarse atendiendo a su estructura en simples o complejos, así como en función de su capacidad para modificar la glucemia sanguínea en alto/bajo índice glucémico.

Su relación con la inflamación sistémica procede esencialmente de estudios epidemiológicos de carácter observacional, sin embargo, los mecanismos que explican este vínculo no son tan claros como los anteriormente vistos con las grasas. Actualmente, la principal explicación que se ofrece para vincular ambos conceptos es el efecto pro-oxidante que generan los altos niveles de glucosa postprandial (Buyken et al., 2014; De Carvalho Vidigal et al., 2012).

El metaanálisis de Milajerdi *et al.* comparó el efecto de las dietas con bajo índice y carga glucémica contra una dieta control, no encontrando diferencias significativas en diversos marcadores inflamatorios como PCR, leptina, IL-6 y TNF- α (Milajerdi et al., 2018). Sin embargo,

otro metaanálisis posterior que comparaba el efecto de las dietas con alto índice glucémico frente a dietas con bajo índice glucémico, si fue capaz de hallar diferencias entre ellas, obteniendo valores de PCR inferiores para estas últimas (Chiavaroli et al., 2021).

La evidencia presentada coincide en que, de existir una relación directa entre carbohidratos y aumento de la inflamación, estaría más relacionada con los carbohidratos simples o con alto índice glucémico. Una vez dentro de este grupo, no se han encontrado diferencias entre los distintos azúcares simples, en lo que respecta a su efecto sobre marcadores inflamatorios (Della Corte et al., 2018).

1.3.1.3. Antioxidantes e inflamación

Como se ha visto en el apartado de “fisiopatología de la inflamación”, la activación del sistema inmune conlleva la generación de radicales libres de oxígeno (ROS), como el ion superóxido o el peróxido de hidrógeno; todo ello, con el fin de atacar y eliminar el estímulo que genera la respuesta inmune. Además del efecto directo sobre los patógenos, los ROS también pueden inducir la síntesis eicosanoides y citoquinas proinflamatorias vía NF- κ B. Sin embargo, un efecto excesivo y descontrolado de éstos, también puede generar daño tisular (Firestein et al., 2017; Forman & Torres, 2002).

Como ya se ha documentado, y debido a la activación crónica del sistema inmune en sujetos con AR; el estrés oxidativo también se encuentra aumentado en este grupo de pacientes (García-González et al., 2015).

Por este motivo, ciertos compuestos con acción antioxidante, se han propuesto como tratamientos coadyuvantes en situaciones de estrés inflamatorio. *Grosso modo*, estos compuestos pueden actuar mediante 2 vías; 1) Formando parte o siendo precursores de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa o la glutatión peroxidasa, y 2) Reaccionando directamente con ROS, evitando que oxiden otras estructuras.

En esta sección se va a abordar, de forma rápida, el efecto sobre la inflamación y la AR de los principales antioxidantes dietéticos. A pesar de ello, el número de moléculas nutraceuticas con acción antioxidante y antiinflamatoria directa o indirecta, sería mucho mayor.

1.3.1.3.1. Vitamina E

La vitamina E es un potente antioxidante liposoluble, que además, ejerce otras funciones reguladoras sobre el sistema inmune (Lewis et al., 2019). Recientes metaanálisis muestran que la suplementación con vitamina E, y particularmente con α -tocoferol, disminuiría los niveles de

TNF- α , IL-6 y PCR en pacientes con inflamación subclínica (Asbaghi et al., 2020; Saboori et al., 2015).

En pacientes afectados con AR, la suplementación con vitamina E parece mostrar una mejoría en los niveles de dolor, aunque no en la rigidez o el edema articular (Edmonds et al., 1997). En general, los síntomas de la AR parecen mejor controlados cuando se añade vitamina E como coadyuvante al tratamiento farmacológico (Helmy et al., 2001). Sin embargo, y aunque estos hechos se ven confirmados por la revisión sistemática posterior de Canter y cols., la evidencia, aunque positiva, todavía es débil (Canter et al., 2007).

1.3.1.3.2. Vitamina C

La vitamina C es un vitamina hidrosoluble con capacidad antioxidante, que al igual que la vitamina E, interviene en diferentes funciones reguladoras del sistema inmune (Carr & Maggini, 2017). Entre ellas, se ha observado que mediante la suplementación con vitamina C, es posible disminuir la activación del NF- κ B; reduciendo la síntesis de PCR e IL-6 (Ellulu, 2017; Ellulu et al., 2015; Jafarnejad et al., 2018).

Sin embargo, y a pesar de que las concentraciones de vitamina C séricas de pacientes con AR se encuentran por debajo de las de pacientes sanos, debido al estrés oxidativo aumentado (Jaswal et al., 2003), la suplementación aislada con vitamina C no ha mostrado, hasta la fecha, efectos positivos claros sobre la sintomatología reumática (Bae et al., 2009; Canter et al., 2007; Mangge et al., 1999).

1.3.1.3.3. Vitamina A

La vitamina A es una vitamina liposoluble, que al igual que las otras vitaminas antioxidantes anteriormente citadas, también interviene de forma directa en la regulación del sistema inmune; de hecho, unas concentraciones corporales bajas se han relacionado con una mayor incidencia y severidad de enfermedades infecciosas (Stephensen, 2001). Además de su acción antioxidante, entre sus funciones también destacan la diferenciación de células T, o el mantenimiento de la homeostasis de la mucosa intestinal (Calder & Yaqoob, 2013).

Al igual que ocurre con otros compuestos antioxidantes, los pacientes con AR presentan concentraciones inferiores de vitamina A que los pacientes sanos (Kacsur et al., 2002); todo ello asociado al exceso de estrés oxidativo.

En relación a su efecto sobre la AR, se ha observado que los niveles plasmáticos de vitamina A derivados de la ingesta dietética, se correlacionan con concentraciones inferiores de VSG, PCR y valores menores de DAS28 en pacientes afectados por esta patología (Hagfors et al., 2003).

Por otro lado, cuando se ha evaluado el efecto de su suplementación junto con otros antioxidantes, parece ofrecer tanto resultados positivos (van Vugt et al., 2008), como neutros (Canter et al., 2007). Sin embargo, los autores recomiendan realizar más ensayos para corroborar su efecto real en la sintomatología de estos pacientes.

1.3.1.3.4. Selenio

A pesar de no tratarse de un antioxidante “directo” como tal, si forma parte de una de las enzimas antioxidantes más importantes; la glutatión peroxidasa (Firestein et al., 2017).

Al igual que ocurre con otros antioxidantes, sus concentraciones séricas se encuentran reducidas en comparación con pacientes sanos (Heinle et al., 1997; N. Yu et al., 2016); y además, dichos niveles suelen relacionarse de forma inversa con la actividad de la enfermedad (Ulrik Tarp et al., 1985). Sin embargo, y a pesar de que su suplementación incrementa los niveles de selenio en suero y células de la serie roja, no se obtiene un beneficio clínico claro para pacientes con AR (Peretz et al., 2001; U. Tarp et al., 1985). Este hecho podría ser debido a que, a pesar de la suplementación, los niveles de selenio en las células inmunitarias polimorfonucleares no se modifica (U. Tarp et al., 1992).

Estos hechos concuerdan con los resultados obtenidos en la revisión sistemática posterior de Canter, en la que no se observa un beneficio clínico tras la suplementación con selenio en pacientes con AR (Canter et al., 2007).

1.3.1.3.5. Zinc

Del mismo modo que ocurre con otros micronutrientes, el zinc presenta un rol fundamental en la inmunidad innata y adquirida, y por consiguiente, sobre la inflamación. Es por ello que, unos niveles alterados, tanto por exceso como por defecto, podrían modificar la capacidad de la respuesta inmune (Bonaventura et al., 2015; Calder & Yaqoob, 2013).

Este hecho puede observarse cuando pacientes con insuficiencia de zinc y con una disregulación en los niveles de citoquinas, ven corregidos ambas situaciones con la suplementación de éste (Kahmann et al., 2008). De igual modo, la suplementación con zinc parece disminuir los niveles de proteína C reactiva (Mousavi et al., 2018).

En relación con la AR, diversos metaanálisis muestran niveles bajos de zinc en el suero de estos pacientes (Ma et al., 2019; Sanna et al., 2018; L. Xin et al., 2015). Sin embargo, esto puede ser el resultado del propio estrés oxidativo incrementado, o del efecto “secuestrante” de algunos órganos como el hígado en condiciones de inflamación, por el aumento de la expresión del transportador de zinc Zip14 (Beker Aydemir et al., 2012).

Mientras que algunos ensayos han mostrado una mejora clínica de los pacientes con AR tras la suplementación con zinc (Simkin, 1976); otros posteriores no han podido corroborar dichos resultados (Mattingly & Mowat, 1982; Menkes et al., 1981; Rasker & Kardaun, 1982).

1.3.1.4. Vitamina D e inflamación

La importancia de la vitamina D en la regulación del sistema inmune comenzó a estudiarse en la década de los 80, a partir del descubrimiento de receptores de vitamina D (VDR) en las células inmunitarias (Bhalla et al., 1983; Provvedini et al., 1983); y posteriormente, como los niveles de dichos receptores podían modificarse en función de la activación de éste (Mahon et al., 2003; Veldman et al., 2000). Más recientemente, y junto a otros factores de riesgo, se ha descubierto que diferentes polimorfismos de estos VDR también parecen asociarse con un incremento del riesgo de padecer AR (Bagheri-Hosseini et al., 2020; Tizaoui & Hamzaoui, 2015); al igual que niveles de ingesta bajos de este nutriente (Song et al., 2012).

En la actualidad, se conoce también la influencia que tiene la vitamina D sobre la regulación de la diferenciación de linfocitos T hacia sus fenotipos Th1 y Th17, y su necesidad para el correcto funcionamiento de linfocitos T CD8+ y células T NK (Calder & Yaqoob, 2013); entre otras funciones inmuno-reguladoras.

En relación concreta con la AR; los niveles serológicos de vitamina D parecen correlacionarse de forma inversa con la actividad de la enfermedad en algunos ensayos (Patel et al., 2007; Zakeri et al., 2016), mientras que otros, efectuados sobre poblaciones afroamericanas no encuentran dicha asociación (S. M. Craig et al., 2010). Cabe mencionar a este respecto, que parte de los índices de medición de actividad de la enfermedad constan de una auto-percepción subjetiva, como puede ser la medición por escalas VAS; y concretamente, estos *ítems* parecen ser uno de los parámetros que mejor correlacionan con los niveles de vitamina D séricos (Higgins et al., 2013).

En general, los metaanálisis más actuales muestran concentraciones significativamente menores de vitamina D en el suero de pacientes con AR comparados con pacientes sanos. Además, tal y como se ha visto anteriormente, su concentración sérica también se correlacionan de forma inversa con el nivel de actividad de la enfermedad (Y. H. Lee & Bae, 2016; J. Lin et al., 2016).

Por otro lado, y siendo éste otro de los factores que podrían explicar la relación entre vitamina D y AR; se ha observado que existe una expresión de VDR incrementada en el pannus articular,

las zonas afectadas de cartílago, condrocitos y sinoviocitos de pacientes con AR, en comparación con pacientes sanos (Tetlow et al., 1999).

La suplementación con vitamina D en pacientes con AR ha mostrado tener un efecto superior al placebo reduciendo los niveles de actividad de la enfermedad (Andjelkovic et al., 1999), además de disminuir la necesidad de consumo de medicación a demanda tipo AINEs (Brohult & Jonson, 1973), y de aminorar el número de brotes (Silva Franco et al., 2017).

1.3.1.5. Nutraceuticos e inflamación

Dentro de los alimentos, además de los nutrientes clásicos, dónde se enmarcan las proteínas, los carbohidratos, las grasas, las vitaminas y minerales, también podemos encontrar otra larga serie de compuestos. Estas sustancias pueden clasificarse en función de su estructura, composición bioquímica, efecto, ect. Concretamente, existe un grupo de estos compuestos que podrían ofrecer distintos beneficios potenciales para la salud del individuo que los consume, y son popularmente conocidos como “nutracéuticos”; dicho término fue acuñado en 1989 por el Dr. Stephen DeFelice haciendo referencia a los conceptos de “nutrición” y “farmacéutico”.

La lista de compuestos nutraceuticos que podemos encontrar en los alimentos es muy extensa, y con dianas terapéuticas variadas; sin embargo, dentro del marco teórico de esta tesis, nos centraremos únicamente en aquellos que tienen una relación directa con la respuesta inflamatoria.

De forma más detallada, se ha observado como algunos compuestos son capaces de reducir la concentración de distintos marcadores inflamatorios, como es el caso de la curcumina (Tabrizi et al., 2019), el resveratrol (Tabrizi et al., 2018), la quercetina (Ou et al., 2020), o la canela (C. Zhu et al., 2020), entre un largo ectétera. De hecho, parte de estos compuestos se encuentran reflejados en la revisión realizada por el grupo de Hebert y cols. para el desarrollo del *Dietary Inflammatory Index* (Cavicchia et al., 2009; Shivappa et al., 2013).

De igual modo, y considerando que la inflamación tiene un papel central en el desarrollo y perpetuación de enfermedades como la artritis reumatoide, algunos autores han propuesto el uso de compuestos nutraceuticos como terapia coadyuvante al tratamiento farmacológico clásico (Al-Okbi, 2014).

1.3.2. Estrategias nutricionales e inflamación

Si bien es cierto que, como se ha visto en el punto anterior, existen diversos nutrientes con capacidad de modificar la respuesta inmune, y por tanto, los niveles de inflamación; también es cierto que, en un escenario real, la ingesta de estos nutrientes se acomete a través de los alimentos. Éstos, por si mismos, están compuestos por una compleja amalgama de nutrientes; lo que implica que cualquier modificación dietética, afectará a nivel “multi-nutriente”.

Además, y sumados a los macronutrientes, vitaminas y minerales, también existen multitud de compuestos minoritarios presentes en los alimentos que pueden modular la respuesta inflamatoria. Es por ello que, a la hora de evaluar el efecto real de la dieta sobre los niveles de inflamación, debería realizarse a través del análisis del cómputo total de alimentos ingeridos, y la combinación de estos; y no únicamente sobre el estudio de sus nutrientes aislados.

En último lugar, también hay que considerar que los nutrientes en su matriz alimentaria, o la combinación de éstos, podrían tener efectos diferentes a los observados mediante su suplementación artificial aislada (Dima et al., 2020).

Estos motivos nos llevan a la necesidad de evaluar el efecto de los alimentos en su conjunto, o su combinación en distintas estrategias dietéticas, sobre la inflamación; tal y como se muestra en la estructura de éste apartado.

1.3.2.1. Ingesta calórica, obesidad, grasa corporal e inflamación

Dado que el incremento de peso y del % graso corporal son unos de los parámetros dietéticos/antropométricos más estudiados en relación a la inflamación sistémica; y que probablemente, un exceso energético continuado podría conllevar un aumento de los mismos, es esperable que el superávit calórico pueda desencadenar una mayor actividad inflamatoria (Stolarczyk, 2017).

En décadas pasadas, el exceso graso se valoraba como un mero depósito energético pasivo; mientras que en la actualidad, ese mismo tejido adiposo es considerado como un tejido activo, capaz de liberar distintos metabolitos (hormonas, citoquinas...) capaces de regular diferentes funciones, entre las que destacan el apetito, o la inflamación sistémica.

Dicho tejido adiposo, y más cuando se encuentra en condiciones de hipertrofia, es capaz de liberar citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6; además de otras adipoquinas, que son otro tipo de citoquinas sintetizadas en los adipocitos. Éstas últimas, concretamente, la

leptina, la adiponectina, la resistina y la visfatina, también pueden regular la respuesta inflamatoria local y sistémica, entre otras funciones [Figura 14] (Firestein et al., 2017).

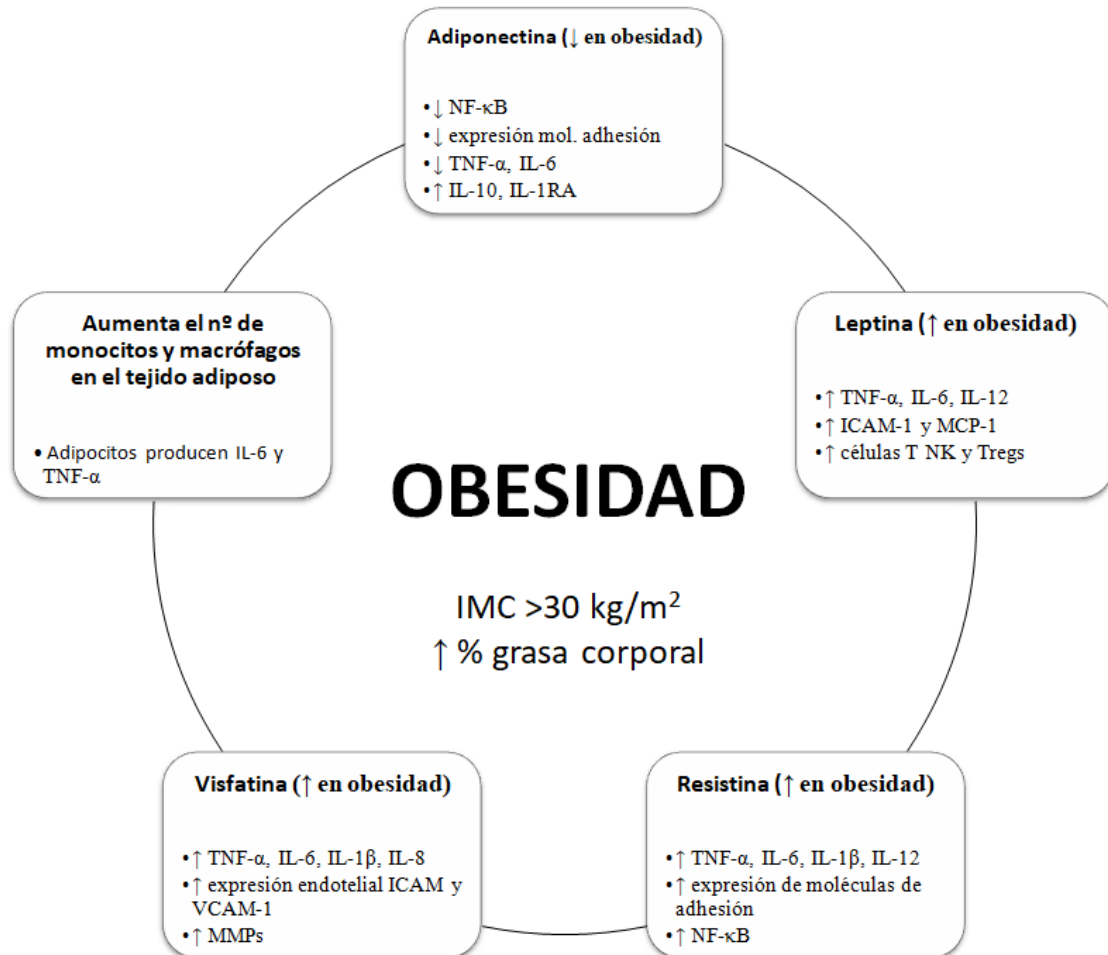


Figura 14. Mecanismos inflamatorios de la obesidad. Adaptado de (Firestein et al., 2017)

También debe tenerse en cuenta el impacto que puede tener la obesidad sobre la efectividad de la medicación pautada en AR. Se ha comprobado que existe un vínculo entre sobrepeso/obesidad, y una peor respuesta al tratamiento farmacológico (Ajeganova et al., 2013; Gremese et al., 2013; Heimans et al., 2013; Klaasen et al., 2011). De igual modo, el exceso de peso y grasa parece que podría modular la actividad de la enfermedad, incrementando los síntomas (Ajeganova et al., 2013; Alvarez-Nemegyei et al., 2016; Claire I. Daïen & Sellam, 2015).

1.3.2.2. Estrategias dietéticas

Existen diferentes estrategias dietéticas que se han utilizado con el fin de reducir la inflamación, o que han conseguido de forma indirecta e involuntaria este efecto tras la aplicación de un determinado tratamiento dietético.

Por lo general, el seguimiento de un patrón alimentario saludable, parece ser suficiente para disminuir los niveles de inflamación evaluados mediante PCR (Neale et al., 2016). Sin embargo, los resultados suelen ser bastante heterogéneos y, en la mayoría de los casos, haría falta de un estudio más profundo para obtener conclusiones fiables. De todos modos, existen algunas pautas dietéticas prometedoras que parece que podrían mejorar la inflamación sistémica, ya sea en condiciones generales, o en patologías concretas.

Patrón o Dieta Mediterránea:

El patrón dietético mediterráneo es, probablemente, uno de los más estudiados y con mayor robustez científica. En referencia a su relación con los niveles de inflamación sistémica, existen diversos metaanálisis que muestran la mejora de los niveles de PCR, IL-6 y TNF- α , tanto en población general sana (Nordmann et al., 2011; Papadaki et al., 2020), como en ancianos exclusivamente (Wu et al., 2020). Este hecho se ve corroborado además con metaanálisis realizados exclusivamente con ensayos de intervención en población general sana (L. Schwingshackl & Hoffmann, 2014), mostrando una mejora en parámetros como PCR, IL-6 e ICAM-1. Sin embargo, cuando se evalúa su efecto sobre pacientes afectados de enfermedad coronaria, los efectos positivos sobre los niveles de inflamación proceden principalmente de ensayos observacionales, y no de intervención (Mayr et al., 2018).

DASH:

La dieta DASH o "*Dietary Approaches to Stop Hypertension*", es un patrón dietético que, como su nombre indica, se elaboró con el objetivo de reducir los niveles de hipertensión, y la mortalidad asociada a esta causa. Sin embargo, posteriormente se ha ido estudiando su efecto sobre otros parámetros relacionados con la mortalidad cardiovascular, como el perfil lipídico, o la inflamación. En relación a ésta última, se ha observado que la adherencia a la dieta DASH provoca una reducción significativa de PCR en suero en comparación con una dieta habitual poco saludable; sin embargo, la mejora se convierte en no significativa cuándo se compara con otras dietas con un perfil saludable de ingesta (Chiavaroli et al., 2019; Soltani et al., 2018). Los estudios realizados demuestran que este efecto es patente a partir de las 8 semanas de tratamiento dietético.

Patrón Vegetariano:

Habitualmente, el seguimiento de un patrón dietético exclusivamente vegetariano o vegano, suele relacionarse con una concienciación sobre la importancia del bienestar animal y/o sostenibilidad, antes que por la búsqueda de un patrón de alimentación saludable. Sin embargo, y debido a las excepcionales características que presentan el grupo de los vegetales, ha hecho que este tipo de pauta dietética se estudie de forma exhaustiva en relación a distintos parámetros de salud.

En relación con la inflamación, los ensayos de intervención parecen mostrar una mejora de los parámetros de PCR, IL-6 y sobre la expresión de moléculas de adhesión como ICAM tras el seguimiento de un patrón basado en vegetales; no así para TNF- α , resistina y leptina, donde no se encuentran diferencias significativas (Eichelmann et al., 2016). En cualquier caso, no hay que descartar que los efectos observados se encuentran estrechamente ligados a la pérdida de peso y % graso asociados a las intervenciones (Sutcliffe et al., 2015). De igual modo, en los estudios observacionales parece observarse una tendencia significativa de disminución de PCR de alta sensibilidad en comparación con los pacientes que siguen un patrón alimentario omnívoro; sin embargo, existe una gran heterogeneidad entre los estudios, y solo se ha encontrado un efecto significativo cuando el seguimiento dietético es mayor a 2 años (Haghighatdoost et al., 2017).

En el reciente metaanálisis de Craddock y *cols.* se reafirman los datos anteriores, dónde tras el seguimiento de un patrón vegetariano se observó un descenso significativo en los niveles de PCR, fibrinógeno y leucocitos totales; principalmente vinculado a los estudios de carácter observacional (Craddock et al., 2018).

Patrón o Dieta nórdica:

Se conoce como Dieta nórdica al patrón alimentario tradicional característico de los países nórdicos como Dinamarca, Suecia, Finlandia y Noruega. Este patrón dietético, generalmente caracterizado como saludable, consta de un consumo elevado de fruta y vegetales, especialmente bayas y crucíferas; además, se complementa con una alta ingesta de legumbres, patatas, setas, frutos secos, cereales integrales, lácteos, carne de caza, pescados y mariscos.

En relación con la inflamación, un reciente metaanálisis de Sakhaei y *cols.* no muestra una mejora en los niveles de PCR, TNF- α e IL-6 tras el seguimiento de este tipo de patrón alimentario (Sakhaei et al., 2019).

Dietas con modificación en carbohidratos:

Atendiendo a los carbohidratos, las estrategias dietéticas pueden clasificarse en función su cantidad, ya sea alta o baja en carbohidratos; así como por la calidad o tipo de éstos, siendo monitorizables a través del índice glucémico.

En función de estos parámetros, y haciendo foco sobre las dietas “bajas en carbohidratos”, se ha comprobado que éstas podrían disminuir los niveles de PCR en pacientes obesos, aunque hay que considerar que este resultado podría estar influenciado por la pérdida de peso y la disminución del % graso asociado a este tratamiento dietético, y no corresponder únicamente a una relación causal directa (F. L. Santos et al., 2012).

Por otro lado, mientras que las dietas con un índice glucémico bajo parecen reducir significativamente los niveles de PCR en pacientes con sobrepeso u obesidad (Lukas Schwingshackl & Hoffmann, 2013); este resultado no es consistente cuando se analiza sobre el resto de población, al igual que ocurre con los niveles de leptina, TNF- α e IL-6 (Milajerdi et al., 2018).

Ayuno intermitente:

El ayuno intermitente es una estrategia dietética de restricción alimentaria, que puede clasificarse atendiendo a la periodicidad y duración de los ayunos. En relación con los niveles de inflamación, las estrategias de ayuno intermitente parecen reducir los niveles de PCR, especialmente en pacientes con sobrepeso u obesidad, y con un seguimiento superior a las 8 semanas de tratamiento; sin embargo, no se muestran cambios estadísticamente significativos en los valores de TNF- α e IL-6 (X. Wang et al., 2020).

Modificación de grasas:

Aunque dentro del apartado de las grasas, y al igual que ocurría con los carbohidratos, podemos clasificar las estrategias dietéticas en relación a su cantidad y calidad/tipo; en esta sección vamos a detallar únicamente las dietas modificadas en cantidad, ya que la calidad de las grasas ha sido abordada en otros apartados de forma más detallada.

En este sentido, las dietas bajas en grasas son capaces de reducir los niveles séricos de PCR, aunque este valor parece estar también estrechamente ligado a la pérdida de peso (Steckhan et al., 2016).

1.3.2.3. Grupos de alimentos

Los patrones dietéticos enumerados anteriormente se diferencian entre ellos, por la mayor o menor predominancia de los distintos grupos alimentarios, así como de los alimentos que los conforman.

De igual modo, no todos los grupos alimentarios tienen una relación directa o especialmente definida con la inflamación. En este apartado, únicamente se revisarán aquellos que tienen un vínculo más estrecho con los niveles de inflamación sistémica.

Vegetales/Espicias/Legumbres:

El grupo de los vegetales, conformado principalmente por frutas, verduras y hortalizas; es probablemente uno de los más interesantes, ya no solo por su efecto sobre los niveles inflamatorios, si no por sus características generales, que hacen de ellos un grupo indispensable tanto en estados de salud, como en procesos patológicos.

En relación concreta con la inflamación; el consumo de alimentos de este grupo parece correlacionarse de forma significativa con una disminución de los valores de PCR y TNF- α , además de mejorar la función inmunitaria celular (Hosseini et al., 2018). Un efecto similar ocurre con la fibra, un nutriente especialmente característico de este grupo alimentario; el cual se correlaciona también significativamente con disminuciones de PCR en pacientes con sobrepeso y obesidad (Jiao et al., 2015).

El perfil nutricional de los vegetales, en términos de macro y micronutrientes, es uno de sus puntos fuertes; sin embargo, el verdadero potencial de este grupo se encuentra en la extensa variedad de compuestos fitoquímicos que poseen (Poulsen et al., 2020). Una amplia amalgama de sustancias, que además, se encuentran repartidas de forma heterogénea por los distintos alimentos de este grupo.

Así ocurre con las crucíferas y los isotiocionatos, capaces de reducir los niveles de IL-6 (Navarro et al., 2014; Wagner et al., 2013); con el ajo y sus compuestos organosulfurados y flavonoides, capaces de disminuir los niveles de PCR, IL-6 y TNF- α (Mofrad et al., 2019; Taghizadeh et al., 2019); con las fresas, y sus compuestos fenólicos y ácido elágico, rebajando la IL-1 β e IL-6 (Afrin et al., 2016); con el cacao y sus flavonoides, capaces para reducir la expresión de moléculas de adhesión y la activación del NF- κ B (Ellinger & Stehle, 2016); con las uvas y sus polifenolones como el resveratrol, capaz de inducir una reducción de PCR Y TNF- α (Koushki et al., 2018; Tabrizi et al., 2018); etc.

El mismo efecto puede observarse cuando tratamos con especias, o vegetales utilizados con ese fin. Así es el caso de la cúrcuma y sus curcuminoides, capaces de reducir los niveles de PCR, IL-6 y estrés oxidativo, tanto en pacientes sanos como en patologías que cursan con inflamación crónica (Derosa et al., 2016; Panahi et al., 2015; Sahebkar et al., 2016; Tabrizi et al., 2019), sin embargo, en este último caso los resultados son algo más contradictorios (White et al., 2019). La quercetina, especialmente presente en cebollas, manzanas y bayas, también ha mostrado la capacidad de reducir los niveles de PCR aplicada en forma de suplemento por encima de 500mg/día (Mohammadi-Sartang et al., 2017); a dosis inferiores, no ha mostrado efectos sobre marcadores inflamatorios en pacientes con AR (Bae et al., 2009). De forma similar, el jengibre y sus compuestos, como el jingerol y la zingerona, parecen disminuir la concentración de PCR, TNF- α , IL-6, así como el estrés oxidativo medido a través de concentración de malonaldehído (MDA) (Jalali et al., 2020). Al igual que en el párrafo anterior, ésta es solo una pequeña muestra dentro de la extensa gama de especias y fitoquímicos que han mostrado un efecto potencialmente beneficioso en la prevención de la inflamación.

Cabe destacar que gran parte de la acción de estos compuestos, que desemboca en la reducción de los marcadores inflamatorios, se asocia al impedimento de la traslocación del NF- κ B al núcleo, generalmente por la inhibición de la fosforilación de las IKKs. El efecto global que provoca esta inhibición, conlleva una reducción notable de la expresión de genes que codifican para las distintas proteínas pro-inflamatorias (Gupta et al., 2011; Hung et al., 2014; Khuda-Bukhsh et al., 2014; H. Y. Lee et al., 2012; S. G. Lee et al., 2014; S. Y. Wang et al., 2005). De igual modo, este efecto se complementa con la acción antioxidante de los vegetales, que contrarresta el estrés oxidativo asociado a la inflamación. Un efecto antioxidante, no solo mediado de forma directa por los compuestos, sino también por la capacidad que tienen algunos de ellos de incrementar la translocación de Nrf2 al núcleo; un factor de transcripción que induce la transcripción de distintos genes de proteínas antioxidantes, como la glutatión peroxidasa, la superoxidodismutasa o la catalasa (Banning et al., 2005; Bishayee et al., 2011; Huang et al., 2015; Kavitha et al., 2013; Kode et al., 2008; Sun et al., 2017).

Sin embargo, y como se ha mencionado al inicio, no todo el efecto de los vegetales se debe a sus compuestos fitoquímicos, sino también a su perfil nutricional y macronutrientes. Este ejemplo es más notorio cuando nos referimos al lino o linaza, dónde sus efectos sobre la reducción de la PCR y TNF- α se encuentran asociados a su perfil graso; concretamente a su concentración en ácido α -linolénico, un ácido graso de la familia Omega-3, y precursor de EPA y DHA (Rahimlou et al., 2019).

En último lugar, dentro de este apartado también se contemplan las legumbres, por las similitudes y homogeneidad con este grupo. Como es esperable, el consumo de legumbres también parece asociarse de forma significativa con una reducción de los marcadores inflamatorios, como PCR y PCR de alta sensibilidad (Salehi-Abargouei et al., 2015).

Cereales y derivados:

Los cereales y derivados son un grupo amplio de alimentos que pueden clasificarse, además de por el tipo de cereal, por su procesado; siendo ésta última la clasificación más común de este grupo. Atendiendo a ella, podemos disgregarlos en “refinados” e “integrales”. Mientras que los cereales integrales mantienen prácticamente intacta la estructura y componentes del cereal, conservando endospermo, salvado y germen; el proceso de refinado elimina parte de estos, dejando casi exclusivamente la parte del endospermo. Este proceso conlleva, a su vez, un cambio considerable en su concentración de nutrientes.

Debido a sus características, los cereales integrales parecen obtener mejores resultados que los refinados; y de hecho, la sustitución en la dieta de cereales refinados por integrales, parece reducir significativamente los niveles de PCR (Marshall et al., 2020).

En general, los estudios parecen encontrar una relación significativa entre el consumo de cereales integrales y la reducción de los niveles de PCR e IL-6; aunque no así para los valores de TNF- α (Hajihashemi et al., 2014; Hajihashemi & Haghghatdoost, 2019; Sadeghian et al., 2019; Vitaglione et al., 2015; Y. Xu et al., 2018)

Sin embargo, no todos los estudios encuentran esta relación, o al menos, no en todos los grupos de población; por lo que los resultados deberían de tratarse con cautela (Rahmani et al., 2020).

Pescados:

Los pescados pueden clasificarse en función de su contenido graso en: 1) Magros o blancos, si contienen menos de un 2% de grasa, 2) Semi-grasos, si contienen entre un 2 y 7% de grasa, y 3) Grasos o Azules, si contienen más de un 9% de grasa. Además, cabe destacar que gran parte de ese porcentaje es predominantemente insaturado, pudiendo representar hasta el 65-75% del total de la grasa (Mataix Verdú, 2002).

Este contenido graso, a su vez, es la clave de su efecto sobre la inflamación; ya que es el principal compuesto activo de los pescados que puede regular la respuesta inmune. Concretamente, debido a su contenido en ácidos grasos poliinsaturados de la familia Omega

3, como EPA y DHA; de los cuáles, ya se vio su importancia sobre el proceso inflamatorio anteriormente.

Gran parte de los ensayos que analizan el consumo de pescado sobre la inflamación, parecen encontrar resultados favorables sobre distintos marcadores inflamatorios (van Bussel et al., 2011; Zampelas et al., 2005). Sin embargo, para poblaciones concretas, como ancianos con un cierto grado de inflamación crónica, los resultados son inconsistentes (Grieger et al., 2014). No obstante, es necesario recalcar que en referencia al efecto que tiene la ingesta de este grupo de alimentos sobre la inflamación, existe un volumen considerablemente superior de estudios que enfocan la terapéutica en el uso de suplementos con aceite de pescado, antes que con pescado por sí mismo. De hecho, el efecto de los suplementos de aceite de pescado ha sido ampliamente estudiado, mostrando resultados muy satisfactorios sobre marcadores inflamatorios en distintas patologías, así como sobre el control de la síntesis de eicosanoides proinflamatorios tipo TXB₂ y LTB₄ (Jiang et al., 2016). Concretamente, se ha investigado su efecto en patologías como el cáncer gástrico (Mocellin et al., 2018), el cáncer colorectal (Mocellin et al., 2016), la diabetes tipo 2 (N. Lin et al., 2016), la insuficiencia cardiaca crónica (W. Xin et al., 2012) y en enfermedades autoinmunes (X. Li et al., 2019).

De igual modo, el tratamiento con suplementos de aceite de pescado sobre pacientes con artritis reumatoide parece disminuir la hinchazón y dolor articular, la duración de la rigidez matutina, los valores de actividad de la enfermedad, así como el uso de AINEs (Galarraga et al., 2008; Gioxari et al., 2018; Miles & Calder, 2012; Senftleber et al., 2017). De hecho, se ha comprobado que los pacientes bajo terapia farmacológica que la acompañan con suplementos de aceite de pescado, es más probable que alcancen estados de remisión de la enfermedad (Proudman et al., 2015).

A su vez, cabe considerar que los efectos positivos mencionados anteriormente, se obtienen a partir de suplementos que aporten, al menos, 2.6g de ácidos grasos Omega 3 / día (Olaf Adam et al., 2003; Proudman et al., 2008). Cumpliendo este requisito, los suplementos de aceite de pescado o de Omega 3, podrían actuar como coadyuvantes al tratamiento farmacológico tradicional (Cleland et al., 2006).

Carnes:

Tradicionalmente, las carnes se han clasificado desde el punto de vista gastronómico, y atendiendo a su color, en “Rojas” o “Blancas”; característica que a su vez, será variable en función de su contenido en mioglobina. Generalmente, se consideran carnes rojas aquellas

procedentes de ganado ovino, caprino, bovino y equino, mientras que las carnes blancas serán las procedentes de conejo, pollo y pavo. Sin embargo, también pueden clasificarse en función de su contenido graso, del animal de procedencia, o de la pieza dónde se obtiene (Mataix Verdú, 2002).

Con respecto a los niveles inflamatorios y el consumo de carne roja, existen resultados contradictorios. Mientras que hay diversos estudios observacionales que muestran un aumento de la PCR asociado al consumo de carne roja (Fritsche et al., 2013; Ley et al., 2014); el último metaanálisis sobre ensayos de intervención de O'Connor *et al.* no muestra diferencias significativas entre los niveles de PCR, en función del mayor o menor consumo de carne roja (O'Connor et al., 2020).

Sin embargo, en este punto cabe resaltar que el perfil graso de las carnes es predominantemente saturado. Anteriormente, ya se abordó como afectan este tipo de grasas sobre la inflamación. Por ello, más que atender únicamente a la clasificación entre carne roja-blanca, habría que incidir especialmente en el "corte" o pieza dónde se obtenga esa carne, y su cantidad de grasa.

Huevos:

El consumo de huevos no parece asociarse con el incremento de marcadores inflamatorios; ya sea PCR, IL-6 o TNF- α , así como con el aumento de moléculas de adhesión tipo ICAM-1 y VCAM-1 (Hezaveh et al., 2019).

Lácteos:

Los lácteos, al igual que gran parte de los alimentos, pueden clasificarse en función de su origen, en este caso, atendiendo al animal de procedencia; así como, por su procesado. En referencia a este último, la clasificación más común viene definida por su contenido en grasa; y según este criterio se clasifican en: 1) Enteros, 2) Semi-desnatados y 3) Desnatados.

Debido a que el consumo principal de leche es de origen bovino, y que la grasa saturada podría tener una cierta influencia sobre la inflamación; los estudios que analizan el efecto de los lácteos sobre ésta, suelen considerar dicha subdivisión de procedencia y procesado. En otros casos, también se analizan en su conjunto, como grupo alimentario común.

En general, los lácteos no parecen presentar efectos negativos sobre la inflamación en adultos, salvo en presencia de alergias alimentarias asociadas. De hecho, gran parte de las revisiones y estudios, muestran efectos nulos o ligeramente positivos sobre los marcadores inflamatorios

(Labonté et al., 2013; Labontè et al., 2014; Nieman et al., 2020; Schmid et al., 2015; Ulven et al., 2019). De forma más concreta, 2 metaanálisis recientes sobre estudios de intervención, asocian un consumo alto de lácteos con una menor síntesis de PCR, IL-6, TNF- α y MCP-1; tanto como grupo genérico alimentario (Moosavian et al., 2020), como considerando los distintos subgrupos estudiados por separado, incluyendo lácteos altos en grasa, bajos en grasa, y fermentados (Bordoni et al., 2017).

En relación con otros grupos de población, mientras que el consumo de lácteos se asocia de forma inversa con las concentraciones de IL-6 en adolescentes con normopeso (Abreu et al., 2019); en niños pequeños, no se encuentra relación con los marcadores inflamatorios, independientemente del tipo de lácteo consumido (Aslam et al., 2020).

La posible explicación que se encuentra detrás de este fenómeno de regulación de la inflamación, podría radicar en la presencia de ciertos ácidos grasos saturados de cadena corta, como ya se explicó en su apartado correspondiente, así como por la concentración de ciertos péptidos bioactivos (Chakrabarti et al., 2014; Chakrabarti & Wu, 2015).

Frutos secos:

El consumo regular y moderado de frutos secos sin adiciones, suele ser un patrón alimentario aceptable, e incluido en gran parte de estrategias nutricionales saludables.

Con relación a la inflamación, el consumo de frutos secos todavía no ofrece resultados concluyentes. Mientras que algunas revisiones encuentran una clara relación positiva entre su consumo y la reducción de ciertos marcadores como IL-6 y PCR (Kris-Etherton, 2014; Z. Yu et al., 2016), además de la disminución de la expresión de moléculas de adhesión (Xiao et al., 2018); en otros casos, esta reducción, aunque perceptible, no es significativa (Banel & Hu, 2009; Guasch-Ferré et al., 2018; Mazidi et al., 2016; Neale et al., 2017).

Aceites:

Los aceites vegetales se pueden clasificar en función del fruto del que se obtienen, así como, por su grado de procesado.

Gracias a su composición, existe la posibilidad que gran parte de ellos puedan tener algún tipo de relación con la respuesta inmune inflamatoria. Sin embargo, y debido a que el aceite de oliva es el prioritario en términos culinarios en el entorno español, la evaluación posterior se centrará únicamente en éste.

La ingesta de dicho aceite de oliva, ha mostrado la capacidad de reducir significativamente los niveles de PCR e IL-6 circulantes, cuando se comparan entre grupos de “consumidores” vs “no/poco consumidores” (Lukas Schwingshackl et al., 2015). Sin embargo, el proceso de refinado de este aceite, que determina la cantidad final de polifenoles presentes en el alimento, parece que también podría influir en los resultados (George et al., 2019).

Probióticos:

Los probióticos son todos aquellos microorganismos vivos que, administrados en una cantidad suficiente, ejercen un efecto positivo sobre el huésped.

Los últimos metaanálisis, parecen mostrar un efecto beneficioso tras la administración de éstos sobre ciertos marcadores inflamatorios, como PCR, IL-6 y TNF- α (Mazidi et al., 2017; Milajerdi et al., 2020). Sin embargo, hay que destacar que la heterogeneidad entre las cepas, las distintas metodologías, y los diferentes mecanismos de acción postulados, hacen que estos resultados deban interpretarse con cautela (Mohr et al., 2020).

1.3.3. Estrategias nutricionales en AR

Aun considerando el potencial efecto antiinflamatorio que podrían tener diversas estrategias dietéticas, como se ha visto anteriormente; el efecto sobre la sintomatología reumática debe evaluarse de forma aislada. Ya que, es posible que estrategias dietéticas que han sido eficaces para disminuir los niveles de inflamación en otras patologías o en pacientes sanos, no provoquen cambios significativos en la sintomatología de la AR, pese a ser su signo más característico. Por este motivo, a lo largo de este apartado se evaluarán las estrategias nutricionales estudiadas sobre pacientes afectados de AR, y su efectividad.

Ayuno:

El ayuno total o subtotal se ha estudiado sobre pacientes con AR para intentar establecer una relación entre la alimentación y la enfermedad. Los primeros ensayos con este tipo de estrategias denotaron una mejoría sobre la actividad de la enfermedad cuando se reducía total o parcialmente el consumo de alimentos; sin embargo, los síntomas remitían a la situación previa una vez se reiniciaba la ingesta habitual (Ingiöld Hafström et al., 1988). Las hipótesis propuestas para explicar estos cambios son diversas; desde efecto placebo, cambios asociados a la pérdida de peso, alteraciones en la flora intestinal, cambios en la síntesis de citoquinas, eliminación de alérgenos alimentarios, e inmunosupresión por la disminución de la ingesta.

Dicha inmunosupresión asociada al ayuno fue estudiada posteriormente por Fraser *et al.*, quienes observaron que tras un periodo de ayuno subtotal de 7-10 días, se reducía la activación de las células T en pacientes con AR (Fraser et al., 1999). Puesto que la activación de los linfocitos T CD4+, y su posterior diferenciación a Th1 o Th17 es un factor crucial para la patogenia de la AR, se postuló como una de las hipótesis para los mencionados efectos.

De igual manera, es conocido el efecto que tiene el ayuno o las dietas cetogénicas sobre el incremento en la síntesis de cuerpos cetónicos y su uso como fuente energética (Khanna et al., 2017). Estos cuerpos cetónicos, y concretamente, el β -hidroxibutirato (BHB), es capaz de disminuir la síntesis de IL-1 β e IL-18 por inhibición de la activación del inflamosoma NLRP3; generando así un efecto antiinflamatorio (Tedeschi & Costenbader, 2016; Youm et al., 2015).

Sin embargo, y debido a que los efectos favorables son de corta duración, y que la AR se trata de una enfermedad crónica, este tipo de estrategias son insostenibles en el tiempo.

Por este motivo, se ha intentado combinar este tipo de estrategias dietéticas con otras; como es el caso de ayuno en conjunción con una dieta vegetariana/vegana. Concretamente, un ayuno subtotal de 7-10 días, seguido de un patrón alimentario vegano, ha mostrado efectos positivos sobre las articulaciones inflamadas y tumefactas, el dolor articular, así como sobre los niveles de velocidad de sedimentación globular (VSG) y PCR (Kjeldsen-Kragh et al., 1991; Michalsen et al., 2005; Müller et al., 2001).

Dieta vegana/vegetariana:

Como se ha visto anteriormente, el grupo de los vegetales tiene un gran potencial en lo que respecta al tratamiento de la inflamación sistémica. Es por ello que, los patrones veganos/vegetarianos se han estudiado en conjunto con las estrategias de ayuno, aunque también de forma aislada.

Las dietas a base de vegetales han mostrado cierta efectividad en algunos estudios sobre pacientes con AR (Ann Charlotte Elkan et al., 2008a; I. Hafström et al., 2001; Hänninen et al., 2000; Kjeldsen-Kragh et al., 1994; McDougall et al., 2002). Sin embargo, el abandono del tratamiento por parte de los pacientes también es notable, siendo este el principal hándicap a la hora de realizar un tratamiento dietético de carácter crónico.

Las principales hipótesis que respaldan su efecto son; además de la presencia de compuestos bioactivos presentes en los vegetales, la reducción de antígenos alimentarios contenidos en

otros grupos de alimentos, como se indica en los estudios mencionados anteriormente (I. Hafström et al., 2001; McDougall et al., 2002).

Dietas elementales:

Puesto que la presencia de antígenos alimentarios podría ser uno de los factores desencadenantes de la actividad de la enfermedad, las “dietas elementales” se propusieron como posible solución al problema. Dichas estrategias dietéticas incorporan los nutrientes de forma aislada, reduciendo así la inmunogenicidad.

Existen distintos ensayos que tras la aplicación de este plan dietético muestran una mejoría en diferentes parámetros clínicos, como en test de calidad de vida (HAQ), evaluación del dolor, y cuestionarios de actividad de la enfermedad, como el índice de Ritchie. Sin embargo, no se encontraron cambios significativos en valores analíticos como PCR o VSG (Holst-Jensen et al., 1998; Kavanagh et al., 1995). Del mismo modo, cabe mencionar que, al igual que con otros tratamientos, también existen pacientes no respondedores (Haugen et al., 1994).

Más recientemente, se han replicado este tipo de estrategias; encontrando resultados similares a los ensayos previos. Con una mejora clínica significativa en diversos parámetros clínicos como el dolor, medido mediante escala visual analógica (VAS), la rigidez matutina, y el índice articular de Ritchie. De igual modo, no hubo una mejora significativa en los parámetros analíticos como VSG y PCR (Podas et al., 2007).

En su contra, es necesario destacar que en los artículos citados, además de la presencia de pacientes “no respondedores”, también se da un elevado número de abandonos del tratamiento.

Dietas de eliminación:

Manteniendo la búsqueda de un vínculo entre alimentación y enfermedad, y principalmente asociado a la presencia de determinados antígenos, o alimentos que empeorasen el desarrollo de la misma; se han llevado a cabo diferentes pruebas de exclusión o eliminación de alimentos.

A pesar de que este tipo de dietas pueden ser eficaces en algunos pacientes; tanto la variabilidad individual, como la dificultad de seguimiento, son grandes limitaciones para su uso (Beri et al., 1988; Darlington et al., 1986; Karatay et al., 2004). De hecho, una revisión sistemática más reciente sobre este tipo de estrategias incide en ello, además de en los posibles efectos adversos (Smedslund et al., 2010).

De igual modo, también se ha comprobado que los pacientes con AR que consumen AINEs en mayor medida, presentan una mayor permeabilidad intestinal, lo que podría contribuir al paso de ciertos compuestos con actividad antigénica; pudiendo perpetuar así el estado de inflamación sistémica (Bjarnason et al., 1984).

Dieta Mediterránea:

Como se ha comentado anteriormente, el patrón dietético mediterráneo es, probablemente, uno de los más estudiados; y parece presentarse como una opción interesante para combatir la inflamación sistémica (Casas et al., 2014; Oliviero et al., 2015).

El posible efecto positivo de este tipo de dieta sobre la sintomatología de la AR, se basaría en la combinación de sus grupos alimentarios prioritarios, ofreciendo una interesante mezcla de ácidos grasos mono y poliinsaturados, especialmente ácido oleico y ácidos grasos Omega 3, fitoquímicos, y carbohidratos sin refinar (Khanna et al., 2017).

Sköldstam *et al.* demostró que tras la administración de una Dieta Mediterránea a pacientes con AR, se mejoraban los niveles de dolor, cuantificado mediante VAS; el número de articulaciones inflamadas; los niveles de PCR; la calidad de vida, evaluado mediante HAQ; y la actividad de la enfermedad, monitorizada con DAS28 (Sköldstam et al., 2003).

Parte de estos resultados han sido corroborados posteriormente por otros ensayos, como el de McKellar *et al.*, donde la administración de una Dieta Mediterránea también mejoró los niveles de dolor, HAQ y rigidez articular matutina (McKellar et al., 2007).

Dieta Antiinflamatoria:

Una vez conocido el efecto central que tiene la inflamación sobre la AR, así como el potencial efecto que poseen algunos alimentos sobre la regulación de la respuesta inmunitaria, es lógico pensar en algún tipo de estrategia que aúne ambos conceptos.

Sin embargo, hasta la fecha, solo se ha llevado a cabo un estudio con dicha finalidad exclusiva; y el cuál, es muy reciente (Winkvist et al., 2018). Los resultados de dicho estudio, aunque no concluyentes, parecen mostrar ciertos efectos positivos sobre la sintomatología, según los autores (Vadell et al., 2020).

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La artritis reumatoide es una condición patológica de etiopatogenia autoinmune, con carácter crónico y afección sistémica, aunque su principal foco de acción está en el sistema musculoesquelético. Las características propias de la enfermedad, desembocan en un cuadro de dolor e inflamación articular, que no solo conlleva un impedimento físico, sino que también compromete el ámbito psicosocial del individuo que la padece.

El tratamiento base de estos pacientes se realiza principalmente a través de un enfoque farmacológico, sin embargo, y debido a la condición crónica de esta patología, cada vez se estudia con mayor profundidad el efecto que pueden tener otro tipo de terapias coadyuvantes o hábitos de vida sobre su sintomatología.

El presente proyecto pretende evaluar la dieta en pacientes con artritis reumatoide, y proponer una dieta antiinflamatoria a través del consejo nutricional, evaluando tanto la adherencia a la misma, como sus efectos antiinflamatorios y la posible mejoría en la clínica y otros ámbitos de la calidad de vida global del paciente. Además, la terapia dietética o dieta, puede actuar como coadyuvante del resto del tratamientos, contribuyendo a una mejora de los síntomas en pacientes con artritis reumatoide (O. Adam et al., 2009), y a su vez, disminuyendo el riesgo de otras comorbilidades asociadas, como los problemas cardiovasculares, etc. (Choy et al., 2014; Soubrier et al., 2014).

Por tanto, el enfoque principal de esta tesis, dentro de un marco de colaboración con el Hospital San Jorge de Huesca, va a ir encaminado al soporte dietético-nutricional de los pacientes y la evaluación de sus efectos.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

Hipótesis 1. La dieta, gracias a determinadas moléculas nutraceuticas con efecto antiinflamatorio, contribuye positivamente sobre el proceso fisiopatológico implicado en la artritis reumatoide, pudiendo mejorar la sintomatología de la enfermedad.

Hipótesis 2: Un consejo nutricional dirigido para el control la inflamación sistémica, tiene un efecto positivo sobre la capacidad funcional, y calidad de vida general de los pacientes con AR.

Hipótesis 3. La dieta, gracias a determinadas moléculas nutraceuticas con efectos “pleiotrópicos”, mejora el riesgo cardiovascular asociado a la artritis reumatoide.

3.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivos generales y específicos:

1. Elaborar de una guía nutricional para pacientes con artritis reumatoide basada en el potencial inflamatorio/antiinflamatorio de los alimentos y de los nutraceuticos que estos contienen.

1.1. Buscar evidencia científica de las diferentes dietas, alimentos, y nutraceuticos, que intervengan de forma positiva o negativa en los mecanismos fisiopatológicos conocidos de la enfermedad.

1.2. Elaborar una guía de alimentos recomendados y prohibidos/restringidos.

2. Realizar la evaluación nutricional y del estilo de vida de los pacientes al inicio del estudio y su seguimiento durante la intervención.

2.1. Estudiar la composición corporal de los pacientes; mediante evaluación antropométrica (peso, altura, IMC, perímetros, pliegues cutáneos) y análisis por bioimpedancia.

2.2. Evaluar la dieta desde un punto de vista clásico: Kcal, macronutrientes, y micronutrientes.

2.3. Evaluar la dieta atendiendo a su potencial inflamatorio mediante el "Dietary Inflammatory Index" (DII).

2.4. Valorar la adherencia a la Dieta mediterránea mediante el "Mediterranean Diet Adherence Screener" (MEDAS).

2.5. Investigar la magnitud el efecto del consejo nutricional y del protocolo empleado, sobre los cambios en el patrón alimentario, reflejados mediante los índices y registros dietéticos propuestos.

2.6. Evaluar la magnitud el efecto del consejo nutricional y del protocolo empleado, sobre los cambios en el patrón alimentario, reflejados mediante análisis bioquímicos.

3. Evaluar el efecto de la dieta sobre la sintomatología de los pacientes.

3.1. Valorar el efecto de la intervención sobre los niveles de actividad de la enfermedad, monitorizados mediante índices tipo SDAI, DAS28 y CDAI.

3.2. Analizar el efecto de la intervención sobre la calidad de vida general de los pacientes, mediante el control de la capacidad funcional, su nivel de actividad física, su estado psicológico y su auto-percepción de salud.

3.3. Evaluar el efecto de la intervención sobre el nivel de biomarcadores inflamatorios plasmáticos, como PCR, VSG y diversas citoquinas.

3.4. Estudiar la relación entre los diferentes índices calculados (actividad de la enfermedad, calidad de vida, capacidad funcional, etc.) y el DII.

Y en definitiva, las aportaciones novedosas y relevantes de esta tesis doctoral serían:

1. La elaboración de un protocolo dietoterápico que serviría de tratamiento coadyuvante para la artritis reumatoide, basado en el potencial inflamatorio/antiinflamatorio de la dieta, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes.
2. La evaluación del efecto a corto, medio y largo plazo de estos consejos dietoterápicos sobre la actividad inflamatoria, sintomatología, riesgos/comorbilidades asociadas, etc. de los pacientes estudiados.
3. La aplicación del *Dietary Inflammatory Index* para el desarrollo y seguimiento de las pautas nutricionales en pacientes con artritis reumatoide y su correlación con la evolución de la enfermedad.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio, así como la metodología descrita a continuación, ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA), a fecha de 14 de septiembre de 2016 en Acta Nº 15/2016 (Anexo I).

4.1. Población de estudio

Para la realización del estudio se invitó a participar a un grupo de pacientes con AR, bajo control médico, del servicio de reumatología del Hospital General San Jorge de Huesca.

Los pacientes pre-seleccionados debían de cumplir con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión y exclusión: Se invitó a participar en el estudio a los pacientes afectados de artritis reumatoide, mayores de 18 años, y sin ninguna patología o problema adicional que pudiera considerarse, según criterio clínico, de riesgo para el paciente o para el estudio.

Tras la información de los objetivos y metodología de la investigación, y la posterior firma del consentimiento informado (Anexos II y III), estos pacientes se consideraron reclutados; en total, 29 participantes. De los cuáles, la muestra total se compuso por 25 mujeres y 4 hombres, correspondiente con una representación femenina del 86.21% de los participantes. La mediana de edad de la muestra fue de 59 años (42-77).

Las dificultades en la fase de reclutamiento de participantes propiciaron las diferencias que se observan entre el número final de pacientes reclutados, y los objetivos marcados en el proyecto, que eran concretamente, de 80 pacientes.

4.2. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

4.2.1. Valoración de la dieta

Para la ponderación de la cantidad y calidad de la dieta se utilizaron diversas herramientas, con el objetivo de cuantificar tanto el aporte de nutrientes, como los grupos de alimentos consumidos. Se optó por una recogida combinada de datos mediante un Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA) validado de 134 *items*, diseñado dentro del estudio Predimed, además de un Registro de ingesta de 24 horas de 3 días alternos (Anexos IV y V); maximizando así las ventajas de cada uno y compensando sus limitaciones (Thompson & Subar, 2008).

Por un lado, los CFCA nos permiten clasificar a los individuos por su nivel de ingesta de determinados grupos de alimentos, ofreciéndonos una perspectiva global de su alimentación; éstos son ampliamente utilizados en estudios de cohortes y de caso-control (Beaton, 1994; Kushi, 1994). Además, y como es el caso del cuestionario utilizado, si se incorpora información relativa al tamaño de las porciones, también es posible determinar la ingesta media de nutrientes a través de tablas de composición de alimentos. Las principales ventajas que ofrecen son la posibilidad de monitorizar largos periodos de tiempo, además de un bajo coste de administración. Sin embargo, también presentan ciertos inconvenientes o limitaciones, y especialmente el elevado error en la medición, asociado a la dificultad en la estimación de las porciones y frecuencias, así como la ausencia de alimentos en las listas (Thompson & Subar, 2008).

Por otro lado, los Registros de ingesta de alimentos nos permiten monitorizar de forma más precisa el consumo de alimentos, aunque en periodos de tiempo más restringidos. Éstas, a su vez, son las principales ventajas e inconvenientes de este método, respectivamente (Thompson & Subar, 2008). Sin embargo, para llevar a cabo este tipo de registro hay que contar con una población de estudio comprometida, puesto que el esfuerzo necesario para su cumplimentación es mayor que con otros métodos. De igual modo, se ha comprobado que la reiteración y continuidad de uso de este tipo de registros podría llegar a modificar la ingesta de los participantes; y es por ello que en nuestro estudio se decidió utilizar una frecuencia de 3 registros semanales de días alternos, cada 4 meses (Rebro et al., 1998). La calibración posterior de los Registros 24h se realizó mediante el programa HD_ENRICA v17.

Asimismo, se evaluó la adherencia al patrón de dieta Mediterránea como ejemplo de dieta equilibrada y saludable, mediante el "Mediterranean Diet Adherence Screener" (MEDAS) del

estudio Predimed (Anexo VI) (Martínez-González et al., 2012). Debido a que la ingesta de alcohol es considerablemente incompatible con la administración de determinados medicamentos suministrados durante el tratamiento de la AR, por un incremento de la hepatotoxicidad, como es el caso del metotrexato (Humphreys et al., 2017; Kremer & Weinblatt, 2018); se optó por modificar el *ítem* nº 8 referente a la ingesta de vino, para no potenciar el consumo del mismo. Esta modificación se realizó en los test dirigidos a la autoevaluación individual semanal, por el riesgo que podía conllevar su feedback y una mala interpretación, que acarrearía una sobreingesta. Este test se denominó como “MEDAS modificado”.

Una vez recogida la información, se evaluó la dieta de los pacientes utilizando diversas herramientas nutricionales. Además de la propia calibración y análisis de la misma, se hizo un especial hincapié en el estudio del potencial inflamatorio de la dieta, a través del *Dietary Inflammatory Index* (DII) (Shivappa et al., 2013) (Anexo VII), el ratio omega6/omega3 y el contenido en ácido araquidónico de la misma.

La cadencia y frecuencia del uso de los cuestionarios fue diferente para cada uno de ellos. Mientras que el Cuestionario de frecuencia de consumo se administró únicamente al inicio y final del estudio, los Registro 24h x3 se suministraron en periodos de 4 meses, así como el Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea, que se autoevaluó de forma semanal, además de la evaluación cuatrimestral por parte del entrevistador.

4.2.1.1. Valoración del potencial inflamatorio de la dieta

Para determinar el potencial inflamatorio/antiinflamatorio de la dieta se utilizó el *Dietary Inflammatory Index* (DII); un *score* que mediante la cuantificación y valoración de los nutrientes/alimentos ingeridos, nos permite estimar el potencial inflamatorio de esa ingesta (Shivappa et al., 2013). Cuanto menor sea el valor obtenido, menor será potencial inflamatorio de esa dieta; es decir, poseerá un carácter más antiinflamatorio.

4.2.2. Valoración de la composición corporal

La valoración antropométrica se basó en las normas técnicas de medición recomendadas por la International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK) (ISAK, 2011).

Se realizaron mediciones de peso (kg) y altura (m), para obtener posteriormente parámetros indirectos, como el Índice de Masa Corporal (IMC). Para ello, se utilizó una báscula Beurer modelo BF100 (precisión de 100g), y un tallímetro de pared (precisión de 1mm).

Además, se tomaron pliegues cutáneos, perímetros y diámetros óseos, siguiendo el procedimiento citado; y utilizando un plicómetro Slim Guide (precisión 1mm), una cinta métrica estrecha e inextensible (precisión 1mm), y un paquímetro de diámetros óseos (precisión 1mm).

Se procedió a la recogida de datos mediante un antropometrista certificado ISAK nivel I, considerando el error técnico de medición (ETM) intra-observador definido por los criterios ISAK (5% para pliegues cutáneos y 1% para perímetros y diámetros) (ISAK, 2011). Los pliegues cutáneos evaluados fueron: bicipital, tricipital, subescapular, ileocrestal, supraespinal, abdominal, muslo, pierna/gemelo; los perímetros: braquial relajado, braquial contraído, cintura, cadera y pierna/gemelo; y los diámetros: biepicondíleo del húmero y bicondíleo del fémur. Dichas mediciones se realizaron por triplicado, y para los análisis posteriores se utilizó la media de éstas.

Posteriormente, se realizó el análisis y tratamiento de los datos; utilizando las fórmulas que se presentan a continuación para determinar la composición corporal.

El porcentaje graso se calculó mediante la fórmula de Siri (Siri, 1993).

$$\% \text{ Grasa} = [(4,95/\text{densidad}) - 4,5] * 100$$

Siendo la densidad, la correspondiente a la obtenida por la fórmula de Durnin y Womersley para 4 pliegues (Durnin & Womersley, 1974):

$$D = c - [m * \text{Log} (\text{Bic.} + \text{Tricip.} + \text{Sub.} + \text{Supra.})]$$

Densidad (constantes)		17-19	20-29	30-39	40-49	50+	General
Varón	C	1,162	1,1631	1,1422	1,162	1,1715	1,1765
	M	0,063	0,0632	0,0544	0,07	0,0779	0,0744
Mujer	C	1,1549	1,1599	1,1423	1,1333	1,1339	1,1567
	M	0,0678	0,0717	0,0632	0,0612	0,0645	0,0717

Las constantes C y M se adaptaron en función de la edad y sexo del paciente

Además, se calcularon otros índices antropométricos indirectos relacionados con la salud cardiovascular, como el índice Cintura-Cadera (World Health Organisation, 2008).

A su vez, y como método complementario, también se realizaron mediciones mediante bioimpedancia para valorar la composición corporal por este método. La báscula utilizada fue una Beurer, modelo BF100. Los resultados obtenidos fueron los porcentajes de masa grasa, masa magra, agua corporal y Kg de masa ósea.

La evaluación de la composición corporal se realizó con una frecuencia cuatrimestral; coincidiendo con las revisiones programadas para el momento inicial, 4 meses, 8 meses y 12 meses o final.

4.2.3. Valoración del estado de la enfermedad

La monitorización del estado de la enfermedad se realizó mediante distintos parámetros, índices y herramientas frecuentemente utilizados en la práctica clínica en reumatología. A grandes rasgos, podrían clasificarse dependiendo de la variable analizada en: Dolor, índices de actividad de la enfermedad, discapacidad, calidad de vida, estado psicológico, y analíticas sanguíneas.

Dolor: Nos guiamos según las recomendaciones ACR/OMERACT (*American College of Rheumatology / Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*) y utilizamos una escala visual analógica (EVA), para que el propio paciente cuantificase su dolor en una escala de 0 a 10, siendo 0 “dolor inexistente”, y 10 “dolor máximo” (SER “Sociedad Española de Reumatología,” 2011). Además, este método también es considerado por la EULAR como el más óptimo para reportar el dolor auto-percibido en pacientes con AR (Radner et al., 2018).

Índices de Actividad de la Enfermedad: Con el objetivo de evaluar la actividad de la enfermedad, se utilizaron distintos cuestionarios validados, y recomendados por la *European League Against Rheumatism* (EULAR) y el *American College of Rheumatology* (ACR) (D. Aletaha et al., 2008):

- **SDAI** (Simplified Disease Activity Index): Calculado a partir del nº de articulaciones dolorosas y tumefactas, sobre un total de 28; la percepción del paciente (escala entre

0 y 10); la percepción del evaluador (escala entre 0 y 10); y los valores séricos de PCR (mg/dl) (J. S. Smolen et al., 2003a) (Anexo VIII).

$$\text{SDAI} = \text{SJC28} + \text{TJC28} + \text{PGA} + \text{EGA} + \text{CRP}$$

- **DAS28** (Disease Activity Score): Calculado a partir del nº de articulaciones dolorosas y tumefactas, sobre un total de 28; la percepción del paciente (escala entre 0 y 10); y los valores séricos de reactantes inflamatorios de fase aguda. En función del reactante utilizado para la baremación, podemos encontrar la versión DAS28-PCR (Daniel Aletaha & Smolen, 2006), o DAS28-VSG (Prevo et al., 1995).

$$\text{DAS28-VSG} = 0.56 * \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 * \sqrt{\text{SJC28}} + 0.70 * \log_{\text{nat}}(\text{ESR}) + 0.014 * \text{GH}$$

$$\text{DAS28-PCR} = 0.56 * \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 * \sqrt{\text{SJC28}} + 0.36 * \log_{\text{nat}}(\text{CRP} + 1) + 0.014 * \text{GH} + 0.96$$

- **CDAI** (Clinical Disease Activity Index): Calculado a partir del nº de articulaciones dolorosas y tumefactas, sobre un total de 28; la percepción del paciente (escala entre 0 y 10); y la percepción del entrevistador (escala entre 0 y 10) (Daniel Aletaha, Nell, et al., 2005).

$$\text{CDAI} = \text{SJC28} + \text{TJC28} + \text{PGA} + \text{EGA}$$

Siendo;

- TJC, "*Tender Joint Counts*" o nº de articulaciones dolorosas sobre 28 totales
- SJC, "*Swollen Joint Counts*" o nº de articulaciones inflamadas sobre 28 totales
- ESR, "*Erythrocyte Sedimentation Rate*" o Velocidad Sedimentación Globular (VSG)
- CRP, "*C-reactive protein*" o Proteína C reactiva. SDAI en mg/dL, DAS28 en mg/L
- GH, "*Global Health*" o Estado de salud auto-percibido cuantificado mediante VAS
- EGA, "*Evaluator Global Assessment*" o Percepción global del evaluador en VAS
- PGA, "*Patient Global Assessment*" o Percepción global del paciente en VAS

Desde el punto de vista clínico, la evaluación de estos cuestionarios, nos permite clasificar la actividad de la enfermedad en diferentes estratos; siendo estos, 1) Remisión, 2) Actividad baja, 3) Actividad moderada, y 4) Actividad alta. (Daniel Aletaha, Ward, et al., 2005; Daniel Aletaha & Smolen, 2006; Felson et al., 2011; Josef S. Smolen & Aletaha, 2014) [Figura 15]

Score	Remisión	Actividad Baja	Actividad Moderada	Actividad Alta
SDAI	≤ 3.3	> 3.3 a ≤ 11	> 11 a ≤ 26	> 26
CDAI	≤ 2.8	> 2.8 a ≤ 10	> 10 a ≤ 22	> 22
DAS28 (PCR/VSG)	≤ 2.6	> 2.6 a ≤ 3.2	> 3.2 a ≤ 5.1	> 5.1

Figura 15: Puntos de corte de diferentes test de evaluación de actividad de la enfermedad.

La recolección de la información asociada a estos índices, se realizó de forma cuatrimestral; coincidiendo con los puntos: Inicial, 4 meses, 8 meses, y 12 meses o final.

Tratamiento farmacológico: De igual modo, aunque de forma indirecta, el nivel y cantidad de medicación está estrechamente ligado a la sintomatología del paciente. Por este motivo, y para estandarizar el amplio elenco de tratamientos destinado a este grupo de pacientes, se desarrolló, *de novo*, un *score* que permitiese convertir la intensidad del tratamiento farmacológico al que está sometido un paciente a un valor numérico; de manera que pueda servir de escala de valoración indirecta del estado de la enfermedad. Asimismo, la valoración de este *score* nos permite asociar los cambios en el estado de la enfermedad con los cambios en el tratamiento farmacológico. Dicha herramienta, fue bautizada como PTIS-RA (*Pharmacological treatment intensity score for rheumatoid arthritis*) (Lou-Bonafonte et al., 2021) (Anexo IX).

Para el desarrollo de PTIS-RA se contó con la colaboración de 4 reumatólogas del Servicio Aragonés de Salud; y que, siguiendo una estructura de desarrollo basada en la metodología Delphi, se elaboró un boceto inicial, que fue reevaluándose y actualizándose en sucesivas revisiones, hasta obtener la versión final (PTIS-RA 1.3).

La información necesaria para el cálculo completo del PTIS-RA se recopiló de forma cuatrimestral, coincidiendo con los 4 momentos principales de evaluación del estudio. Sin embargo, de forma semanal se monitorizó el consumo de medicación a demanda, en un

formato autorellenable del tipo; 1) Si he consumido medicación a demanda, o 2) No he consumido medicación a demanda.

Discapacidad: Se utilizó el HAQ (Health Assessment Questionnaire) como uno de los métodos de valoración de la discapacidad más utilizados en enfermedades reumáticas. Un cuestionario autoadministrado de 20 *ítems* que valora la discapacidad autopercebida por el paciente en actividades cotidianas diarias (Fries et al., 1980). A pesar de que su versión original data de 1980, actualmente continúa considerándose como el *gold standard* para cuantificar el estado funcional de los pacientes con AR (Maska et al., 2011); además de ser la herramienta recomendada por la EULAR (Radner et al., 2018).

Este cuestionario se compone de 20 *ítems* comprendidos en 8 categorías de actividad; concretamente: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene personal, alcanzar objetos, ejercer presión y otros. Además de éstos, existen otros *ítems* “correctores”, que identifican la necesidad de ayuda o asistencia externa para la realización de cada una de las categorías anteriores (Anexo X). La baremación final del cuestionario HAQ oscila entre 0 y 3 puntos, siendo respectivamente categorizados como “capacidad funcional total para la realización de tareas cotidianas” e “incapacidad absoluta para la realización de tareas cotidianas”.

Dicho cuestionario se administró en su versión adaptada al español, y coincidiendo tanto con los 4 puntos de evaluación cuatrimestral principales del estudio, como en formato auto-rellenable con frecuencia semanal (Esteve-Vives et al., 1993).

Calidad de vida: Con el objetivo de evaluar aspectos más amplios de la calidad de vida, se utilizó el cuestionario de salud genérico EuroQoL-5D (Euroqol-Group, 1990). Herramienta validada, y usada con asiduidad en este tipo de patologías (Hurst et al., 1994, 1997). Además, actualmente es el método recomendado por la EULAR para reportar la calidad de vida en los pacientes con AR (Radner et al., 2018).

El cuestionario consta de un sistema descriptivo por preguntas para 5 dimensiones de salud; concretamente, movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Cada una de estas dimensiones posee tres niveles de gravedad, correspondientes a las categorías: sin problemas, algunos/moderados problemas y problemas graves. Además, esta herramienta se complementa con una escala tipo EVA (Escala Visual Analógica “VAS”) de auto-percepción global del estado de salud. (Anexo XI). Para la primera

parte del cuestionario, un valor máximo de 1 indicaría el mejor estado de salud esperable, mientras que valores por debajo de éste, conllevarían un empeoramiento en el estado de salud auto-percibido. Al mismo tiempo, la escala tipo EVA tendría un baremo de 0 a 10 puntos; siendo 0 el peor estado de salud esperable, y 10 el mejor.

Al igual que con el cuestionario HAQ, el EuroQol-5D se administró, tanto en los 4 momentos de evaluación cuatrimestral principales del estudio, como en formato auto-rellenable con frecuencia semanal.

Estado psicológico: En la actualidad existe ya una amplia evidencia que relaciona la AR con distintas alteraciones del estado psicológico. De hecho, la prevalencia de depresión en este tipo de pacientes, se haya considerablemente incrementada con respecto a la población sana (X. Fu et al., 2017). Debido a que la propia afección psicológica también puede tener un impacto sobre la capacidad de afrontamiento de la patología, es imprescindible monitorizar también este parámetro.

Para la evaluación de una amplia gama de síntomas psicológicos y psicopatológicos (estado de ánimo, ansiedad-estrés, calidad de sueño, etc), se utilizó el Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R) o Listado de Comprobación de Síntomas - 90 - Revisado (Anexo XII) (Derogatis, 1977). Los dominios o dimensiones abarcadas por el test constan de calificación para: Somatización, Obsesión, Hipersensibilidad, Depresión, Ansiedad, Hostilidad, Ansiedad fóbica, Ideación paranoide y Psicoticismo.

La frecuencia de evaluación del SCL-90-R fue únicamente en 2 momentos a lo largo del estudio; uno al inicio, y otro al final, pasados 12 meses. En ambos casos, utilizando la versión española validada (González de Rivera et al., 1989).

Analítica sanguínea: Se tomaron muestras de sangre de los pacientes en los momentos de evaluación principales del estudio (ver cronograma, Apartado 3.5), para obtener datos hematológicos (hemograma) y bioquímicos (reactantes de fase aguda, tales como Velocidad de Sedimentación Globular "VSG", Proteína C reactiva "PCR", y otros parámetros) que permitiesen evaluar su estado de salud general, y el estado de la enfermedad.

Dichas muestras fueron tomadas y analizadas por el Servicio de Bioquímica del Hospital San Jorge de Huesca, dónde, a su vez, se almacenaron muestras de plasma sanguíneo a -80°C para

análisis posteriores. Todo ello, bajo conformidad expresa y firmada, y con cifrado previo para mantener el anonimato de los pacientes.

El comportamiento de los reactantes de fase aguda mencionados tiene una relación directa con la actividad inflamatoria de la enfermedad. Sin embargo, mientras que la VSG posee la ventaja de ser barata, tiene el inconveniente de una escasa especificidad, ya que sus valores pueden verse alterados por factores diferentes a la inflamación articular y sistémica. Por otro lado, la PCR se encuentra más estrechamente relacionada con la actividad inflamatoria, siendo sus valores prácticamente inexistentes en ausencia de inflamación (Bray et al., 2016). Ambos parámetros se han utilizado para valorar la actividad de la enfermedad, tanto de forma aislada, como incluidos en diferentes índices/scores (ej: SDAI, DAS28).

Por otro lado, las alícuotas congeladas de plasma sanguíneo (-80°C) se utilizaron posteriormente para determinar otros biomarcadores asociados con el estado de la enfermedad. En primer lugar, y a través del grupo de investigación del Dr. O. Pastor-Rojo (Unidad central de apoyo de cuantificación y caracterización molecular; Hospital Gregorio Marañón de Madrid), se realizó un análisis lipodómico de las muestras por cromatografía de gases y detección por espectroscopía de masas conforme al método QMEGA (Pastor et al., 2019). En dicho análisis, se obtuvieron resultados de la concentración de los diferentes ácidos grasos presentes en la muestra, que a su vez, son los precursores de diversos eicosanoides y mediadores pro-resolución. De igual modo, en el Centro de Investigación Biomédica de Aragón (CIBA), y mediante dos Kit Milliplex (*Human high sensitivity T cell magnetic bead panel* y *Human cytokine/chemokine magnetic bead panel*), se evaluaron los niveles de ciertas interleuquinas como: IL-10, IL-4, IL-17, IL-6, IL-1 β , TNF- α y MCP-1.

Las citoquinas seleccionadas para el análisis fueron aquellas que, según la etiopatogenia de la AR documentada en el apartado de introducción, podrían tener un valor clínico relevante (Choy & Payani, 2001).

4.2.4. Otros parámetros controlados

Con el objetivo de reducir el riesgo de sesgo asociado a otros factores que pudiesen intervenir en la gravedad y evolución de la enfermedad, se controlaron también los siguientes parámetros:

Edad: La edad es uno de los factores determinantes en la calidad de vida de los pacientes con AR (Oguro et al., 2020), además de que, generalmente, podría correlacionar de forma directa con los años de evolución de la enfermedad.

Género: La AR, además de ser más prevalente en el género femenino, en una proporción que oscila entre 2:1 a 4:1 (Harris et al., 2006), también parece presentarse de forma más agresiva que en el sexo masculino. Asimismo, parece observarse una mayor predisposición para algunas comorbilidades como la osteoporosis, fibromialgia y depresión, y una peor respuesta al tratamiento farmacológico en mujeres que hombres (Favalli et al., 2019).

Actividad física: El nivel de actividad física de los pacientes con AR parece relacionarse de forma significativa con la actividad de la enfermedad (Baillet et al., 2010, 2012; Cramp et al., 2013; Hernández-hernández et al., 2014; Hu et al., 2021).

Puesto que las observaciones demuestran que, a mayor nivel de actividad física, generalmente disminuyen los síntomas asociados a la AR, éste es otro de los factores externos que deben monitorizarse. Para tal efecto, se utilizó el cuestionario IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) (C. L. Craig et al., 2003); con el que se recogen los niveles de actividad física subdividida por categorías de esfuerzo. Los resultados obtenidos, además de ofrecer una visión del nivel de actividad del sujeto con frecuencia semanal clasificada en leve, moderada e intensa, también nos permite obtener una medición en MET-minuto/semana.

Tabaquismo: Como se ha documentado en la introducción, el tabaquismo es uno de los posibles agentes etiológicos de la AR (Di Giuseppe et al., 2014; Scherer et al., 2020), y además tiene un probable efecto negativo sobre la actividad de la enfermedad (De Rooy et al., 2014). Por este motivo, el consumo de tabaco también fue monitorizado.

Medicación a demanda: Además de la medicación base pautada por el reumatólogo, los pacientes con AR pueden consumir medicación a demanda en función de su nivel de dolor e incapacidad. Este factor puede influir directamente en el nivel de actividad de la enfermedad y enmascarar los posibles resultados derivados de otras intervenciones, por lo que también se realizó un seguimiento semanal. Al mismo tiempo, el nivel de consumo de medicación a demanda también puede servir como indicador indirecto del estado de la enfermedad.

Tratamientos coadyuvantes y suplementos: En el apartado de introducción se ha descrito el potencial efecto que podrían tener algunos suplementos sobre la actividad de la enfermedad, y éstos, a su vez, podrían interferir con el efecto de los tratamientos dietéticos.

Patologías asociadas: Ciertas patologías podrían interferir en la evolución de la AR, por lo que también fueron documentadas.

Todos estos factores fueron analizados de forma cuatrimestral, coincidiendo con las evaluaciones: Inicial, 4 meses, 8 meses y 12 meses.

4.3. Diseño metodológico

4.3.1. Distribución de los grupos

Para evaluar el potencial efecto de la dieta sobre la sintomatología de la Artritis Reumatoide, se planteó un modelo de ensayo de intervención aleatorizado. En dicho estudio, se dividió a los 29 participantes en 2 subgrupos equitativos y equivalentes; en el que uno actuará como grupo control, y el otro, como grupo de intervención.

Para evitar el sesgo asociado a la edad, y el gran peso que ésta tiene sobre los distintos parámetros evaluados; la aleatorización se realizó teniendo en cuenta este factor. De este modo, se obtuvieron 2 grupos con edades medias similares. Así mismo, se optó por este mismo método para distribuir los grupos en función del género.

Dicha aleatorización de los grupos, se realizó a través de una distribución manual de los pacientes en función de su edad y sexo, hasta obtener dos grupos homogéneos.

Tabla 1

Caracterización del grupo control e intervención por edad y género

Grupo CONTROL			Grupo INTERVENCIÓN		
Nº asignado	Género	Edad	Nº asignado	Género	Edad
1	Varón	71	10	Varón	50
2	Mujer	77	13	Mujer	65
3	Mujer	66	14	Mujer	60
4	Mujer	62	15	Mujer	57
5	Mujer	59	16	Mujer	55
6	Mujer	55	17	Mujer	53
7	Mujer	54	18	Mujer	45
8	Mujer	52	19	Mujer	42
9	Mujer	45	26	Varón	71
20	Varón	62	27	Mujer	70
21	Mujer	66	28	Mujer	64
32	Mujer	77	29	Mujer	62
33	Mujer	42	30	Mujer	56
34	Mujer	77	31	Mujer	49
			35	Mujer	45
<i>Media</i>		61,79	<i>Media</i>		56,27
<i>Mediana</i>		62	<i>Mediana</i>		56

4.3.2. Caracterización de los grupos

Como se ha visto en la fundamentación teórica, existen ciertos grupos de alimentos o estrategias dietéticas con un potencial efecto positivo sobre la sintomatología de la AR. A grandes rasgos, podríamos considerar que, una alimentación “saludable” tipo mediterráneo, y en la que predominen alimentos de origen vegetal cumpliría con los requisitos necesarios para la adopción por parte de estos pacientes; y con la que podría esperarse un posible efecto positivo.

Dado que en nuestro estudio, uno de los objetivos perseguidos ha sido el de evaluar si una dieta enmarcada dentro de un patrón dietético mediterráneo y especialmente dirigida al control del potencial inflamatorio, podría tener un efecto superior sobre la sintomatología de la AR, que el conseguido con un consejo de alimentación saludable básico; los grupos a estudio han sido:

- a) **Grupo control con artritis reumatoide (G.C.A.R.)** → Pacientes con el tratamiento médico convencional, con indicaciones básicas sobre alimentación saludable.
- b) **Grupo intervención con artritis reumatoide (G.I.A.R.)** → Pacientes con el tratamiento médico convencional, con consejo nutricional de alimentación saludable, especialmente dirigido a incrementar el potencial antiinflamatorio de la dieta.

4.3.3. Tiempo de intervención y aspectos generales del protocolo

Una vez que los pacientes fueron reclutados por el Servicio de Reumatología del Hospital San Jorge, y antes de comenzar con la intervención, se les convocó en pequeños grupos separados (n=10) para informarles detalladamente sobre el proyecto.

En dicha reunión, además de exponer los objetivos y modelo de desarrollo del estudio de forma verbal, se administró un documento u hoja informativa para cada paciente (Anexo II), así como el consentimiento informado (Anexo III). Tras resolver las dudas oportunas, los pacientes que firmaron el consentimiento informado, quedaron adscritos al estudio.

Ya formalizada la participación, se administró el Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos, para obtener un punto de partida de cada paciente, y conocer los hábitos alimentarios previos al inicio del estudio; así como el cuestionario psicológico SCL-90-R. De igual modo, se administró y explicó el funcionamiento de los Registros alimentarios 24h, que deberían ser cumplimentados la semana previa a la siguiente cita, que a su vez, contaría como

evaluación inicial del estudio. Los R24h se conformaban con la información recabada de dos días entre semana (martes y jueves), y uno en fin de semana (sábado/domingo).

Como se ha comentado anteriormente, la siguiente cita, se consideró como punto inicial del ensayo; y éste se prolongaría durante 1 año. Durante los 12 meses siguientes, se realizaron evaluaciones cuatrimestrales para determinar la evolución del paciente, así como para entregar y recoger los cuadernillos de seguimiento semanal.

Evaluaciones cuatrimestrales: Las evaluaciones cuatrimestrales se realizaron en las instalaciones del Hospital San Jorge de Huesca, coincidiendo la primera de ellas con el inicio del estudio, y las posteriores a los 4, 8 y 12 meses siguientes.

Se citó a los participantes en horario de mañana y en ayunas, para tomar la muestra sanguínea necesaria para las analíticas pertinentes correspondientes a cada punto de evaluación. Posteriormente, en consulta, se realizaron las mediciones antropométricas, y se evaluó la situación clínica del paciente mediante las siguientes herramientas diagnósticas: SDAI/DAS28, Eva Dolor, IPAQ, HAQ, Euro-QoL5D, MEDAS, así como se realizaron preguntas referentes al consumo de suplementos, tabaco y medicación a demanda.

Además de dichas mediciones, en la evaluación inicial también se explicaron y administraron las pautas nutricionales. Mientras que en las evaluaciones de los 4 y 8 meses, se recordaron y reevaluaron las recomendaciones prefijadas.

Seguimiento semanal: El seguimiento semanal del paciente se realizó mediante dos vías.

- 1) Cuadernillos de auto-evaluación: En cada una de las sesiones presenciales cuatrimestrales, se entregó un cuadernillo de seguimiento, así como se explicó la metodología de recogida de información en éstos. Cada uno de ellos contaba con fichas semanales dónde se recababa información de los cuestionarios MEDAS, HAQ, Euro-QoL5D y EVA Dolor; además del auto-registro del peso y la notificación del consumo de medicación a demanda. Dichos cuadernillos fueron rellenados de forma autónoma por los pacientes, y entregados en la sesión cuatrimestral presencial posterior (Anexo XIII).
- 2) Medios telemáticos: De forma semanal se realizó una llamada a los pacientes para comprobar su estado, así como el seguimiento de las pautas. En la misma llamada, se

recogió información de 3 factores auto-percibidos clave para determinar el estado de la enfermedad; siendo estos: Dolor, Rigidez y Fatiga. Estos parámetros fueron referentes al global de la semana, y se cuantificaron en una escala de 0-10, siendo 0 el valor más bajo de síntomas esperable.

Debido a que la AR es una patología que cursa con brotes, en los que se exacerba la sintomatología, consideramos oportuno aplicar este seguimiento semanal. Ya que, aunque la evaluación cuatrimestral nos puede dar una orientación general de la evaluación clínica del paciente, no permite monitorizar correctamente estas oscilaciones en la sintomatología; que a su vez, pueden influir sobre otros factores, como la propia ingesta alimentaria.

4.3.4. Intervención Nutricional

Mientras que el Grupo Control únicamente recibió consejos básicos de alimentación saludable, el Grupo Intervención fue dotado de distintos documentos que le permitiesen el seguimiento de las indicaciones propuestas.

Por un lado, el consejo básico de alimentación saludable ofrecido al grupo Control fue dirigido a reducir ciertas conductas de riesgo; animando a disminuir el consumo de bollería, embutidos grasos, refrescos, etc., y promoviendo el consumo de vegetales, frutas, pescados, frutos secos, y técnicas culinarias adecuadas.

Por otro lado, en el grupo intervención, y a fin de favorecer la adherencia y seguimiento del tratamiento, la base utilizada para la propuesta dietética se fundamentó en la Dieta Mediterránea. Para ello, se desarrollaron diferentes planillas semanales indicando la frecuencia de consumo de los grupos de alimentos. De igual modo, esta intervención se enfocó para disminuir los marcadores inflamatorios; para lo cual, se diseñó una lista de alimentos clasificados por grupos, que se estratificaban en función de su efecto sobre esta variable.

En general, y aunque se trató de ajustar las cantidades en función de las necesidades, el objetivo principal fue una modificación cualitativa de los alimentos consumidos; atendiendo principalmente a la calidad y tipo de éstos.

De forma más detallada, los documentos administrados al grupo intervención fueron los siguientes:

Planilla semanal: Se preparó un modelo base de planilla dietética semanal con frecuencias de grupos de alimentos en base a un Patrón Mediterráneo. Concretamente, se elaboraron 3 planillas diferentes, considerando raciones medias de cada grupo de alimentos, y ofreciendo una energía total de 1700, 2000 y 2200 Kcal, respectivamente. Posteriormente, éstas podían modificarse en tamaño de ración, para ajustarse a las necesidades del paciente (Anexo XIV).

Lista de alimentos: Una vez que el paciente había comprobado qué grupo de alimentos se incluían en cada toma, acudía a la lista de alimentos para hacer su elección, que a su vez, estaba sujeta a un criterio de clasificación de alimentos: recomendables, neutrales y desaconsejables (Anexo XV).

La clasificación se estableció en base a los siguientes criterios:

- **Recomendable:** Probable evidencia positiva sobre su efecto antiinflamatorio.
- **Neutral:** Evidencia de no efecto, o falta de evidencia sobre su efecto anti/proinflamatorio.
- **Desaconsejable:** Probable evidencia positiva sobre su efecto proinflamatorio.

Para el desarrollo de la lista citada se tomó, como criterio principal, el *Dietary Inflammatory Index* (DII); un score que clasifica ciertos nutrientes y alimentos en función de su potencial efecto sobre la modificación de diversas citoquinas (Cavicchia et al., 2009; Shivappa et al., 2013). Además, se añadieron a criterio los investigadores, todos aquellos alimentos que, en base a la evidencia científica y la justificación teórica previa, tienen un potencial efecto positivo sobre la reducción de la actividad inflamatoria. La bibliografía correspondiente para el desarrollo de la lista, se encuentra aunada entre en el apartado de introducción y el apartado de bibliografía complementaria del Anexo XV.

Por consiguiente, la intervención nutricional del Grupo intervención estuvo sometida a las normas básicas de todo consejo dietético en cuanto a las frecuencias de consumo recomendadas (diarias/semanales/etc). Concretamente, la frecuencia de consumo de cada grupo de alimentos se estableció mediante la planilla presentada en el anexo XIV, aunque posteriormente era el paciente el que decidía qué alimentos concretos deseaba consumir de cada grupo, en base a la lista expuesta (Anexo XV). En conclusión, la adecuación a una Dieta Mediterránea se consiguió mediante la planilla inicial (Anexo XIV), mientras que, para la adhesión a los alimentos más beneficiosos dentro de cada grupo, se utilizó la lista de alimentos recomendados (Anexo XV).

4.4. Subclasificación *ad hoc*

Una vez finalizado el estudio, se observó que parte del grupo control había conseguido alcanzar unos altos estándares de buena alimentación, frente a alguno de los pacientes del grupo intervención que no había conseguido los objetivos pre-establecidos. Es por ello que, se decidió subcategorizar a los pacientes en grupos según su *Dietary Inflammatory Index* medio, independientemente a su pertenencia al grupo control o intervención.

Por este motivo, y debido a que:

- 1) El potencial inflamatorio de la dieta es uno de los pilares fundamentales sobre los que trata de investigar esta tesis,
- 2) Mantenemos la hipótesis de que la modificación de éste, podría tener una posible influencia directa sobre la sintomatología de la AR
- 3) No ha existido una adherencia satisfactoria en todos los pacientes del grupo intervención; y en contraparte, otros pacientes del grupo control han mostrado DII adecuados,

Se ha desarrollado una subclasificación *ad hoc*, mediante la cual, se han estratificado los pacientes en función de su media anual de DII, independiente de los grupos control e intervención asignados al inicio.

Esta clasificación agrupa a los pacientes en 3 sub-categorías según el siguiente criterio:

- **DII bajo** (Media anual < -0,5): Potencial efecto antiinflamatorio
- **DII medio** (Media anual entre -0,5 y 0,5)
- **DII alto** (Media anual > 0,5): Potencial efecto proinflamatorio

4.5. Análisis estadístico

El análisis estadístico constó, en primer lugar, de un análisis descriptivo de las variables estudiadas. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias relativas en porcentajes (%), mientras que para las variables cuantitativas se utilizó la media aritmética, la desviación estándar, la mediana, sus cuartiles, y el rango máximo-mínimo.

Por otro lado, para la comparación de los resultados entre los grupos, y debido al número de pacientes reclutados (Control, n=14; Intervención, n=15), se utilizaron en todos los casos pruebas no paramétricas.

Para monitorizar los cambios dentro de cada grupo a lo largo de los distintos puntos de evaluación del estudio, se utilizó la prueba de Friedman para muestras relacionadas. En el caso de detectar diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$), se utilizó la prueba post hoc de Wilcoxon.

Con el objetivo de detectar diferencias entre el grupo Control e Intervención para los diferentes momentos de evaluación, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes; considerando la existencia de las mismas cuando el valor de $p < 0.05$.

De igual modo, para cotejar las diferencias entre los grupos subclasificados por *Dietary Inflammatory Index* (Bajo, Medio y Alto), se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes; con significación estadística a partir de valores $p < 0.05$. En el caso de hallar diferencias significativas, se aplicó la prueba de U de Mann-Whitney para verificar entre qué grupos se encontraron dichas diferencias.

De forma complementaria a las anteriores pruebas de significación estadística, se procedió al cálculo del “tamaño del efecto”. Para este fin se utilizó la prueba de “d de Cohen”; dónde un valor $\leq 0,2$ corresponde con un tamaño del efecto pequeño, un valor $> 0,2$ y $< 0,8$ se interpreta como un tamaño del efecto medio, y un valor $\geq 0,8$ correspondería con un tamaño del efecto alto.

Para el análisis de los resultados obtenidos mediante el cuestionario SCL-90-R, se estudiaron previamente las características psicométricas de este instrumento con el fin de comprobar su adecuación en el grupo de participantes. En primer lugar, fue analizada la consistencia interna de cada una de las escalas, y del instrumento en su conjunto, mediante el cálculo del coeficiente alfa de Cronbach, tomándose como referencia $\alpha = 0,70$, a partir de la cual, se considera una consistencia interna adecuada. Y, en segundo lugar, se analizó la capacidad de discriminación de los ítems (capacidad de cada ítem para distinguir a los sujetos de alta, media

y baja puntuación), estimada mediante la correlación elemento-total corregida, eliminando aquellos con valores inferiores a 0,25.

Para toda la investigación se utilizó el programa estadístico IBM SPSS para Windows v19.0 (licencia Universidad de Zaragoza).

V. RESULTADOS

5. RESULTADOS

A continuación, se procederá a presentar los resultados obtenidos en el estudio. La exposición de los mismos se estructura en los siguientes apartados: características demográficas, evaluación dietética, evaluación antropométrica, evaluación del estado de la enfermedad, evaluación de la calidad de vida y evaluación analítica. Dicha agrupación nos permitirá realizar posteriormente un análisis y discusión conjunta de los datos, así como comprobar la interacción entre ellos.

5.1. Características demográficas y clínicas de la muestra de pacientes

La muestra estudiada constó de un total de 29 pacientes afectados de artritis reumatoide, derivados del Servicio de Reumatología del Hospital San Jorge de Huesca. Tanto los criterios de inclusión, como el procedimiento de admisión, se ha detallado previamente en el apartado 4.1. de material y métodos.

5.1.1. Análisis demográfico: Edad y género.

La distribución demográfica de los pacientes incluidos en el estudio se encuentra resumida en la Tabla 2. En el mismo, se observó una predominancia del género femenino, correspondiente con el 86.21% de la muestra, frente al 13.79% representado por el género masculino. La mediana de edad para las mujeres fue de 57 (42-77) años, y 66.5 (50-71) para los hombres.

Tabla 2

Caracterización demográfica de la muestra estudiada

	n	%	Edad (años)						
			Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.
Hombre	4	13,79	63,50	9,95	50	59	66,5	71	71
Mujer	25	86,21	58,20	10,56	42	52	57	65	77
TOTAL	29	100	58,93	10,47	42	52	59	66	77

Como se ha detallado anteriormente en el apartado de metodología, los pacientes se redistribuyeron en 2 grupos; en función del tratamiento dietético. Las características demográficas de cada uno de estos grupos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Caracterización demográfica de la muestra estudiada. Grupo control vs intervención.

Grupo CONTROL									
	n	%	Edad (años)						
			Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.
Hombre	2	14,29	66,50	6,36	62	64,25	66,5	68,75	71
Mujer	12	85,71	61,00	12,08	42	53,5	60,5	68,75	77
TOTAL	14	100	61,79	11,43	42	54,25	62	69,75	77

Grupo INTERVENCIÓN									
	n	%	Edad (años)						
			Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.
Hombre	2	13,33	60,50	14,85	50	55,25	60,5	65,75	71
Mujer	13	86,67	55,61	8,61	42	49	56	62	70
TOTAL	15	100	56,27	9,07	42	49,5	56	63	71

Ambos grupos, no muestran diferencias significativas en cuanto a la distribución por género; siendo una proporción femenina del 85.71% para el grupo control, y del 86.67% para el grupo intervención. La mediana de edad para los hombres fue de 66.5 (62-71) y 60.5 (50-71) años; para el grupo control e intervención, respectivamente; mientras que para las mujeres fue de 60.5 (42-77) años en el grupo control, y 56 (42-71) en el intervención.

Como se ha indicado en el apartado 4.4 de la metodología, además de la clasificación por grupo control e intervención, se realizó una subclasificación *ad hoc* de los pacientes en función de los valores de *Dietary Inflammatory Index* medios anuales. En la Tabla 4 se muestra la distribución demográfica de estos grupos.

Tabla 4

Caracterización demográfica de la muestra estudiada. Agrupación por DII medio anual (1).

Grupo DII Bajo									
		Edad (años)							
	n	%	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.
Hombre	1	12,5	50,00	0,00	50	50	50	50	50
Mujer	7	87,5	57,14	11,96	42	49	57	63	77
TOTAL	8	100	56,25	11,36	42	48,75	55	62,5	77

Grupo DII Medio									
		Edad (años)							
	n	%	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.
Hombre	1	10	62,00	0,00	62	62	62	62	62
Mujer	9	90	59,78	12,58	45	49	59	70	77
TOTAL	10	100	60,00	11,88	45	50,75	59,5	68	77

Grupo DII Alto									
		Edad (años)							
	n	%	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.
Hombre	2	18,18	71,00	0,00	71	71	71	71	71
Mujer	9	81,81	57,44	8,03	42	54	55	65	66
TOTAL	11	100	59,91	9,04	42	54,5	62	66	71

(1) DII Bajo: < -0,5 ; DII Medio: entre -0,5 y 0,5 ; DII Alto: > 0,5

5.1.2. Otras características relevantes.

Como se ha detallado en el apartado de metodología, existen diferentes factores que pueden influir en la evolución de la enfermedad e interferir en los resultados obtenidos; entre ellos destacan el consumo de tabaco, el uso de suplementos nutricionales, y la presencia de otras patologías concomitantes.

En la Tabla 5 se muestra el consumo de tabaco subdividido en función del género y del grupo de intervención del estudio. Tanto en el grupo control como intervención existe una predominancia de no fumadores, siendo más notable en el grupo control. No obstante, los pacientes fumadores únicamente representan un 13,33% de los participantes del grupo intervención, frente a una ausencia de éstos en el grupo control.

Tabla 5*Distribución del consumo de tabaco por género. Grupo control vs intervención.*

Grupo CONTROL				
	n	Tabaquismo (% pacientes)		
		Fumador	No fumador	Exfumador
Hombre	2	0	50	50
Mujer	12	0	83,33	16,67
TOTAL	14	0	78,57	21,43

Grupo INTERVENCIÓN				
	n	Tabaquismo (% pacientes)		
		Fumador	No fumador	Exfumador
Hombre	2	0	50	50
Mujer	13	15,38	46,15	38,46
TOTAL	15	13,33	46,67	40

La Tabla 6 muestra el consumo de suplementos dietéticos, representado en % de pacientes que los utilizan en cada uno de los cuatrimestres evaluados. Tanto en el grupo control, como en el intervención, se observa un descenso en el uso de suplementos a los largo del estudio; pasando de un 42,86% a un 21,43% de los pacientes en el grupo control, y de un 33,33% a un 13,33% en los pacientes del grupo intervención.

Tabla 6*Distribución del consumo de suplementos por género. Grupo control vs intervención.*

Grupo CONTROL					
	n	Suplementos (% pacientes que consumen)			
		Inicial	4 meses	8 meses	12 meses
Hombre	2	0	0	0	0
Mujer	12	50	33,33	25,00	25,00
TOTAL	14	42,86	28,57	21,43	21,43

Grupo INTERVENCIÓN					
	n	Suplementos (% pacientes que consumen)			
		Inicial	4 meses	8 meses	12 meses
Hombre	2	50	0	0	50
Mujer	13	30,77	23,08	23,08	7,69
TOTAL	15	33,33	20,00	20	13,33

Los suplementos más utilizados por los participantes fueron principalmente micronutrientes aislados (61,54%), ácidos grasos Omega 3 (23,08%), y complejos multivitamínicos (15,38%).

Tanto grupo control como intervención muestran prevalencias similares en la categoría de “patología cardiovascular” y “otras”, mientras que el grupo control presenta una mayor proporción de pacientes con Alergias/intolerancias, afección psicológica clínica y otras patologías reumáticas. De igual modo, como puede observarse, las patologías asociadas más prevalentes en ambos grupos son aquellas de etiopatogenia cardiovascular y psicológica.

Por otro lado, en la Tabla 7b se muestran desglosadas las diferentes dimensiones o dominios evaluados dentro del análisis psicológico, correspondientes con: Somatización, Obsesión, Hipersensibilidad, Depresión, Ansiedad, Hostilidad, Ansiedad fóbica, Ideación paranoide y Psicoticismo. De los datos obtenidos, se percibe que el porcentaje de pacientes con afectación psicológica clínica se mantiene relativamente constante en los diferentes dominios evaluados, siendo esto causado porque los pacientes con afección psicológica clínica, la presentaban en todas las áreas evaluadas; mientras que no se encontraron pacientes afectados clínicamente por un único dominio, salvo en el caso de la ansiedad fóbica.

5.1.3. Tasa de abandono

De los 29 pacientes que comenzaron el estudio, únicamente una persona abandonó el mismo antes de su finalización. Las causas fueron de origen personal, y el momento concreto del abandono correspondió con la evaluación de los 8 meses.

5.2. Evaluación Dietética

Como se ha explicado en el apartado de metodología, la evaluación dietética se realizó con el uso de diferentes herramientas, obteniendo así los resultados que se muestran a continuación.

5.2.1. MEDAS (Mediterranean Diet Adherence Screener)

En primer lugar, se analizó la adherencia a la Dieta Mediterránea y su evolución a lo largo de todo el año, mediante el cuestionario MEDAS. Dicha monitorización se realizó semanalmente en formato de auto-evaluación por el propio paciente, y cuatrimestralmente en la consulta por parte del entrevistador.

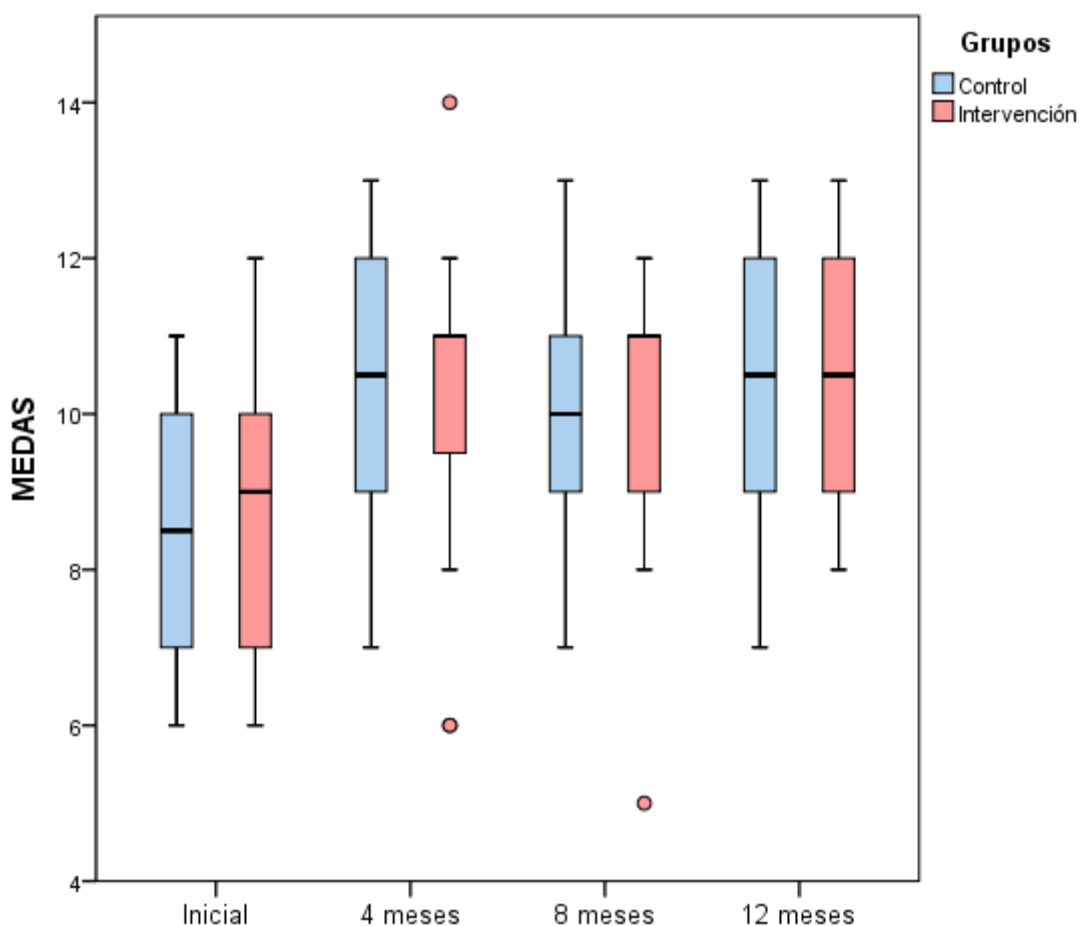


Figura 16. Evolución del MEDAS administrado de forma **cuatrimestral** en 4 momentos de evaluación.

En la evaluación del MEDAS administrado de forma cuatrimestral se observó un incremento significativo en la puntuación del *test*, correspondiente con una mejora en la adherencia a la Dieta Mediterránea. Si bien es cierto que, tras la realización del *test* de Wilcoxon para muestras pareadas, se observó que el aumento estadísticamente significativo de la adherencia se hallaba esencialmente entre el momento inicial y los 4 meses ($p=0.011$ en el grupo control, y $p=0.028$ en el grupo intervención), manteniéndose posteriormente estable durante el resto del estudio; conservando las diferencias significativas entre los sucesivos momentos (4, 8 y 12 meses) con respecto a la evaluación inicial, pero no entre ellos mismos [Tabla 8]. Este comportamiento, en el que la mayor parte del efecto de modificación de la adherencia se localiza durante el primer periodo de estudio, fue igual tanto para el grupo control, como intervención.

A su vez, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para comparar entre grupo control e intervención; no hallando diferencias significativas en la evaluación inicial, ni en sus sucesivas evaluaciones cuatrimestrales. Esto indica que ambos grupos partían de una situación similar, y evolucionaron de forma semejante.

Por otro lado, el modelo de MEDAS utilizado para monitorizar la evolución semanal fue modificado para no potenciar el consumo de alcohol en este tipo de pacientes, mediante un cuestionario que denominamos como “MEDAS Modificado”. Sin embargo, una vez finalizado el estudio, y para poder cotejar también los datos con los de otros autores, se recalculó el *score* para obtener la puntuación MEDAS “clásica”, que se muestra a continuación.

Los resultados recopilados de forma semanal durante cada cuatrimestre se promediaron para poder comparar la variabilidad con respecto a la medición cuatrimestral. En la Figura 17 se muestra la evolución del MEDAS semanal promedio a lo largo de cada cuatrimestre.

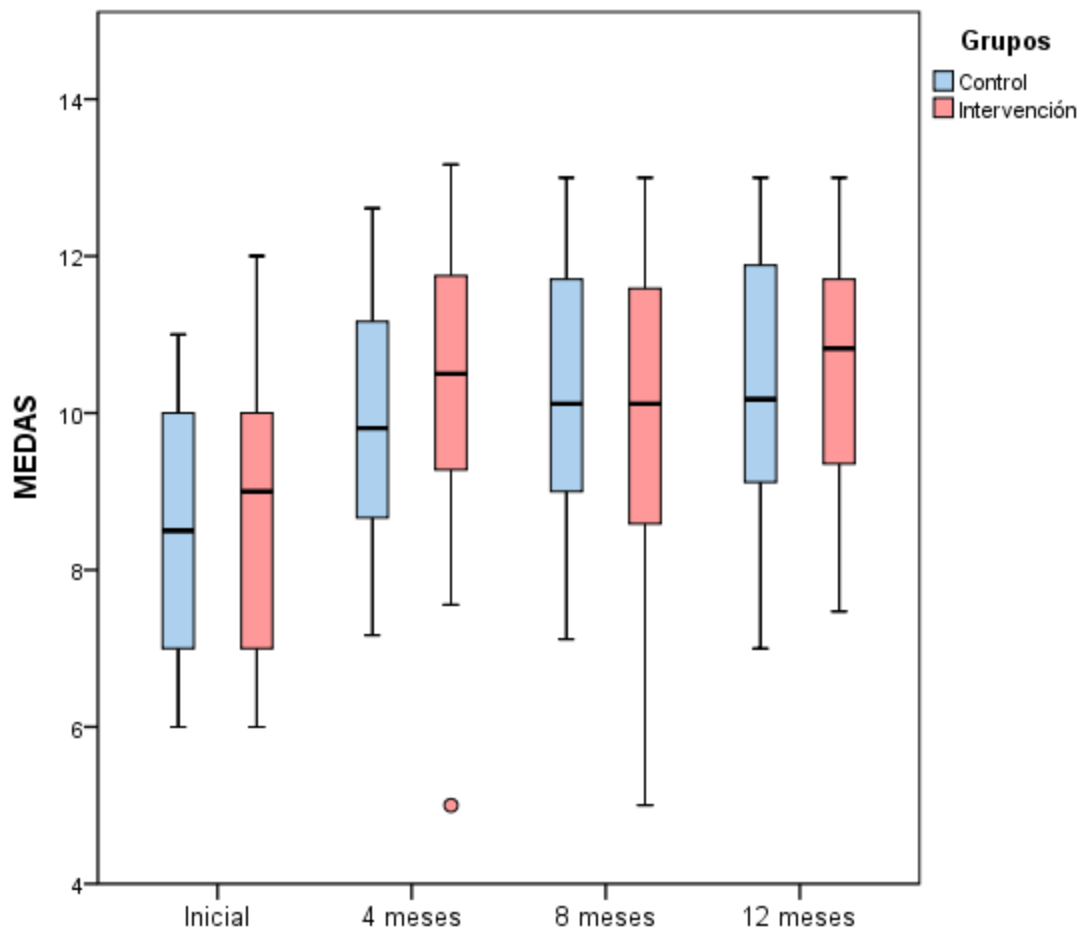


Figura 17. Evolución del MEDAS administrado de forma **semanal**. Representación del promedio cuatrimestral.

La evolución del MEDAS administrado de forma semanal ofrece un resultado similar al visto en la evaluación cuatrimestral. Existe un incremento de la adherencia a la Dieta Mediterránea a lo largo del estudio, siendo especialmente representativo en el primer cuatrimestre. Dicho incremento es perceptible tanto en el grupo control, como en el grupo intervención; sin embargo, únicamente el primero de éstos muestra un cambio estadísticamente significativo mediante la prueba de Friedman ($p=0.006$).

A continuación, en la Tabla 8 se muestra el sumario de los resultados del cuestionario MEDAS, administrado de forma semanal y cuatrimestral.

Tabla 8*Evaluación del MEDAS: Promedio semanal y evaluación cuatrimestral*

Grupo CONTROL									
Aplicación	Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Sem.	Inicial	8,50	1,56	6,00	7,00	8,50 a	10,00	11,00	0,006
	4 meses	9,94	1,69	7,17	8,76	9,81 b	11,15	12,61	
	8 meses	10,26	1,85	7,12	9,09	10,12 b	11,47	13,00	
	12 meses	10,27	1,96	7,00	9,18	10,18 b	11,66	13,00	
Cuatr.	Inicial	8,50	1,50	6,00	7,00	8,50 a	10,00	11,00	0,002
	4 meses	10,14	1,77	7,00	9,00	10,50 b	11,75	13,00	
	8 meses	10,21	1,57	7,00	9,25	10,00 b	11,00	13,00	
	12 meses	10,21	2,01	7,00	9,00	10,50 b	12,00	13,00	
Grupo INTERVENCIÓN									
Aplicación	Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Sem.	Inicial	8,73	1,98	6,00	7,00	9,00	10,00	12,00	0,072
	4 meses	10,13	2,16	5,00	9,28	10,50	11,75	13,17	
	8 meses	9,93	2,19	5,00	8,59	10,12	11,59	13,00	
	12 meses	10,48	1,73	7,47	9,37	10,82	11,56	13,00	
Cuatr.	Inicial	8,73	1,91	6,00	7,00	9,00 a	10,00	12,00	0,011
	4 meses	10,07	2,05	6,00	9,50	11,00 b	11,00	14,00	
	8 meses	10,00	1,86	5,00	9,00	11,00 b	11,00	12,00	
	12 meses	10,36	1,67	8,00	9,00	10,50 b	11,75	13,00	

*(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas**(2) Prueba de Wilcoxon: Distintas letras en la columna Q2 indican diferencias significativas*

De igual modo, e independientemente del incremento estadísticamente significativo, también puede observarse en estos resultados, que tanto el valor medio de la muestra, como la mediana, pasan de un valor MEDAS categorizado como “adherencia moderada”, a un valor MEDAS categorizado como “alta adherencia”. Concretamente, el punto de corte es de 9 puntos para este *test*; siendo sobrepasado por sendos grupos, con las dos metodologías de monitorización (Martínez-González et al., 2012).

Seguidamente, en la Tabla 9 se ofrecen los resultados obtenidos a través del MEDAS “Modificado”.

Tabla 9*Evaluación del MEDAS MODIFICADO: Promedio semanal y evaluación cuatrimestral*

Grupo CONTROL									
Aplicación	Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Sem.	Inicial	8,21	1,72	6,00	7,00	8,50 a	9,75	11,00	<0,001
	4 meses	10,48	1,95	6,17	9,71	10,08 b	11,89	13,61	
	8 meses	10,99	2,08	6,71	9,88	10,94 b	12,35	14,00	
	12 meses	10,98	2,05	7,88	9,87	10,44 b	12,53	14,00	
Cuatr.	Inicial	8,21	1,66	6,00	7,00	8,50 a	9,75	11,00	<0,001
	4 meses	10,71	1,83	7,00	10,00	11,00 b	12,00	14,00	
	8 meses	11,07	1,58	8,00	10,00	11,00 b	12,00	14,00	
	12 meses	10,93	1,94	8,00	10,00	10,50 b	12,75	14,00	
Grupo INTERVENCIÓN									
Aplicación	Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Sem.	Inicial	8,00	2,07	5,00	6,00	9,00 a	9,50	11,00	0,001
	4 meses	10,27	2,26	6,00	8,92	10,89 b	11,39	13,33	
	8 meses	10,33	2,26	6,00	8,62	11,00 bc	11,68	14,00	
	12 meses	11,01	1,99	6,65	10,04	11,82 c	12,00	14,00	
Cuatr.	Inicial	8,00	2,00	5,00	6,00	9,00 a	9,50	11,00	<0,001
	4 meses	10,27	2,17	5,00	9,00	11,00 b	12,00	13,00	
	8 meses	10,80	1,94	6,00	9,50	12,00 b	12,00	13,00	
	12 meses	10,93	1,71	8,00	10,00	10,50 b	12,00	14,00	

*(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas**(2) Prueba de Wilcoxon: Distintas letras en la columna Q2 indican diferencias significativas*

En último lugar, y con la intención de evaluar la validez y las posibles discrepancias entre la medición semanal, frente a la cuatrimestral, se realizó la prueba de rangos de Wilcoxon para muestras relacionadas. Los resultados fueron no significativos para los cuatro puntos de medición, siendo estos respectivamente de 1, 0.9, 0.689, y 0.626. Por consiguiente, la evaluación cuatrimestral del MEDAS, ofrece resultados estadísticamente similares a los obtenidos por la evaluación semanal, en nuestro grupo de pacientes.

5.2.2. Registros dietéticos 24 horas

Otro de los métodos a partir de los cuáles se obtuvo información referente a la dieta de los pacientes, fueron los registros dietéticos 24 horas. Éstos se realizaron en 3 días diferentes a lo largo de una misma semana, ofreciendo una visión general de la ingesta, así como disminuyendo el impacto de desviación asociado a tomas aisladas extremas.

Tras su análisis, se obtuvieron los datos que se muestran a continuación, y que, paralelamente, nos permitieron caracterizar la ingesta de ambos grupos en los 4 periodos de evaluación.

5.2.2.1. Macronutrientes y distribución energética

Se realizó una evaluación de los macronutrientes ingeridos en gramos de consumo total por cada paciente y día, y posteriormente, se calculó la media aritmética y desviación estándar para cada grupo [Tabla 10]. La tendencia media de consumo de energía total y macronutrientes, queda reflejada en la Figura 18.

De igual modo, y de forma exclusiva, se analizó detalladamente las variaciones de energía consumida entre ambos grupos a lo largo del ensayo. Los resultados del análisis quedan resumidos en la Tabla 11 y Figura 19. En sendos casos se observó una tendencia decreciente en el consumo energético total diario, sin embargo, tras la realización de la prueba de Friedman y su posterior análisis *post hoc* con la prueba de Wilcoxon, únicamente se identificó un cambio estadísticamente significativo en el grupo intervención; concretamente, a partir de los 8 meses con respecto al momento inicial.

Al mismo tiempo, también se realizó la prueba de U de Mann-Whitney para comprobar si existían diferencias entre el grupo control e intervención en referencia al consumo total de energía; no hallando diferencias significativas entre ellos en ninguno de los momentos de evaluación analizados.

Tabla 10*Evaluación nutricional Registro 24 horas: MACRONUTRIENTES*

	<i>Media (SD)</i>							
	Control				Intervención			
	Inicial	4 meses	8 meses	12 meses	Inicial	4 meses	8 meses	12 meses
Energía (Kcal)	1954,76 (485)	1753,12 (264)	1703,56 (260)	1692,39 (206)	2183,85 (713)	1949,52 (330)	1816,69 (429)	1911,64 (338)
Proteínas (g)	90,01 (16,02)	81,89 (11,22)	82,09 (12,00)	81,66 (15,86)	111,38 (55,77)	97,04 (24,10)	96,27 (26,28)	102,31 (29,56)
Hidratos de carbono (g)	200,20 (34,99)	179,25 (28,07)	177,56 (19,87)	165,05 (19,20)	181,13 (33,89)	178,53 (26,37)	160,08 (28,89)	163,04 (22,15)
Azúcares totales (g)	100,12 (31,73)	85,11 (20,54)	90,02 (25,12)	86,6 (20,02)	86,45 (25,22)	86,93 (23,58)	74,9 (32,86)	78,08 (19,08)
Grasa (g)	85,24 (33,64)	77,60 (23,46)	72,24 (20,18)	76,82 (14,53)	107,25 (41,23)	92,42 (18,78)	86,63 (26,94)	90,37 (19,16)
Grasa saturada (g)	25,65 (14,08)	20,29 (8,29)	19,81 (8,67)	19,15 (5,21)	29,61 (10,24)	23,72 (7,06)	24,06 (7,49)	22,33 (5,83)
Grasa monoinsaturada (g)	34,77 (10,31)	34,94 (12,88)	32,45 (9,52)	35,58 (7,42)	48,04 (17,67)	42,96 (8,29)	41,38 (13,47)	42,7 (12,02)
Grasa poliinsaturada (g)	17,81 (9,80)	15,88 (4,55)	13,64 (4,69)	15,14 (6,11)	21,03 (13,72)	17,51 (5,98)	14,25 (6,73)	17,78 (5,88)
Omega 3 (g)	1,64 (1,46)	2,07 (1,37)	1,87 (1,36)	2,04 (1,41)	1,5 (0,96)	2,27 (1,60)	1,66 (1,52)	2,18 (1,49)
Omega 6 (g)	15,47 (8,83)	13,08 (3,79)	10,91 (3,83)	12,01 (4,74)	18,59 (12,71)	13,41 (5,33)	11,64 (5,54)	14,18 (4,75)
Fibra (g)	23,30 (7,03)	24,24 (8,43)	20,53 (4,97)	22,48 (6,36)	21,26 (8,58)	21,11 (5,32)	20,00 (6,98)	23,64 (5,87)

Resultados correspondientes a la calibración de los Registros 24 horas x3, tomados en los 4 momentos de evaluación con el grupo control e intervención.

Los datos mostrados corresponden con la media aritmética (desviación estándar).

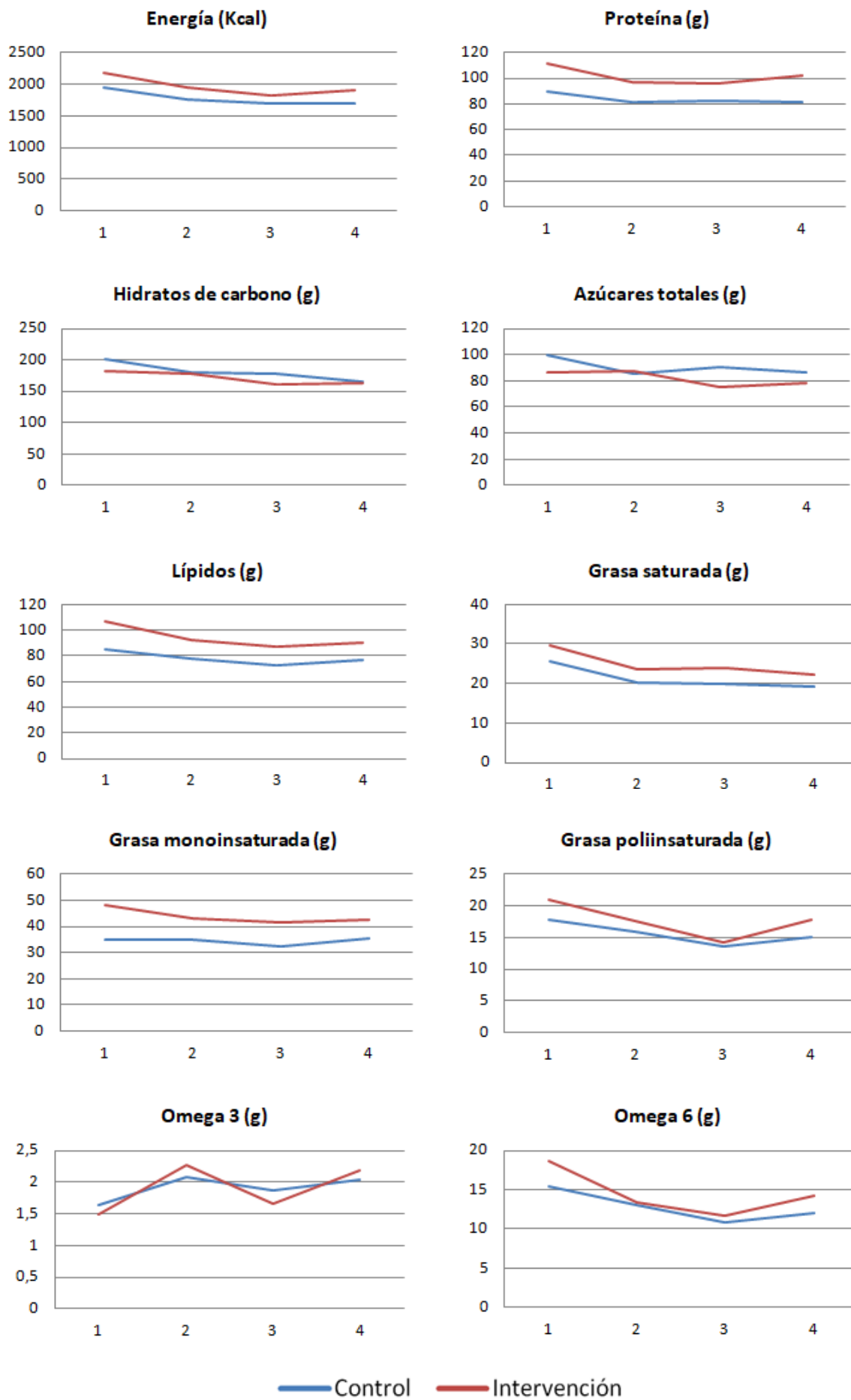


Figura 18. Líneas de tendencia por macronutrientes en gramos/día. Los puntos 1, 2, 3 y 4 corresponden con los momentos inicial, 4 meses, 8 meses y 12 meses, respectivamente.

Tabla 11*Energía aportada por la dieta (kcal/día)*

Grupo CONTROL								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	1954,8	485,3	1299,0	1611,6	1901,6	2208,9	3030,2	0,366
4 meses	1753,1	264,3	1202,2	1606,2	1748,0	1948,5	2180,6	
8 meses	1703,6	260,1	1303,7	1520,6	1670,0	1798,1	2241,5	
12 meses	1692,4	205,6	1388,7	1592,7	1669,1	1854,6	1993,0	
Grupo INTERVENCIÓN								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	2183,9	713,3	1502,5	1754,2	2206,9 a	2315,3	4440,0	0,018
4 meses	1949,5	330,3	1436,9	1741,5	1931,4 ac	2198,0	2485,0	
8 meses	1816,7	428,7	1214,9	1451,6	1804,6 b	2103,7	2686,8	
12 meses	1911,6	338,5	1329,4	1690,5	1865,2 bc	2131,0	2663,1	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

(2) Prueba de Wilcoxon: Distintas letras en la columna Q2 indican diferencias significativas

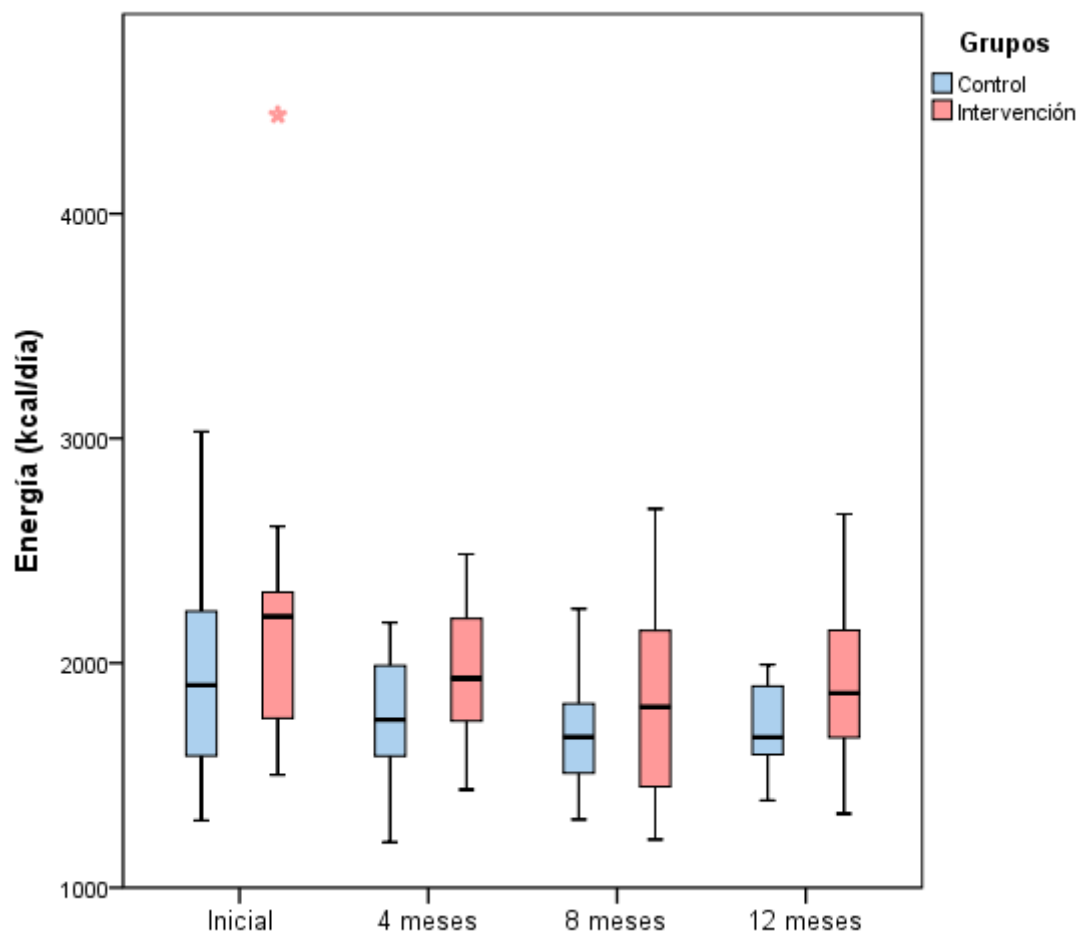


Figura 19. Evolución de la ingesta energética derivado de los registros 24h.

La gran heterogeneidad existente entre los pacientes y su ingesta, conllevó una dispersión elevada de los datos (cantidad de alimento consumido, Kcal totales, cantidad de nutrientes, etc.). Por consiguiente, para obtener una medida ponderada y comparativa entre los dos grupos de pacientes y momentos de evaluación para los macronutrientes principales, se calculó también la distribución energética de cada macronutriente en porcentaje (Figura 20).

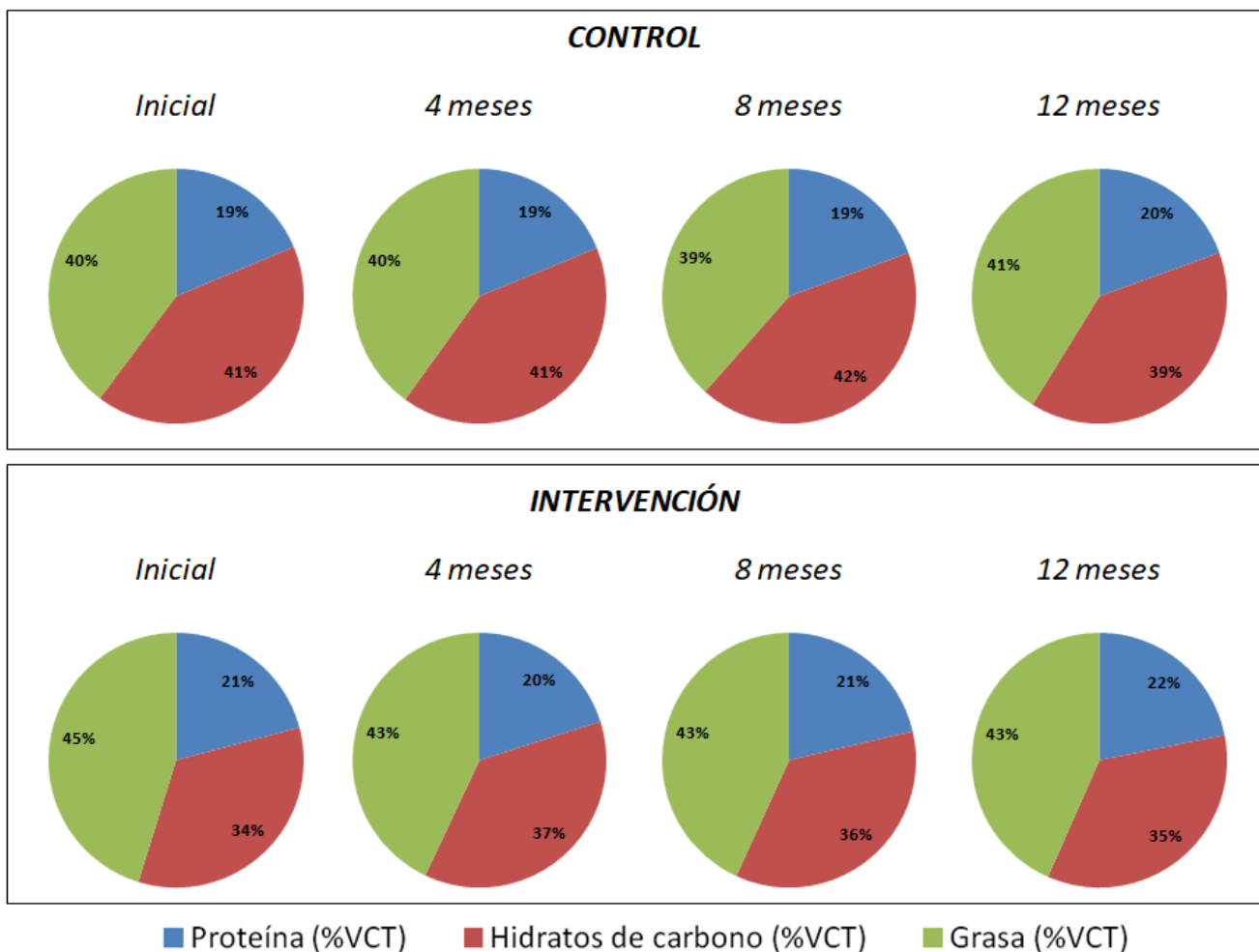


Figura 20. Gráfico comparativo de la distribución energética por macronutrientes.

La distribución energética de los macronutrientes mantiene una relación constante a lo largo de los diferentes momentos de evaluación en ambos grupos.

La ingesta de proteínas corresponde para un porcentaje de energía de entre el 19-20% para el grupo control, frente al 20-22% para el grupo intervención. La interpretación de estos baremos variaría en función de la fuente consultada; mientras que se encontraría en rangos de normalidad si las comparamos con las *Dietary Guidelines for Americans* (DGA) 2020-2025 (U.S.

Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services, 2020), que considera un rango normal de 10-30/35%; por el contrario, se encontraría ligeramente por encima del límite superior si se equipara con las recomendaciones propuestas por las *Nordic Nutrition Recommendations* (NNR) 2012 de 10-20% (Nordic Council of Ministers, 2014), así como con los valores de referencia propuestos por la *European Food Safety Authority* (EFSA) (EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, 2012) y la ingesta segura de la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) (World Health Organisation, 2007) de 0.83gr/Kg peso, habitualmente correspondientes con 15-20%. Si bien es cierto que, como bien indica la OMS en su documento, no se esperan riesgos asociados a ingestas hasta el doble de dicha cifra para población sana.

Los valores energéticos correspondientes a los hidratos de carbono oscilan entre el 39-42% para el grupo control, y el 34-37% para el grupo intervención. En ambos casos, los valores se encontrarían ligeramente por debajo de las distintas recomendaciones poblacionales; siendo éstas del 45-60% según la EFSA (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, 2010) y las NNR (Nordic Council of Ministers, 2014), del 45-65% según las DGA (U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services, 2020), y del 50% según el Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) (Scientific Advisory Committee on Nutrition, 2015).

En último lugar, la energía asociada a la grasa, corresponde con el 39-41% de la energía total de la dieta para el grupo control, frente al 43-45% del grupo intervención. Estos valores se localizarían ligeramente por encima de las diferentes recomendaciones poblacionales. Concretamente, del 20/25-35% fijando en las DGA, del 20-35% de la EFSA, del 25-40% propuesto en las NNR, o del 20-40% prefijado por la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD) (Ros et al., 2015).

5.2.2.2. Perfil de ácidos grasos

Como se ha argumentado en la introducción, además del contenido total de grasa, y la proporción de sus fracciones principales (saturada, monoinsaturada y poliinsaturada), existen ciertos ácidos grasos concretos que tienen un papel especialmente relevante en el inicio, perpetuación y resolución de la inflamación. Por este motivo, se evaluó, y se presenta a continuación [Tabla 12], la variación del perfil de diversos ácidos grasos a lo largo del ensayo en sus respectivos grupos de estudio.

Tabla 12*Evaluación nutricional Registro 24 horas: PERFIL ÁCIDOS GRASOS*

	<i>Media (SD)</i>							
	Control				Intervención			
	Inicial	4 meses	8 meses	12 meses	Inicial	4 meses	8 meses	12 meses
Trans	1,42 (1,37)	1,31 (1,14)	1,18 (1,02)	1,27 (0,99)	1,88 (1,52)	1,64 (1,67)	1,03 (0,67)	1,55 (1,60)
C18:2 n-6 (linoleico)	15,36 (8,76)	12,98 (3,74)	10,83 (3,80)	11,91 (4,68)	18,41 (12,60)	13,26 (5,27)	11,50 (5,48)	14,04 (4,68)
C18:3 n-3 (alfa-linolénico)	1,41 (1,27)	1,77 (1,11)	1,50 (1,01)	1,60 (0,87)	1,12 (0,53)	1,40 (0,77)	1,22 (0,89)	1,56 (0,85)
C20:4 n-6 (araquidónico)	0,104 (0,062)	0,098 (0,051)	0,080 (0,035)	0,092 (0,059)	0,177 (0,102)	0,151 (0,065)	0,133 (0,058)	0,141 (0,072)
C20:5 n-3 (eicosapentaenoico)	0,147 (0,119)	0,197 (0,155)	0,201 (0,150)	0,286 (0,361)	0,250 (0,328)	0,573 (0,569)	0,260 (0,385)	0,407 (0,434)
C22:5 n-3 (docosapentaenoico)	0,078 (0,068)	0,104 (0,108)	0,163 (0,193)	0,151 (0,176)	0,132 (0,102)	0,294 (0,250)	0,181 (0,243)	0,209 (0,208)
C22:6 n-3 (docosahexaenoico)	0,201 (0,205)	0,335 (0,315)	0,357 (0,346)	0,523 (0,681)	0,433 (0,540)	0,992 (1,017)	0,377 (0,576)	0,798 (0,961)
C18:4 n-3 (estearidónico)	0,0003 (0,0006)	0,0002 (0,0006)	0,0002 (0,0005)	0,0004 (0,0009)	0,0001 (0,0003)	0,0009 (0,003)	0,0011 (0,0031)	0,0007 (0,0016)

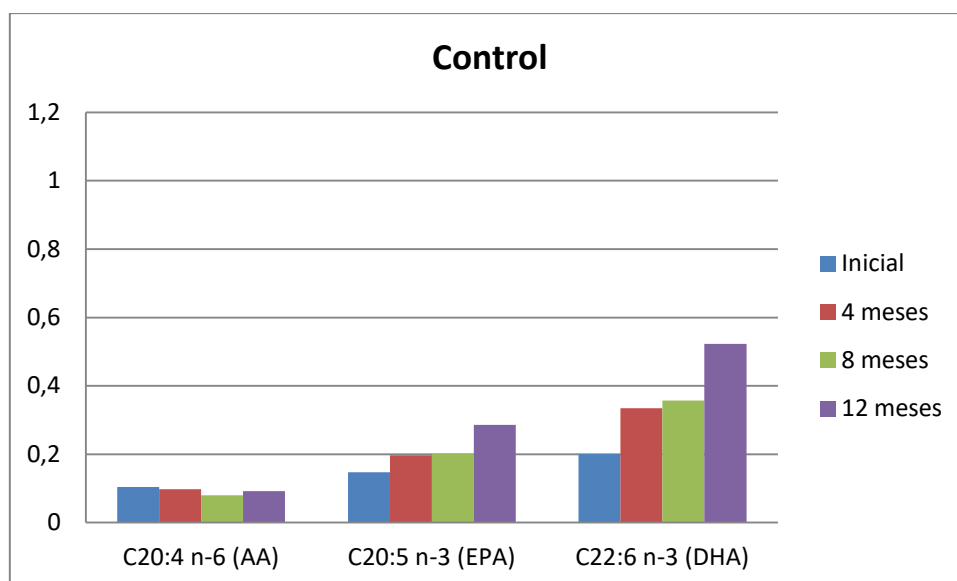


Figura 21. Evolución del perfil de ácidos grasos en gramos/día. Grupo control.

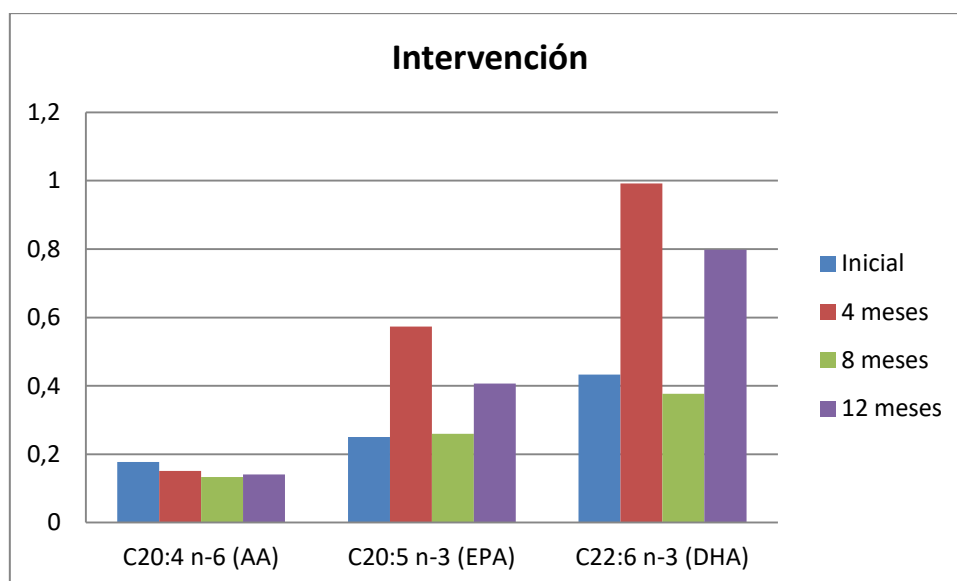


Figura 22. Evolución del perfil de ácidos grasos en gramos/día. Grupo intervención.

Como puede observarse en los datos de la Tabla 12, así como en las Figuras 21 y 22 que los representan; los valores de EPA y DHA derivados de la dieta fueron alrededor del doble en el grupo intervención en comparación con los del grupo control, en la mayor parte de los momentos de evaluación. De igual modo, la concentración media de ácido araquidónico también fue mayor en el grupo intervención, a lo largo de todo el estudio.

Al mismo tiempo, se aplicó la prueba “d de Cohen” para determinar el tamaño del efecto de principio a fin del estudio, siendo en este caso correspondiente con el grado de cambio en la ingesta de los diferentes ácidos grasos. Concretamente, para la ingesta total de Omega 3 se obtuvo un tamaño del efecto “medio” en el grupo control ($d=0.39$) y “alto” en el grupo intervención ($d=0.77$), indicando que éste último grupo aumentó en mayor medida el consumo de estos nutrientes.

Paralelamente, y desglosando por diferentes ácidos grasos, se observó que el tamaño del efecto para el EPA de principio a fin del estudio fue “medio” tanto en el grupo control ($d=0.73$), como en el grupo intervención ($d=0.56$). En cambio, para el DHA, se obtuvo un tamaño del efecto “alto” en el grupo control ($d=0.90$), frente a un efecto “medio” en el grupo intervención ($d=0.66$). En todos los casos, reflejando un incremento en el consumo.

En último lugar, el cambio en las concentraciones de AA fue “medio” tanto en el grupo control ($d=-0.28$), como en el intervención ($d=-0.57$); siendo para este ácido graso, un cambio decreciente, y reflejando un descenso en el consumo.

5.2.2.3. Micronutrientes

En la Tabla 13 se muestran los resultados correspondientes de la evaluación de los micronutrientes en ambos grupos de pacientes, en los diferentes momentos de intervención. En esta tabla, los resultados se ofrecen en bruto, y representando los valores totales de ingesta de cada nutriente, expresados en sus unidades de referencia.

A su vez, y con el fin de solventar la gran heterogeneidad de los participantes en lo que respecta a las necesidades de micronutrientes, se ponderó cada nutriente con respecto a las Ingestas Dietéticas de Referencia para cada paciente según su edad y sexo; estableciendo así, el grado de adecuación individual a cada uno de ellos (Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación, 2010).

Una vez que se obtuvo el valor de adecuación de cada paciente para cada nutriente, expresado en % de cumplimiento de su Ingesta Dietética de Referencia (% IDR), se estimaron las medias para cada grupo, y cada momento de evaluación, así como la dispersión entre los datos [Tabla 14].

Las Figuras 23 y 24 representan el % de cumplimiento de las IDR para cada micronutriente en los diferentes momentos de evaluación de cada grupo. Un valor de 100, indicaría un cumplimiento total de la recomendación dietética.

En base a los datos obtenidos, existe un correcto nivel de adecuación para la gran mayoría de micronutrientes. Dentro del grupo de los minerales, únicamente calcio y yodo se encuentran en valores inferiores a las IDR, aunque sin riesgo de ingesta inadecuada por defecto. Por otro lado, las únicas vitaminas que se localizan por debajo del umbral de las IDR son las vitaminas D y E, siendo, a su vez, más acusada su deficiencia en el grupo control.

Tabla 13*Evaluación nutricional Registro 24 horas: MICRONUTRIENTES*

	<i>Media (SD)</i>							
	Control				Intervención			
	Inicial	4 meses	8 meses	12 meses	Inicial	4 meses	8 meses	12 meses
Vitamina A (µg)	717,35 (317)	693,76 (335)	691,98 (335)	607,55 (192)	1337,66 (2158)	867,64 (719)	689,44 (276)	662,01 (326)
Retinoides (µg)	306,37 (301)	235,36 (156)	258,16 (191)	222,37 (151)	936,45 (2189)	252,07 (94)	258,61 (105)	218,97 (102)
Carotenoides (µg)	2466,21 (1353)	2750,63 (1382)	2603,14 (1137)	2311,32 (1014)	2407,59 (1806)	3693,71 (3937)	2584,98 (1359)	2658,57 (2065)
Vitamina D (µg)	2,96 (2,58)	2,48 (1,88)	3,16 (1,75)	3,63 (2,99)	5,51 (4,99)	6,19 (5,73)	3,54 (3,11)	5,09 (4,67)
Vitamina E (mg)	14,68 (9,87)	11,03 (2,54)	10,13 (2,33)	11,18 (3,72)	16,76 (10,95)	13,23 (3,27)	11,72 (4,75)	13,36 (4,73)
Vitamina B1 (mg)	1,47 (0,43)	1,24 (0,24)	1,24 (0,29)	1,15 (0,23)	1,56 (0,65)	1,56 (0,33)	1,54 (0,40)	1,62 (0,43)
Vitamina B2 (mg)	1,63 (0,24)	1,47 (0,23)	1,50 (0,21)	1,50 (0,26)	1,78 (0,77)	1,61 (0,43)	1,59 (0,45)	1,63 (0,40)
Vitamina B3 (mg)	20,34 (4,36)	19,03 (4,85)	20,35 (3,10)	18,59 (4,45)	28,30 (15,52)	24,52 (7,11)	22,01 (5,94)	25,84 (9,17)
Vitamina B6 (mg)	1,96 (0,38)	2,04 (0,44)	2,05 (0,31)	2,01 (0,47)	2,41 (1,05)	2,52 (0,73)	2,15 (0,59)	2,51 (0,78)
Vitamina B9 (µg)	328,94 (83,11)	308,35 (76,73)	300,40 (80,11)	302,92 (72,00)	332,50 (140,16)	326,88 (92,53)	287,14 (77,30)	358,16 (82,75)
Vitamina B12 (µg)	5,56 (2,51)	4,66 (2,14)	7,65 (3,46)	6,84 (5,33)	9,94 (8,69)	9,40 (6,64)	8,18 (8,00)	9,39 (6,44)
Vitamina C (mg)	139,13 (67,39)	128,44 (47,00)	160,68 (70,76)	171,85 (53,04)	195,82 (106,80)	174,42 (80,19)	154,66 (90,13)	212,34 (105,14)
Sodio (mg)	2656,41 (609)	1951,78 (395)	2038,02 (542)	1978,04 (588)	2899,63 (1204)	2309,84 (601)	2577,95 (1021)	2301,76 (598)
Potasio (mg)	3114,93 (488)	3152,07 (440)	3158,43 (371)	3201,81 (396)	3390,15 (1142)	3453,59 (752)	3094,82 (736)	3545,24 (753)
Calcio (mg)	892,79 (217)	814,76 (155)	772,59 (159)	822,72 (191)	821,31 (315)	781,12 (259)	838,31 (344)	770,16 (180)
Magnesio (mg)	340,54 (116)	332,95 (88,67)	315,72 (47,31)	322,11 (63,50)	331,32 (101)	362,39 (82,06)	339,51 (92,40)	379,99 (75,50)
Fósforo (mg)	1370,99 (265)	1258,91 (176)	1226,82 (183)	1235,26 (201)	1457,87 (576)	1437,30 (311)	1397,81 (368)	1478,73 (363)
Hierro (mg)	12,40 (3,03)	12,24 (2,82)	11,14 (2,34)	10,77 (2,18)	14,01 (5,90)	12,25 (2,73)	12,57 (2,63)	13,46 (2,72)
Zinc (mg)	9,25 (2,23)	8,58 (1,43)	7,78 (1,22)	8,17 (1,15)	9,84 (3,39)	9,38 (1,85)	9,64 (2,16)	9,59 (2,27)
Selenio (µg)	143,98 (51,99)	128,07 (60,16)	106,22 (35,13)	113,16 (37,18)	161,06 (113,10)	128,56 (43,40)	151,77 (53,06)	165,26 (46,83)
Iodo (µg)	140,79 (63,00)	118,23 (27,18)	147,83 (109,13)	137,49 (55,83)	148,49 (73,82)	141,75 (40,14)	125,28 (48,85)	149,97 (51,28)

Tabla 14*Evaluación nutricional Registro 24 horas: MICRONUTRIENTES (% IDR)*

	<i>Media (SD)</i>							
	Control				Intervención			
	Inicial	4 meses	8 meses	12 meses	Inicial	4 meses	8 meses	12 meses
Vitamina A	116,2 (46,2)	112,5 (50,6)	111,1 (47,2)	98,6 (29,6)	218,8 (358,6)	143,0 (120,7)	112,7 (46,7)	108,1 (54,5)
Vitamina D	43,4 (41,9)	34,8 (25,5)	45,3 (24,7)	54,2 (50,4)	97,8 (73,0)	108,6 (21,8)	64,5 (31,7)	90,8 (31,5)
Vitamina E	97,9 (65,8)	73,5 (16,9)	67,5 (15,6)	74,5 (24,8)	111,7 (56,5)	88,2 (34,2)	78,1 (31,7)	89,1 (31,5)
Vitamina B1	145,3 (42,8)	122,1 (23,5)	122,5 (29,6)	113,9 (24,0)	152,9 (60,9)	152,8 (31,5)	150,2 (34,2)	158,8 (40,6)
Vitamina B2	128,5 (20,4)	115,4 (19,2)	117,9 (14,2)	117,7 (21,7)	136,9 (56,5)	125,2 (34,2)	123,0 (34,1)	126,3 (32,1)
Vitamina B3	141,4 (27,1)	131,5 (25,7)	142,0 (21,7)	128,8 (25,5)	197,8 (110,7)	170,6 (49,6)	153,5 (43,0)	179,8 (64,0)
Vitamina B6	157,3 (31,6)	164,4 (35,1)	165,9 (30,0)	161,4 (36,9)	195,9 (87,9)	203,5 (63,0)	174,2 (50,9)	203,8 (68,9)
Vitamina B9	109,6 (27,7)	102,8 (25,6)	100,1 (26,7)	101,0 (24,0)	110,8 (46,7)	109,0 (30,8)	95,7 (25,8)	119,4 (27,6)
Vitamina B12	277,9 (125,8)	233,1 (107,0)	382,6 (173,0)	341,8 (266,6)	497,1 (434,6)	469,9 (331,9)	408,9 (400,1)	469,3 (322,0)
Vitamina C	211,2 (108,5)	193,8 (68,8)	243,3 (111,3)	260,3 (85,9)	309,1 (178,9)	277,0 (138,6)	244,0 (144,5)	337,3 (177,3)
Sodio	205,7 (51,7)	150,6 (30,0)	157,7 (43,9)	152,9 (47,5)	217,7 (83,5)	174,5 (45,8)	191,1 (67,6)	173,2 (47,1)
Potasio	100,5 (15,7)	101,7 (14,2)	101,9 (12,0)	103,3 (12,8)	109,4 (36,8)	111,4 (24,2)	99,8 (23,8)	114,4 (24,3)
Calcio	91,2 (24,9)	83,1 (18,6)	78,4 (15,8)	83,8 (21,1)	85,0 (34,7)	80,3 (26,0)	86,1 (34,1)	79,3 (17,9)
Magnesio	107,5 (36,3)	105,2 (28,1)	99,6 (14,4)	101,7 (20,4)	106,2 (34,5)	116,3 (29,1)	109,0 (31,4)	122,1 (26,8)
Fósforo	195,9 (37,9)	179,8 (25,1)	175,3 (26,1)	176,5 (28,7)	208,3 (82,3)	205,3 (44,4)	199,7 (52,6)	211,2 (51,9)
Hierro	108,6 (41,0)	107,9 (40,7)	97,6 (32,9)	93,4 (30,1)	111,1 (44,5)	97,4 (27,6)	98,3 (28,7)	105,3 (31,1)
Zinc	125,3 (28,2)	117,7 (25,8)	105,9 (18,1)	111,5 (19,0)	135,0 (48,0)	129,2 (31,2)	132,8 (33,7)	132,1 (36,1)
Selenio	261,8 (94,5)	232,9 (109,4)	193,1 (63,9)	205,7 (67,6)	292,8 (205,6)	233,7 (80,0)	275,9 (96,5)	300,5 (85,1)
Iodo	93,9 (42,0)	78,8 (18,1)	98,5 (72,7)	91,7 (37,2)	99,0 (49,2)	94,5 (26,8)	83,5 (32,6)	100,0 (34,2)

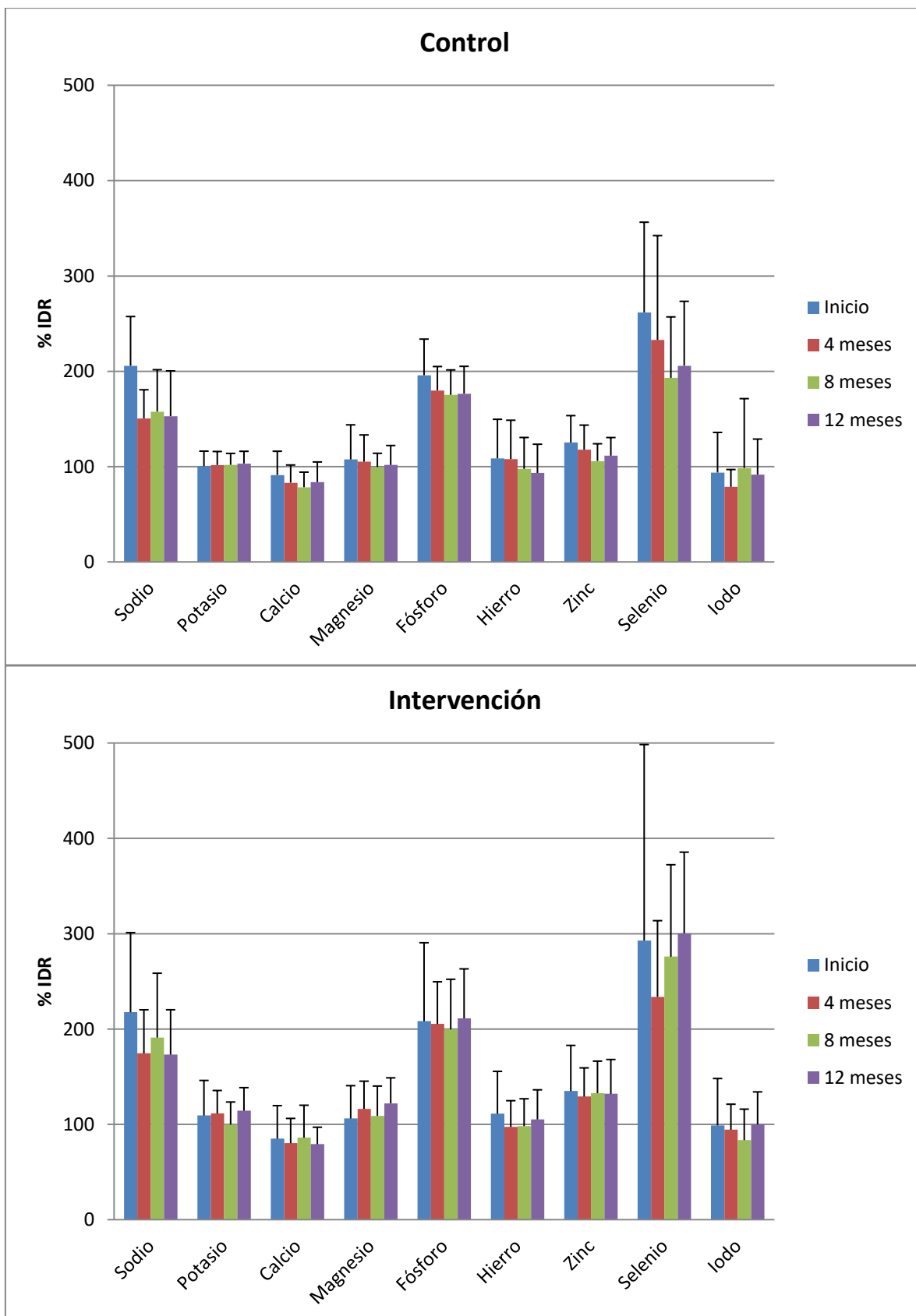


Figura 23. Adecuación de la ingesta de minerales con la Ingesta Diaria de Referencia por grupos.

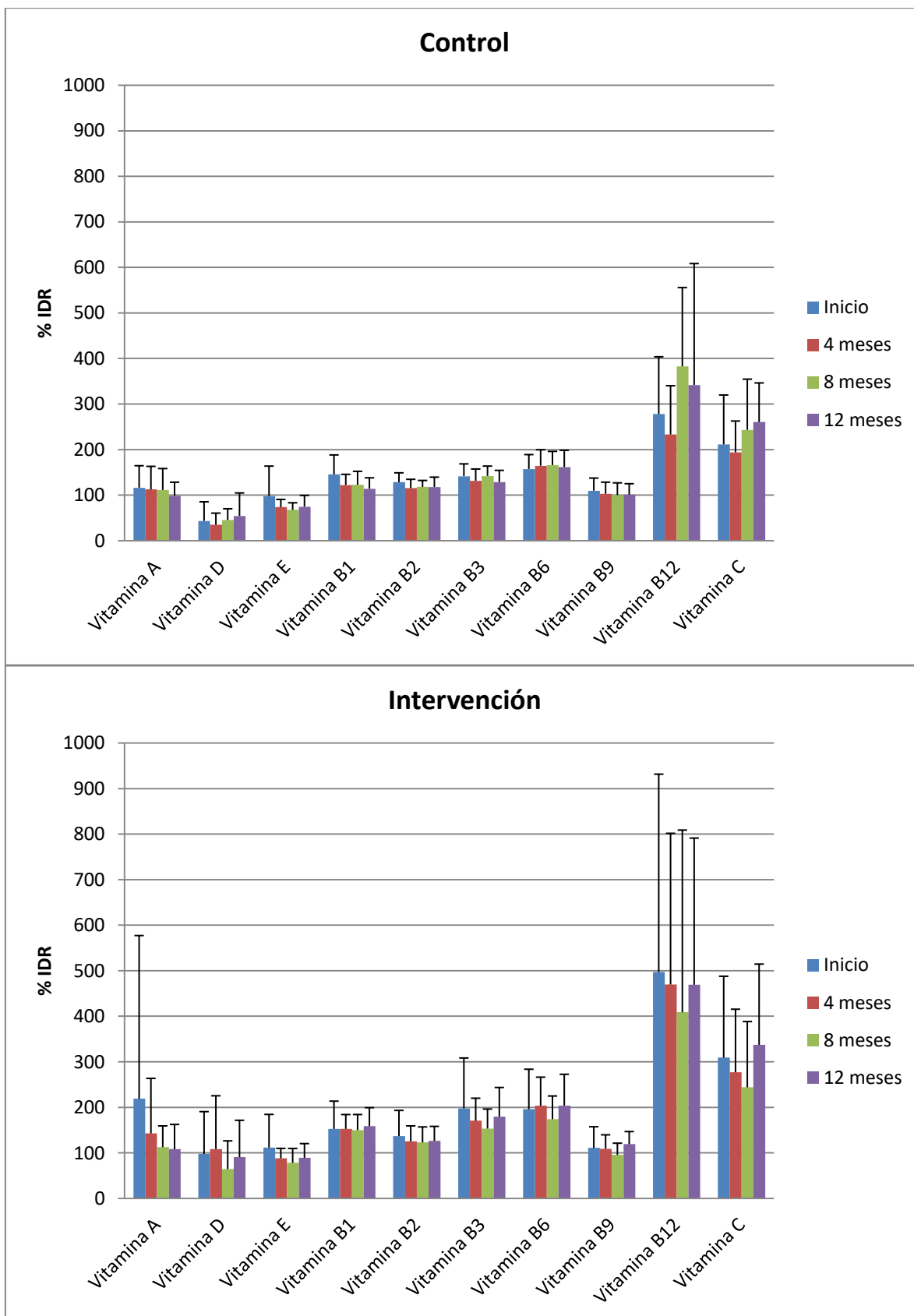


Figura 24. Adecuación de la ingesta de vitaminas con la Ingesta Diaria de Referencia por grupos.

5.2.3. Cuestionario de Frecuencia de Consumo

La evaluación del cuestionario de frecuencia de consumo administrado al final del estudio, nos permitió comprobar, con una retrospectiva anual, la existencia de diferencias entre los grupos de estudio para cada grupo de alimentos [Tabla 15 y Figura 25].

Los resultados mostrados son presentados en gramos de alimento por día, y unificados en los diferentes grandes grupos alimentarios mencionados a continuación: verduras, frutas, legumbres, cereales, cereales refinados, cereales integrales, lácteos, yogur, cárnicos, embutidos, aceite de oliva y pescados.

Tabla 15

Cuestionario Frecuencia de Consumo (grupos de alimentos en g/día)

	CONTROL			INTERVENCIÓN			p ⁽¹⁾
	Media	SD	Mediana (RIQ)	Media	SD	Mediana (RIQ)	
Verdura	405,5	184,3	381,1 (297,7-473,0)	442,1	150,9	440,5 (340,0-524,8)	0,462
Fruta	356,8	80,1	354,0 (307,2-401,0)	295,9	92,2	293,2 (220,7-379,0)	0,135
Legumbre	19,6	7,2	28,6 (13,0-25,1)	18,6	5,6	18,3 (13,4-21,1)	0,745
Cereales	176,4	72,4	171,0 (127,3-214,2)	156,6	55,2	255,8 (114,1-177,8)	0,535
C.integrales	38,6	37,9	45,5 (0,0-71,5)	36,7	34,1	45,5 (0,0-71,0)	0,981
C.refinados	69,9	52,8	79,5 (18,0-86,6)	48,7	37,5	63,6 (9,6-83,0)	0,248
Lácteos	429,8	272,4	378,7 (266,9-606,5)	431,5	249,5	430,9 (277,3-617,6)	0,927
Yogur	132,6	117,5	116,1 (64,7-125,0)	107,8	87,1	116,1 (53,6-125,0)	0,725
Cárnicos	136,5	65,1	134,0 (103,9-155,7)	176,3	65,1	193,7 (123,9-202,2)	0,154
Embutido	1,5	2,7	0,0 (0,0-2,5)	3,8	7,6	0,0 (0,0-3,3)	0,656
Ac. oliva	28,9	15,1	25,0 (25,0-43,7)	33,9	12,4	25,0 (25,0-50,0)	0,286
Pescados	128,6	53,6	119,7 (91,4-154,7)	134,7	69,3	115,1 (99,1-164,5)	0,963

(1) Significación estadística según la prueba de U de Mann-Whitney.

Se realizó la prueba de U de Mann-Whitney para detectar posibles diferencias entre el grupo control e intervención al final del ensayo. En dicho análisis, no se encontraron diferencias significativas en el consumo de ninguno de los grupos de alimentos analizados; lo que podría indicar que ambos grupos siguieron un patrón alimentario similar a lo largo del estudio en lo que se refiere a consumo de grupos de alimentos.

De los resultados obtenidos, también se pudo comprobar que en ambos grupos, el consumo medio de frutas y verduras supera holgadamente las recomendaciones poblacionales establecidas por la OMS de 400g/día (Amine et al., 2003).

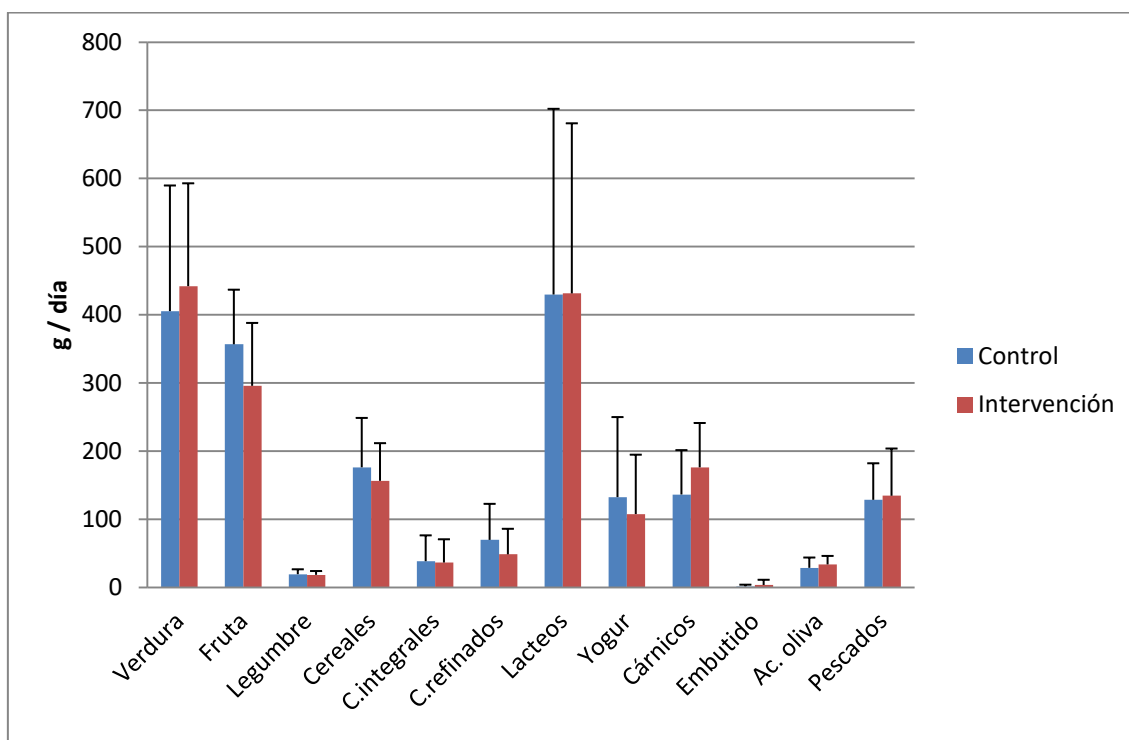


Figura 25. Cuestionario frecuencia de consumo post-estudio. Resultados en gramos de los grupos de alimentos (Media y desviación estándar).

En la Figura 25, se muestra una representación gráfica del consumo medio anual del grupo control e intervención de los diferentes grupos de alimentos, en gramos/día.

5.2.4. Dietary Inflammatory Index

El análisis de la dieta se complementó con la evaluación del potencial inflamatorio de la misma, evaluado mediante el *Dietary Inflammatory Index (DII)*.

El *Dietary Inflammatory Index (DII)* se calculó a partir de los 3 registros 24 horas realizados en cada evaluación cuatrimestral, y coincidentes con los momentos inicial, 4 meses, 8 meses y 12 meses. Los resultados de cada grupo se resumen en la Tabla 16 y la Figura 26.

Tabla 16*Dietary Inflammatory Index*

Grupo CONTROL								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	0,623	2,070	-3,974	-0,255	0,253	1,603	6,000	0,856
4 meses	0,148	1,688	-2,904	-0,906	0,256	0,962	3,391	
8 meses	0,428	1,114	-1,248	-0,223	0,258	0,767	2,699	
12 meses	0,279	1,718	-2,782	-0,472	-0,190	1,456	3,587	
Grupo INTERVENCIÓN								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	0,056	2,090	-3,520	-0,668	-0,252	1,970	2,759	0,692
4 meses	-0,465	2,118	-4,666	-2,349	0,253	1,110	3,132	
8 meses	0,549	1,998	-3,203	-0,388	0,328	2,315	3,634	
12 meses	-0,653	1,623	-3,443	-2,088	-0,663	0,366	2,909	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

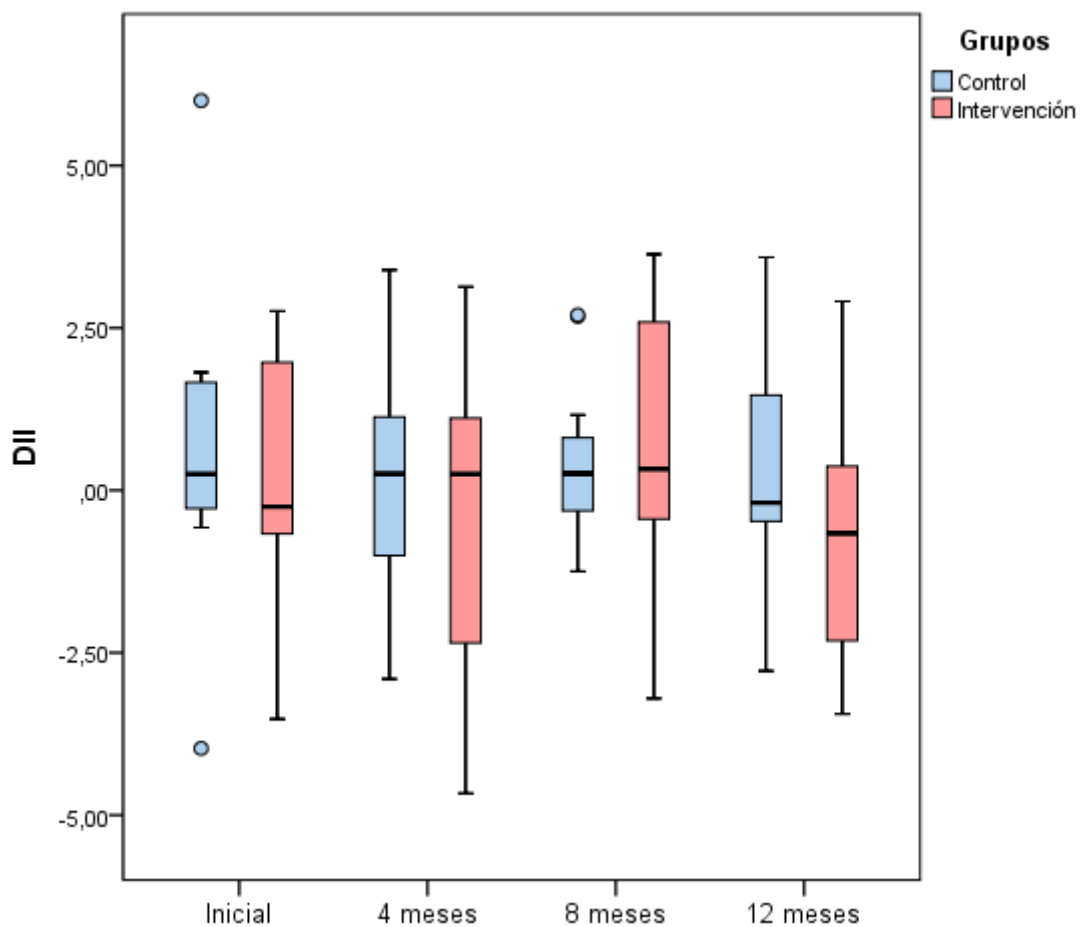


Figura 26. Evolución del DII derivado de los registros 24h.

Considerando el valor medio, tanto el grupo control, como el grupo intervención, mostraron una tendencia descendente en el valor del *Dietary Inflammatory Index*, salvo en el análisis de los 8 meses, dónde hubo un pequeño repunte. Sin embargo, el análisis posterior mediante la prueba de Friedman, no mostró diferencias estadísticamente significativas a lo largo de los distintos momentos de evaluación del ensayo para ninguno de los grupos. A su vez, tampoco se identificaron diferencias significativas entre ambos grupos, en ninguna de las evaluaciones cuatrimestrales mediante la prueba U de Mann-Whitney.

De igual modo, se aplicó la prueba de la “d de Cohen” para determinar el tamaño del efecto, siendo en este caso correspondiente con la variación de DII de inicio a fin del estudio. Mientras que para el grupo control el cambio del DII a lo largo del ensayo fue pequeño ($d=-0.26$), para el grupo intervención se obtuvo un tamaño del efecto medio ($d=-0.54$). Por consiguiente, podemos indicar que, a pesar de no tratarse de un cambio estadísticamente significativo, la variación en el DII a lo largo del estudio, fue mayor para el grupo intervención.

Como se ha detallado previamente en el apartado 4.4 de la metodología, los valores de DII medios anuales también fueron utilizados para subcategorizar *ad hoc* a los pacientes en función de esta variable.

Esta clasificación agrupa a los pacientes en 3 sub-categorías según el siguiente criterio:

- **DII bajo** (Media anual $< -0,5$): Dieta potencialmente antiinflamatoria
- **DII medio** (Media anual entre -0.5 y 0.5)
- **DII alto** (Media anual > 0.5): Dieta potencialmente proinflamatoria

Es por ello que, a partir de este momento, en los apartados destinados a la evaluación directa de la sintomatología de la enfermedad; además de analizar la situación por grupos control-intervención, se destinará un apartado al análisis del efecto según la subclasificación de pacientes por DII.

5.3. Evaluación Antropométrica

Se realizó una valoración antropométrica completa en los 4 momentos de evaluación principales del estudio, obteniendo los resultados que se muestran a continuación.

5.3.1. Peso e Índice de Masa Corporal (IMC)

En la evaluación del peso se observa que el percentil 50 (Q2), correspondiente con el valor de la mediana, experimentó una ligera disminución a lo largo del estudio en ambos grupos; siendo más perceptible durante el primer cuatrimestre. Sin embargo, dicha reducción no fue estadísticamente significativa tras el análisis mediante la prueba de Friedman para muestras relacionadas, por lo que podría indicarse que la evolución del peso, se mantuvo relativamente constante a lo largo del estudio [Tabla 17 y Figura 27].

A pesar de ello, si observamos el valor medio global para cada grupo, se percibe una variación neta total de -1.46 Kg para el grupo control, frente a un +0.41 Kg para el grupo intervención. Este descenso fue progresivo y constante en el grupo control, mientras que el grupo intervención sufrió de distintas oscilaciones, con una pérdida de peso media inicial de hasta -1.47 Kg, que fue recuperada posteriormente durante los 8 meses posteriores.

Tabla 17
Peso corporal (Kg)

Grupo CONTROL								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	71,5	11,3	55,5	60,3	72,8	82,1	86,5	0,715
4 meses	70,5	10,5	53,1	60,6	71,1	80,6	84,3	
8 meses	70,3	10,1	52,9	62,2	70,4	80,1	85,3	
12 meses	70,1	10,0	55,7	60,1	69,6	78,8	88,4	
Grupo INTERVENCIÓN								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	84,8	18,9	60,8	70,0	81,4	104,9	115,9	0,267
4 meses	83,4	17,9	61,7	67,8	79,7	101,1	114,0	
8 meses	84,4	18,7	61,6	67,2	79,5	103,9	114,3	
12 meses	85,2	19,2	60,9	67,6	79,3	105,4	112,5	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

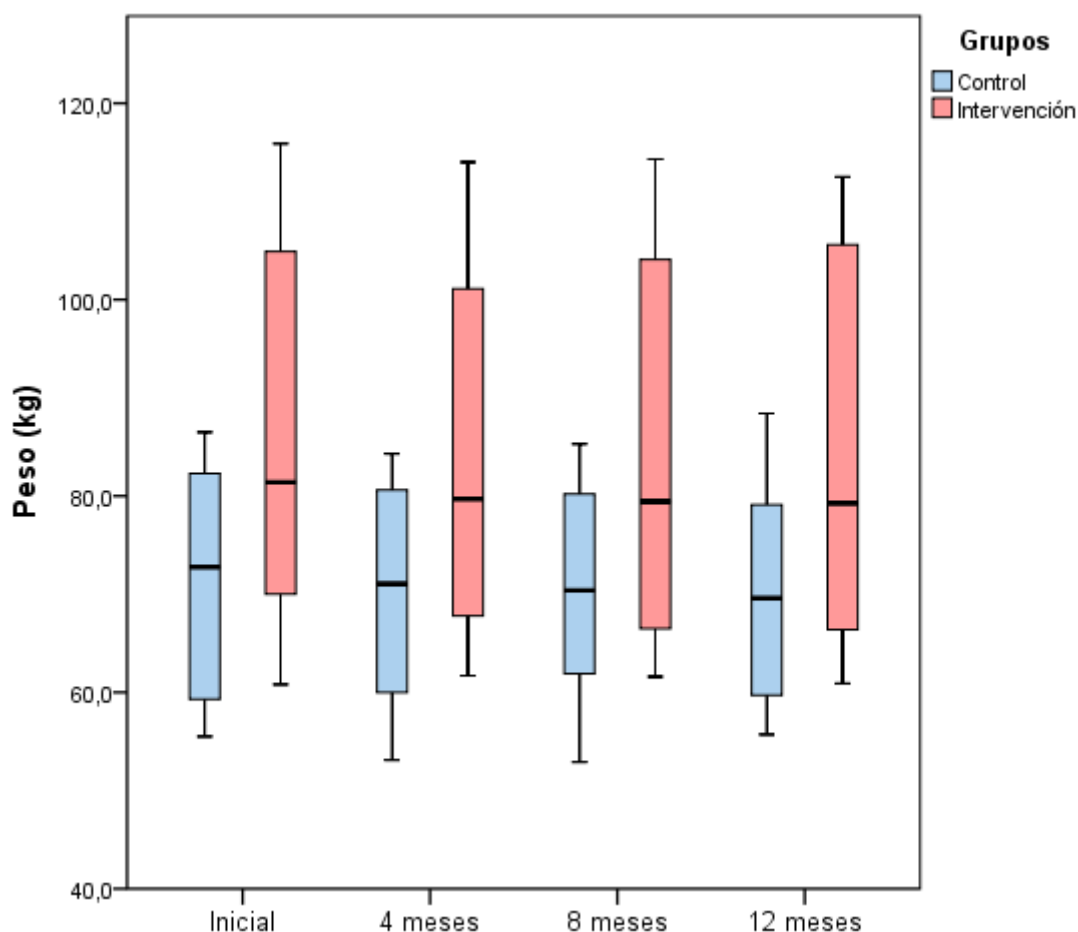


Figura 27. Evolución del peso (Kg) en los 4 momentos de evaluación.

Como el peso es uno de los factores determinantes en la actividad de la enfermedad, así como de la respuesta al tratamiento, se realizó la prueba de U de Mann-Whitney para determinar si existían diferencias significativas entre ambos grupos para esta variable.

Únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el momento final del estudio, correspondiente con los 12 meses ($p=0,043$). Sin embargo, no hay que descartar que la diferencia de peso existente entre ambos grupos a lo largo de todo estudio, aun sin ser estadísticamente significativa, pudiese tener una cierta relevancia clínica e interferir en la respuesta al tratamiento dietético. Concretamente, estamos hablando de una diferencia neta total de 13.3 Kg en el punto inicial, siendo el grupo intervención el que mostró los valores más altos.

Por otro lado, en relación al Índice de Masa Corporal, al mantenerse la altura constante, y considerando la fórmula de $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Altura}^2 (\text{m}^2)$; los cambios producidos en los valores de IMC fueron asociados únicamente a las variaciones directas del peso. En esta

ocasión, como era esperable, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre cada una de las diferentes evaluaciones en ambos grupos.

Con el objetivo de clasificar los pacientes de cada grupo por categorías, se utilizaron los criterios de la OMS para estratificar los valores del IMC, según la siguiente clasificación: <18,5 “Bajo peso”; 18,5-24,9 “Normopeso”; 25-29,9 “Sobrepeso/Pre-obeso”; >30 “Obesidad en sus diferentes grados”

La Figura 28 muestra el porcentaje de pacientes correspondiente a cada categoría ponderal en los diferentes momentos de medición; siendo “100” el total de pacientes de cada evaluación. Los valores se encuentran resumidos en la Tabla 18.

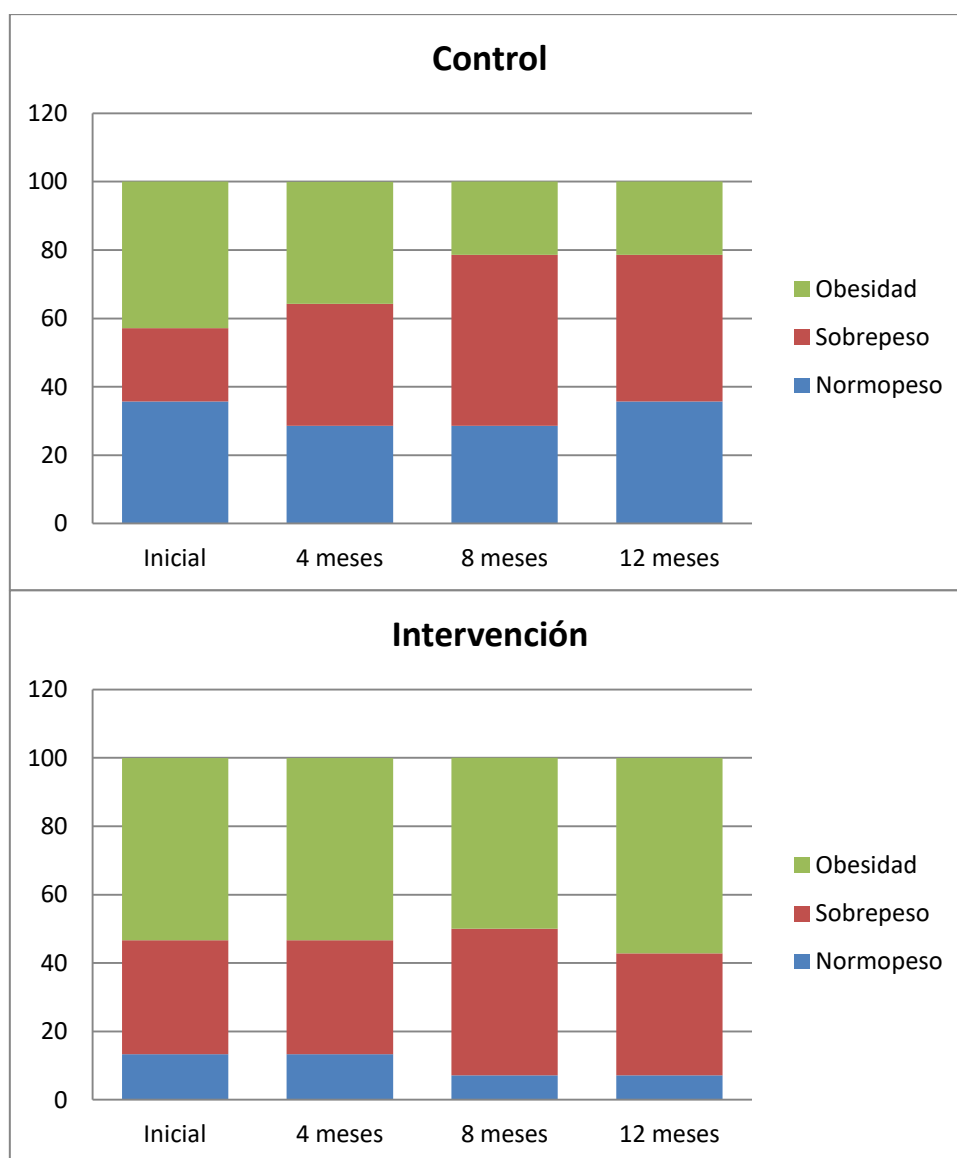


Figura 28. Evolución del IMC en % pacientes por categoría ponderal.

Tabla 18
Porcentaje de pacientes por categoría ponderal

		Inicial	4 meses	8 meses	12 meses
Control	Normopeso	35,71	28,57	28,57	35,71
	Sobrepeso	21,43	35,71	50	42,86
	Obesidad	42,86	35,71	21,43	21,43
Intervención	Normopeso	13,33	13,33	7,14	7,14
	Sobrepeso	33,33	33,33	42,86	35,71
	Obesidad	53,33	53,33	50	57,14

Los datos derivados de este análisis nos muestran una cierta mejora perceptible en el grupo control, dónde se incrementa el porcentaje de pacientes con sobrepeso, en detrimento de los pacientes con obesidad; es decir, parte de los pacientes con obesidad cambian su categorización a sobrepeso. Mientras que en el grupo intervención, los cambios serían menos notables, pero se percibe un ligero descenso de los pacientes con normopeso, y un mínimo aumento del porcentaje de pacientes con obesidad al final del estudio.

5.3.2. Grasa corporal

La grasa corporal se evaluó a través 2 métodos diferentes, tal como se ha descrito en el apartado de metodología; tanto por bioimpedancia, como mediante antropometría por pliegues cutáneos. A continuación, en la Tabla 19, se muestran los resultados obtenidos por sendas metodologías.

En ambos grupos puede observarse una tendencia de evolución en U, dónde se percibe una primera fase de pérdida de grasa, que posteriormente se recupera en mayor o menor medida. Mientras que la pérdida de grasa se prolonga durante los 2 primeros cuatrimestres en el grupo control, y la ganancia posterior no alcanza los niveles iniciales; en el grupo intervención, dicha pérdida se produce únicamente durante el primer cuatrimestre, y se ve recuperada hasta niveles basales durante los posteriores 8 meses de estudio.

Tabla 19
Porcentaje grasa corporal evaluado por diferentes métodos

Grupo CONTROL									
Método	Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
PL ⁽²⁾	Inicial	37,29	7,00	16,23	36,05	37,36	41,50	45,74	0,354
	4 meses	36,74	6,50	19,21	34,59	36,71	41,68	44,91	
	8 meses	36,16	5,69	21,86	32,69	36,58	41,29	42,56	
	12 meses	36,32	5,84	20,44	33,29	37,09	41,15	42,88	
BI ⁽³⁾	Inicial	35,33	5,23	23,60	32,90	34,90	39,88	43,70	0,080
	4 meses	34,56	4,18	27,30	31,65	33,50	38,33	42,30	
	8 meses	33,82	4,59	24,00	32,25	33,95	37,65	40,10	
	12 meses	35,04	4,82	23,50	33,93	34,60	38,38	44,00	
Grupo INTERVENCIÓN									
Método	Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
PL ⁽²⁾	Inicial	41,01	5,72	27,26	37,75	41,67	45,74	50,49	0,089
	4 meses	39,73	5,96	23,29	36,76	40,44	43,38	49,02	
	8 meses	40,07	6,44	21,17	37,85	40,42	44,72	47,97	
	12 meses	40,95	5,63	25,56	38,87	41,53	44,48	48,77	
BI ⁽³⁾	Inicial	38,19	4,50	31,00	34,70	38,70 a	41,30	46,60	0,024
	4 meses	36,83	5,02	30,90	31,95	36,80 bc	41,05	46,60	
	8 meses	37,24	5,19	31,00	32,20	36,30 ac	42,35	46,60	
	12 meses	38,36	4,95	31,40	32,60	40,35 a	42,13	46,60	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas; (2) PL: Medición por pliegues; (3) BI: Medición por bioimpedancia; (4) Prueba de Wilcoxon: Distintas letras en la columna Q2 indican diferencias significativas

Se realizó la prueba de Friedman para determinar si existían diferencias significativas en el porcentaje de grasa corporal a lo largo del tiempo para ambos grupos, y con las dos metodologías empleadas; hallando un cambio estadísticamente significativo exclusivamente en el grupo intervención, con la medición por bioimpedancia ($p=0.024$). Posteriormente, para concretar los puntos entre los que existía esa diferencia, se realizó la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas, dónde se determinó que el cambio significativo se encontraba en la bajada de grasa acontecida durante el primer cuatrimestre, encontrando diferencias tanto con el punto inicial, como con el momento final del estudio.

La Figura 29 muestra una representación gráfica de la variación del porcentaje graso a lo largo del tiempo en los diferentes grupos.

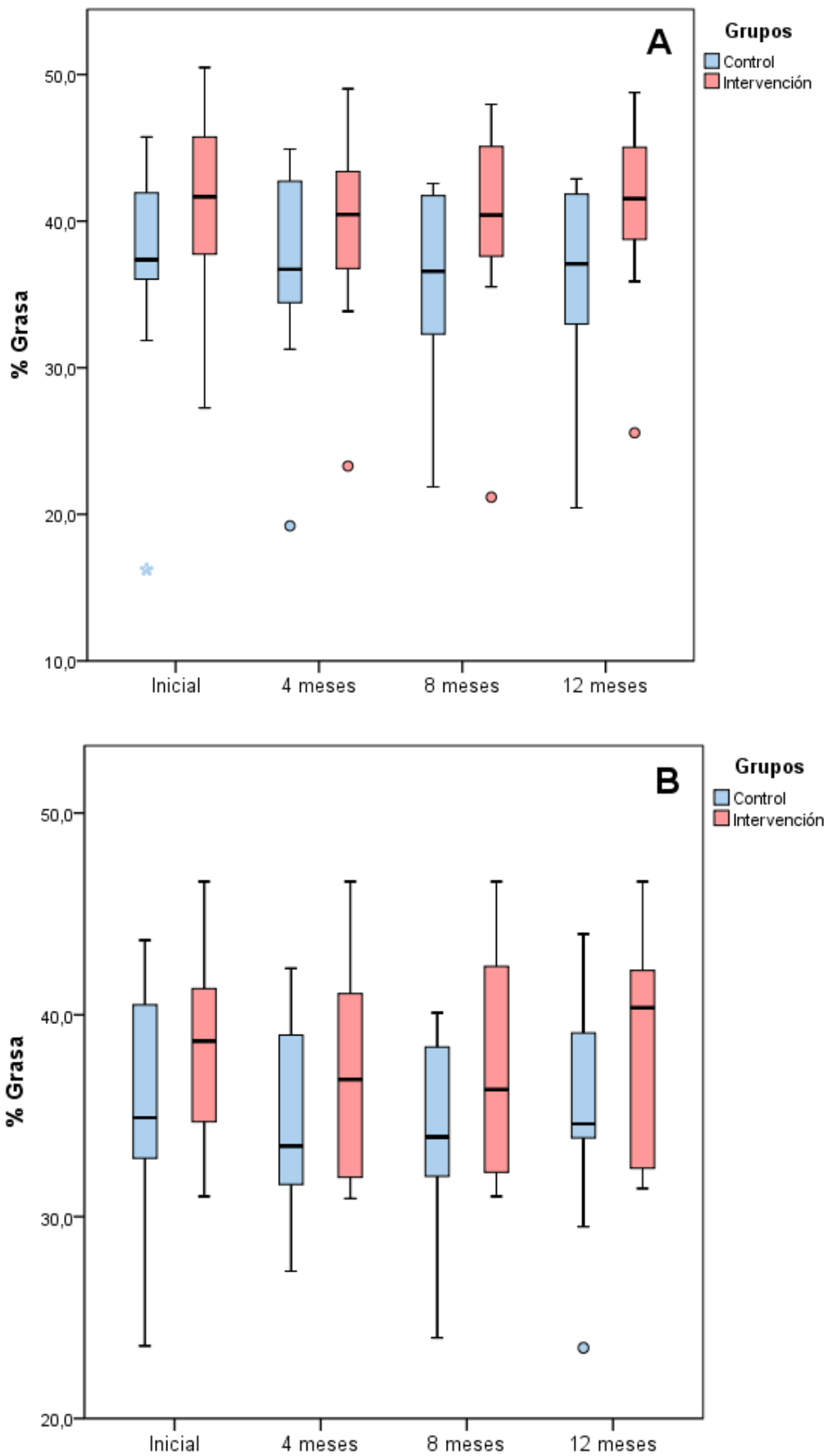


Figura 29. Evolución del % graso. (A) Pliegues cutáneos, (B) Bioimpedancia.

De igual modo, se realizó la prueba U de Mann-Whitney para determinar si existían diferencias entre los dos modelos de medición de la grasa corporal, hallando diferencias estadísticamente significativas en los puntos de medición de 4 meses ($p=0.022$) y 8 meses ($p=0.042$).

A su vez, y mediante la misma prueba, también se comparó entre grupo control e intervención, para detectar una posible diferencia entre los valores de grasa corporal. En relación a ello, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos cuando se realizó el análisis por bioimpedancia, sin embargo, si se detectaron diferencias entre grupo control e intervención para la medición de grasa por pliegues cutáneos en el momento final del estudio ($p=0,35$).

5.3.3. Índice Cintura/Cadera

Debido a la fuerte influencia que tiene el género en la distribución de la grasa corporal, y el efecto directo que esto tiene sobre el ratio Cintura/Cadera (ICC); los resultados ofrecidos de este índice se subdividieron por categorías de género. De este modo, también nos permite comparar con sus recomendaciones poblacionales individuales por sexo (World Health Organisation, 2008).

Tabla 20
Índice Cintura / Cadera

	Media (SD)							
	HOMBRES				MUJERES			
	Inicial	4 meses	8 meses	12 meses	Inicial	4 meses	8 meses	12 meses
Control	0,92 (0,08)	0,94 (0,06)	0,90 (0,04)	0,92 (0,03)	0,84 (0,07)	0,82 (0,07)	0,82 (0,07)	0,83 (0,06)
Intervención	0,99 (0,04)	0,95 (0,02)	0,98 (0,03)	1,00 (0,04)	0,84 (0,08)	0,84 (0,08)	0,85 (0,09)	0,84 (0,10)

Para la población masculina adulta se recomienda un valor de ICC de 0.90 o inferior; que comparado con los valores de nuestros pacientes, podemos observar que se ve superado en todos los momentos de evaluación en ambos grupos, salvo en el caso de la evaluación de los 8 meses del grupo control. Mientras que, para la población femenina, la recomendación óptima se fija en un valor de 0.85 o inferior, no siendo superado por la media de nuestras pacientes en ninguna de las mediciones tomadas [Tabla 20].

5.4. Evaluación del estado de la enfermedad

Para valorar la evolución y nivel de actividad de la enfermedad a lo largo del proceso, así como para cuantificar el posible efecto de nuestra intervención sobre la sintomatología de AR, se realizaron diferentes *test* que nos permitieron monitorizar los síntomas y percepción del paciente. Cada uno de estos *test*, a su vez, parte de diferentes puntos de corte para estratificar la actividad de la enfermedad en: 1) Remisión, 2) Baja actividad, 3) Actividad moderada, y 4) Actividad alta; siendo éstos los que se muestran en la Figura 30 (Daniel Aletaha, Ward, et al., 2005; Daniel Aletaha & Smolen, 2006; Felson et al., 2011; Josef S. Smolen & Aletaha, 2014).

Score	Remisión	Actividad Baja	Actividad Moderada	Actividad Alta
SDAI	≤ 3.3	> 3.3 a ≤ 11	> 11 a ≤ 26	> 26
CDAI	≤ 2.8	> 2.8 a ≤ 10	> 10 a ≤ 22	> 22
DAS28 (PCR/VSG)	≤ 2.6	> 2.6 a ≤ 3.2	> 3.2 a ≤ 5.1	> 5.1

Figura 30. Puntos de corte de diferentes test de evaluación de actividad de la enfermedad.

5.4.1. Simplified Disease Activity Index (SDAI)

5.4.1.1. SDAI: Análisis grupo Control vs Intervención

Los resultados ofrecidos tras la medición del SDAI se resumen en la Tabla 21, así como se reflejan gráficamente en la Figura 31. Como puede observarse, a lo largo del estudio existe una tendencia decreciente en los síntomas asociados a la AR evaluados mediante este *test*, tanto en el grupo control, como en el grupo intervención. A pesar de ello, existe un ligero repunte o agravación de la sintomatología en el grupo intervención a los 8 meses.

Mediante la prueba de Friedman se concluyó que esta reducción en la sintomatología era estadísticamente significativa para ambos grupos. Concretamente, y tras la posterior aplicación del test de Wilcoxon, se observaron diferencias significativas entre los puntos inicial, 4 y 8 meses con respecto al punto final en el grupo control; mientras que las diferencias significativas halladas en el grupo intervención se localizaron únicamente en la evaluación de los 4 meses. Esto puede comprobarse gráficamente en la Figura 31, dónde se observa una disminución la de la sintomatología progresiva y sostenida en el grupo control, frente a un descenso agudo y puntual en el grupo intervención durante el primer cuatrimestre.

Lo que indica que, a pesar de la tendencia descendente y mejora de la sintomatología en ambos grupos; al final del estudio, únicamente el grupo control experimentó un cambio significativo en la sintomatología respecto al inicio del estudio; mientras que, para el grupo intervención, existió una mejora significativa y más pronunciada en los síntomas durante el primer cuatrimestre, que no perduró hasta el final de estudio.

Tabla 21*SDAI (Simplified Disease Activity Index)*

Grupo CONTROL								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	21,69	12,60	4,31	13,31	19,66 a	31,93	46,31	0,015
4 meses	17,41	11,35	0,30	8,65	15,82 a	27,80	38,31	
8 meses	16,93	9,80	0,35	10,45	15,31 a	17,85	35,30	
12 meses	12,76	8,39	0,31	7,03	9,99 b	17,66	28,11	
Grupo INTERVENCIÓN								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	19,66	13,51	4,38	8,36	12,80 a	31,15	46,31	0,008
4 meses	12,26	6,84	3,31	6,02	9,86 bc	16,81	25,80	
8 meses	17,64	8,26	5,37	12,27	14,82 a	21,32	34,08	
12 meses	15,94	8,95	5,39	9,11	14,15 ac	18,40	36,10	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

(2) Prueba de Wilcoxon: Distintas letras en la columna Q2 indican diferencias significativas

En cualquier caso, considerando la puntuación media grupal, no existen variaciones en lo que se refiere a la categorización de la actividad de la enfermedad, manteniéndose en ambos grupos como “Actividad moderada” a lo largo de todo el estudio. Sin embargo, si consideramos el valor de la mediana o percentil 50, tanto el grupo control a los 12 meses, como el grupo intervención a los 4 meses, alcanzarían la categoría de “Actividad Baja”.

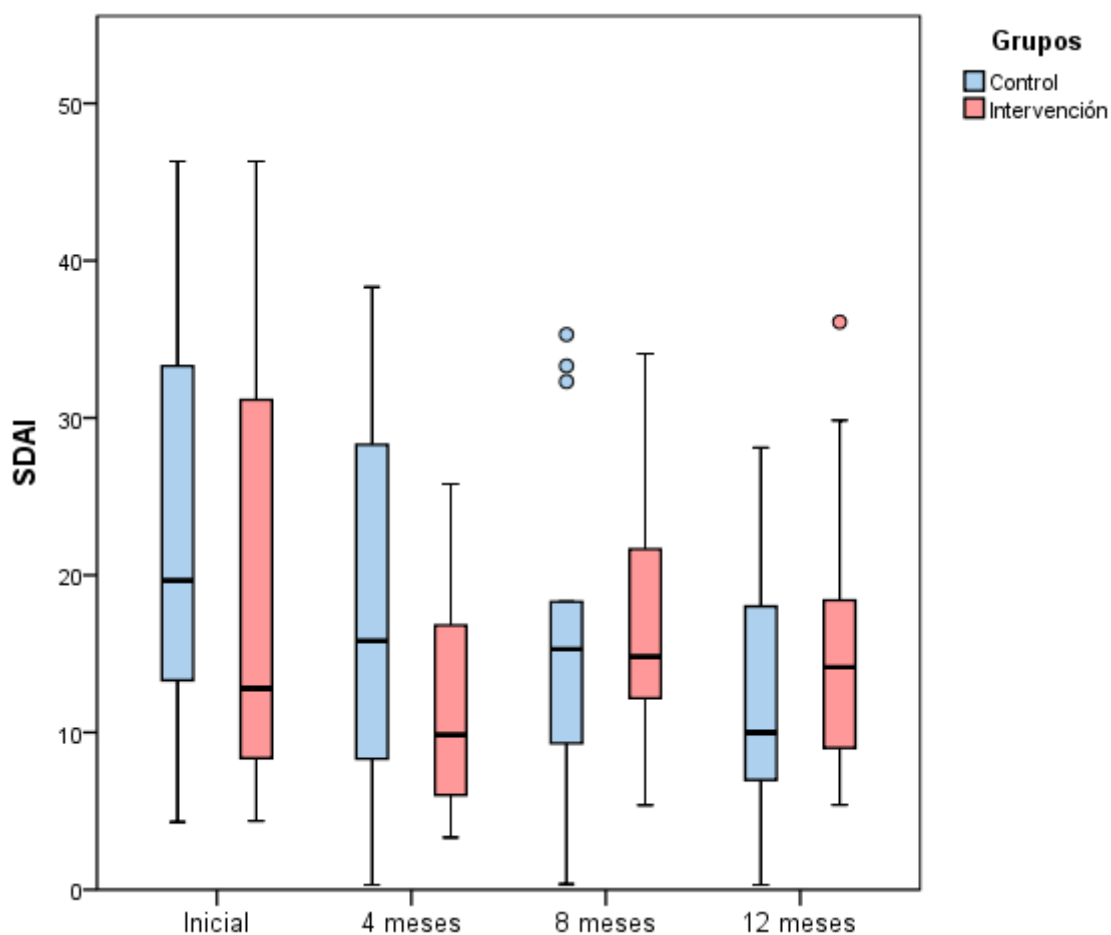


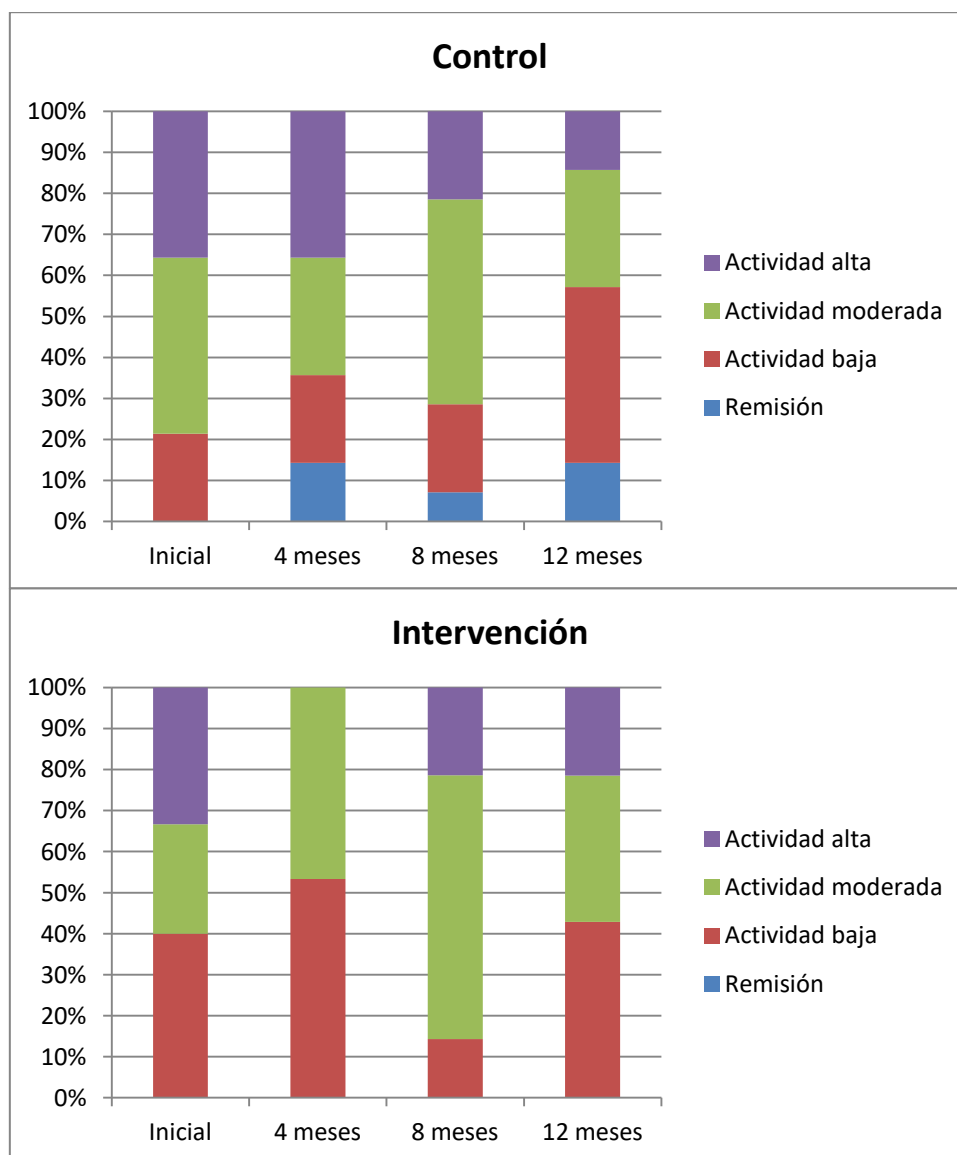
Figura 31. Evolución de la actividad de la enfermedad monitorizada mediante SDAI.

De igual modo, para determinar la posible existencia de diferencias entre el grupo control e intervención, se realizó la prueba de U de Mann-Whitney; no hallando diferencias estadísticamente significativas entre ambos en ningún punto de evaluación.

Con el objetivo de analizar las variaciones en la actividad de la enfermedad de una forma más individualizada, se dividió a cada uno de los pacientes en función de su "categoría de actividad". La Tabla 22 y Figura 32, muestran los resultados de este análisis en porcentaje pacientes por categoría de actividad SDAI.

Tabla 22*Porcentaje de pacientes por categoría SDAI*

		Inicial	4 meses	8 meses	12 meses
Control	Remisión	0	14,29	7,14	14,29
	Actividad baja	21,43	21,43	21,43	42,86
	Actividad moderada	42,86	28,57	50	28,57
	Actividad alta	35,71	35,71	21,43	14,29
Intervención	Remisión	0	0	0	0
	Actividad baja	40	53,33	14,29	42,86
	Actividad moderada	26,67	46,67	64,29	35,71
	Actividad alta	33,33	0	21,43	21,43

*Figura 32. Representación gráfica del % pacientes por categoría de actividad SDAI.*

Como se muestra en la Figura 32, puede observarse una tendencia de mejora en la actividad de la enfermedad fácilmente perceptible en ambos grupos; aunque especialmente reseñable en el grupo control. A lo largo del ensayo, se reduce el número de pacientes categorizados en “Actividad alta”, tanto en grupo control, como en grupo intervención.

5.4.1.2. SDAI: Análisis según sub-clasificación por DII

Los resultados del análisis *ad hoc* del SDAI realizado mediante subcategorización por nivel de DII, se resumen en la Tabla 23 y Figura 33.

Tabla 23

SDAI - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index medio anual

Grupo DII BAJO (< -0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	30,50	11,70	12,80	21,28	33,64 a	38,83	46,31	0,012
4 meses	20,41	10,81	5,30	12,30	21,47 ab	26,43	38,31	
8 meses	21,40	9,65	13,86	14,32	14,82 b	32,41	34,08	
12 meses	15,04	11,05	5,26	6,08	9,55 b	26,72	29,85	
Grupo DII MEDIO (-0,5 a 0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	13,44	8,28	4,31	7,62	10,03	20,09	28,31	0,145
4 meses	10,89	8,37	0,30	3,81	9,32	17,07	26,30	
8 meses	12,42	5,96	0,35	9,32	12,56	15,31	20,30	
12 meses	9,51	5,59	0,31	7,18	9,67	13,24	17,28	
Grupo DII ALTO (> 0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	20,01	14,54	4,38	9,31	13,31	31,68	46,31	0,525
4 meses	14,14	9,16	4,30	7,31	11,30	18,01	30,31	
8 meses	18,26	10,04	5,37	10,74	16,02	24,48	35,30	
12 meses	17,82	8,53	9,01	9,86	18,01	21,31	36,10	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

(2) Prueba de Wilcoxon: Distintas letras en la columna Q2 indican diferencias significativas

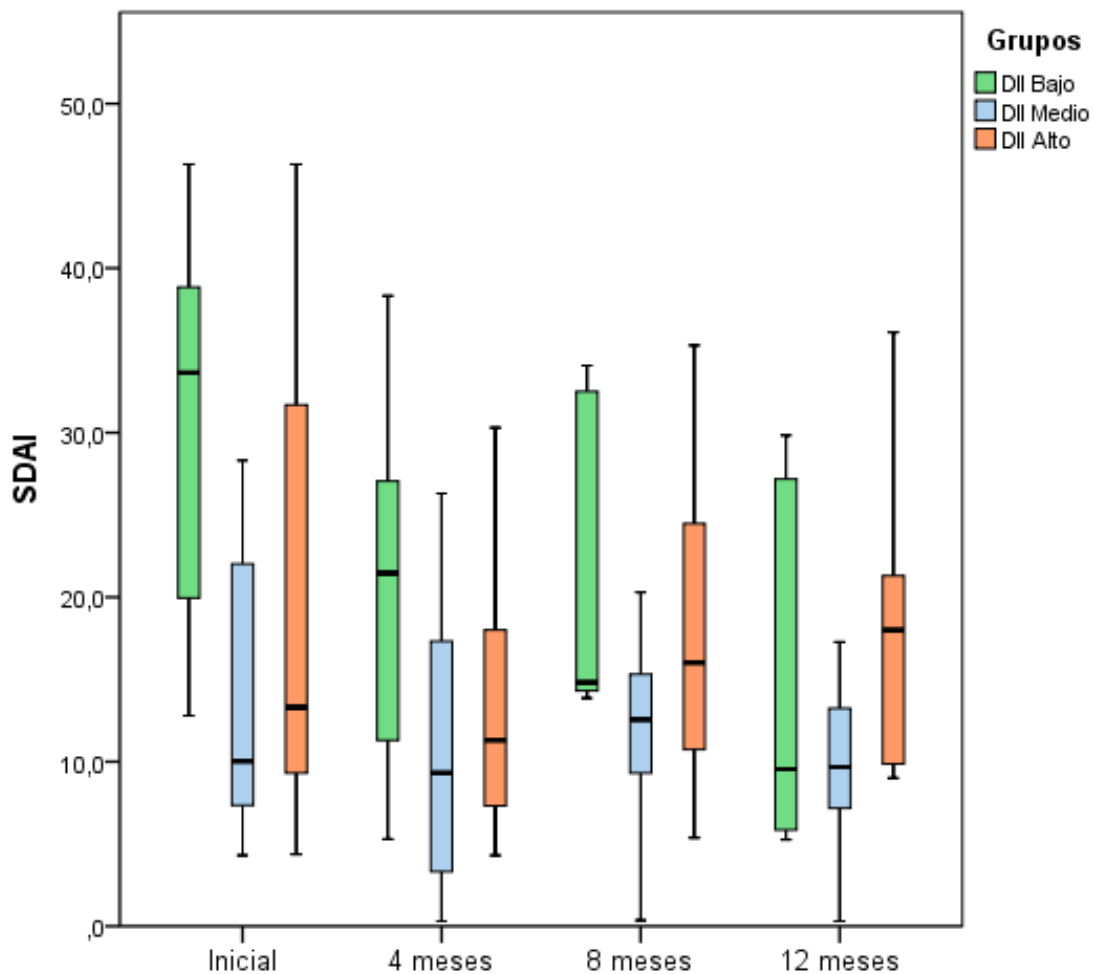


Figura 33. Evolución de la actividad de la enfermedad (SDAI) por categoría DII.

En relación al valor medio global del cuestionario, en los 3 grupos se obtuvieron resultados positivos en cuanto a la mejora sintomatológica media, sin embargo, ésta fue considerablemente mayor en el grupo DII bajo, que en el medio y alto. Siendo estas mejoras medias respectivamente del 50,70%, 29,20% y 10,97%. A pesar de ello, cuando se cotejan los valores del percentil 50 o mediana, únicamente el grupo “DII Bajo” muestra una mejora clara; percibiéndose incluso un empeoramiento en el grupo “DII Alto”

Sin embargo, y a pesar de que todos los grupos parecen reducir la sintomatología cuando se comparan los valores medios a lo largo de estudio; únicamente el grupo que siguió un patrón dietético con DII bajo (antiinflamatorio) experimentó un cambio estadísticamente significativo según la prueba de Friedman ($p=0.012$).

Por consiguiente, aquellas personas que presentaron una mayor adherencia a un patrón alimentario con un potencial inflamatorio bajo o antiinflamatorio, mostraron una mejor

evolución de los síntomas recabados mediante el cuestionario SDAI; frente a los que tuvieron un patrón de DII intermedio o alto/proinflamatorio.

5.4.2. Disease Activity Score (DAS28)

5.4.2.1. DAS28: Análisis grupo Control vs Intervención

La evaluación de la actividad de la enfermedad mediante el cuestionario DAS se obtiene a través de distintas fórmulas que incluyen parámetros clínicos y analíticos. Existen dos versiones principales de este cuestionario, que se diferencian en función del reactante de fase aguda utilizado para cuantificar analíticamente la inflamación; y siendo éstas la versión de “proteína C reactiva” (DAS-PCR), y la versión de “velocidad de sedimentación globular” (DAS-VSG) (Daniel Aletaha & Smolen, 2006).

$$\text{DAS28 (VSG)} = 0.56 * \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 * \sqrt{\text{SJC28}} + 0.70 * \log_{\text{nat}}(\text{ESR}) + 0.014 * \text{GH}$$

$$\text{DAS28 (PCR)} = 0.56 * \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 * \sqrt{\text{SJC28}} + 0.36 * \log_{\text{nat}}(\text{CRP} + 1) + 0.014 * \text{GH} + 0.96$$

Siendo:

- TJC, “*Tender Joint Counts*” o nº de articulaciones dolorosas sobre 28 totales
- SJC, “*Swollen Joint Counts*” o nº de articulaciones inflamadas sobre 28 totales
- ESR, “*Erythrocyte Sedimentation Rate*” o Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)
- CRP, “*C-reactive protein*” o Proteína C reactiva (PCR), en mg/L
- GH, “*Global Health*” o Estado de salud auto-percibido cuantificado mediante VAS

Es este estudio, y como se muestra a continuación en los resultados, se utilizaron sendas versiones para monitorizar la evolución de la enfermedad.

El análisis de la **versión DAS-PCR**, como puede observarse en los datos de la Tabla 24 y Figura 34, muestra una tendencia progresiva de reducción de actividad de la enfermedad a lo largo del estudio; siendo más lineal en el caso del grupo control. En el grupo intervención, a pesar de reflejar una reducción de la actividad general, existe un repunte de aumento de la actividad a los 8 meses.

Tabla 24*DAS28 (Disease Activity Score) - PCR*

Grupo CONTROL								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	3,39	1,02	1,83	2,48	3,39 a	4,25	5,12	0,030
4 meses	3,09	0,95	1,46	2,30	3,37 ab	3,82	4,47	
8 meses	2,97	0,78	1,50	2,57	2,85 b	3,51	4,13	
12 meses	2,76	0,76	1,47	2,25	2,55 b	3,43	4,18	
Grupo INTERVENCIÓN								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	3,33	1,08	1,50	2,67	3,14 a	4,28	5,21	0,040
4 meses	2,79	0,68	1,50	2,33	2,78 bc	3,28	4,15	
8 meses	3,21	0,85	2,19	2,44	3,06 a	3,61	4,94	
12 meses	2,96	0,80	1,90	2,35	2,78 ac	3,39	4,94	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

(2) Prueba de Wilcoxon: Distintas letras en la columna Q2 indican diferencias significativas

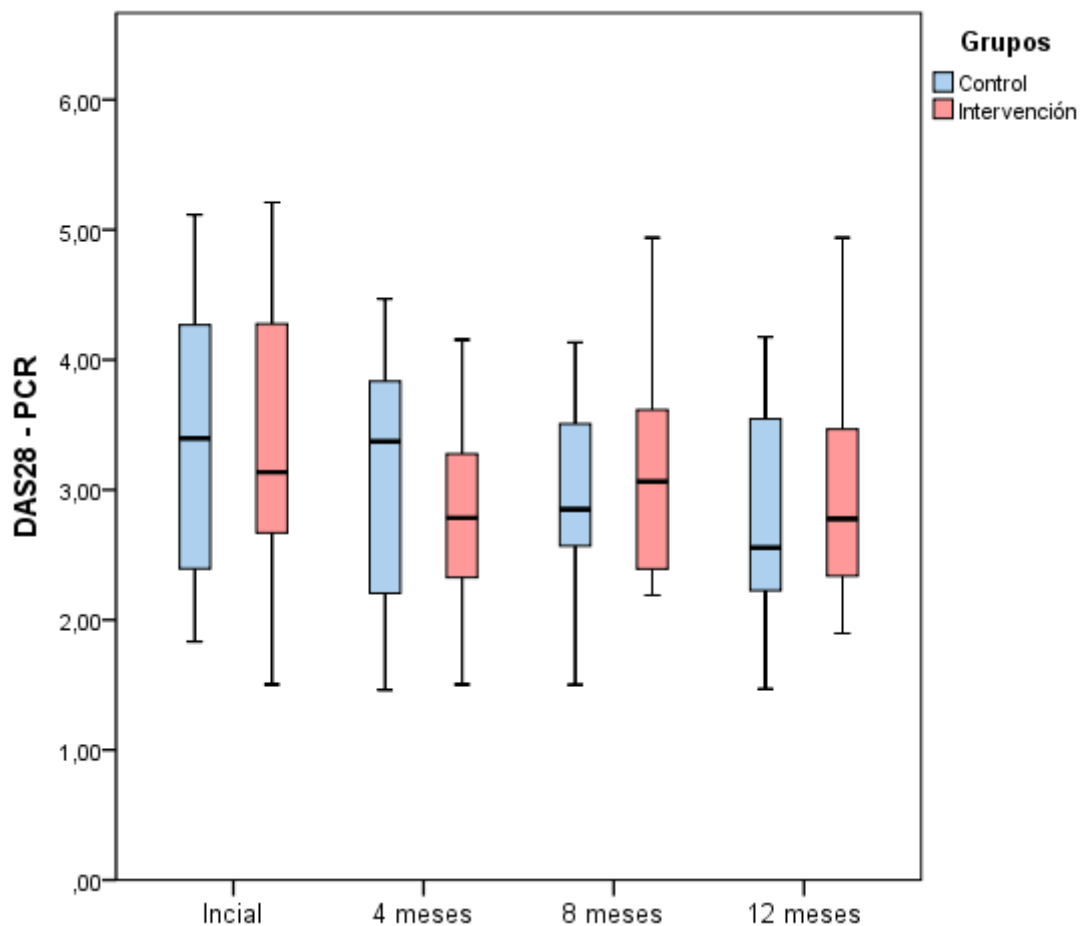


Figura 34. Evolución de la actividad de la enfermedad monitorizada mediante DAS-PCR.

En ambos grupos se hallaron cambios estadísticamente significativos en los valores de sintomatología monitorizados mediante DAS28 - PCR. Concretamente, las diferencias significativas en el grupo control se hallaron a partir de los 8 meses de estudio, mientras que en el grupo intervención, se produjo una reducción estadísticamente significativa durante el primer cuatrimestre, que posteriormente remitió.

Estos datos indican que, a pesar de que sendos grupos experimentaron una mejora clínica de la sintomatología de principio a fin del estudio, únicamente el grupo control obtuvo cambios estadísticamente significativos al final de éste; mientras que el grupo intervención solo se consiguió un descenso significativo de la sintomatología a los 4 meses de seguimiento.

De igual modo, se realizó la prueba de U de Mann-Whitney para determinar la existencia de diferencias entre ambos grupos de estudio. Tras su análisis, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre grupo control e intervención en ninguno de los puntos de evaluación para el test DAS28 - PCR.

A fin de evaluar las variaciones del estado de la enfermedad de forma individual, se estratificó a los pacientes según las categorías definidas por el DAS28, y se calculó el porcentaje de pacientes correspondiente a cada una de estas categorías en los distintos momentos de evaluación analizados. Los resultados quedan reflejados en la Tabla 25 y Figura 35.

Tabla 25

Porcentaje de pacientes clasificados por categoría DAS28 (PCR)

		Inicial	4 meses	8 meses	12 meses
Control	Remisión	28,57	35,71	35,71	57,14
	Actividad baja	14,28	14,28	21,43	14,28
	Actividad moderada	50	50	42,86	28,57
	Actividad alta	7,14	0	0	0
Intervención	Remisión	20	40	35,71	42,86
	Actividad baja	33,33	26,67	21,43	28,57
	Actividad moderada	40	33,33	42,86	28,57
	Actividad alta	6,67	0	0	0

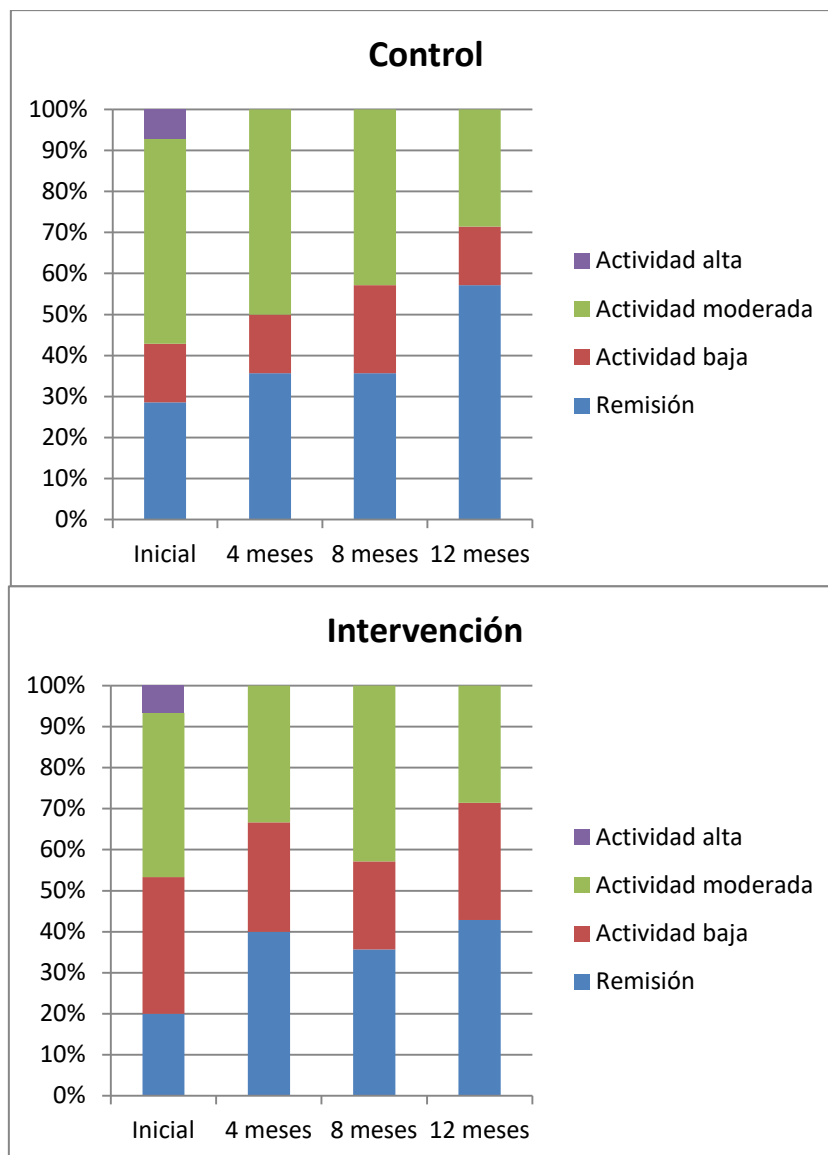


Figura 35. Porcentaje de pacientes clasificados según categoría de actividad DAS-PCR en las evaluaciones cuatrimestrales.

Como puede observarse, se percibe una ligera mejora generalizada en ambos grupos de pacientes una vez se subdividen por categorías. Tanto el grupo control, como el grupo intervención, muestran un incremento porcentual de pacientes en remisión o con actividad baja, en detrimento del porcentaje de pacientes con actividad moderada y alta.

De igual modo, se realizó el análisis de la **versión DAS28-VSG**, ofreciendo los resultados que se muestran en la Tabla 26 y Figura 36.

Tabla 26

DAS28 (Disease Activity Score) - VSG

Grupo CONTROL								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	3,75	1,07	2,46	2,77	3,46	4,41	5,79	0,162
4 meses	3,46	1,04	2,13	2,52	3,39	4,12	5,63	
8 meses	3,14	0,92	1,59	2,55	3,09	3,92	4,53	
12 meses	3,15	0,73	1,51	2,79	3,04	3,73	4,42	
Grupo INTERVENCIÓN								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	3,81	1,09	2,35	2,91	3,41 a	4,62	5,75	0,009
4 meses	3,22	0,91	1,94	2,41	3,22 bc	3,72	4,93	
8 meses	3,44	0,95	2,54	2,64	3,07 ac	4,04	5,55	
12 meses	3,23	0,71	2,26	2,74	2,97 bc	3,70	4,58	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

(2) Prueba de Wilcoxon: Distintas letras en la columna Q2 indican diferencias significativas

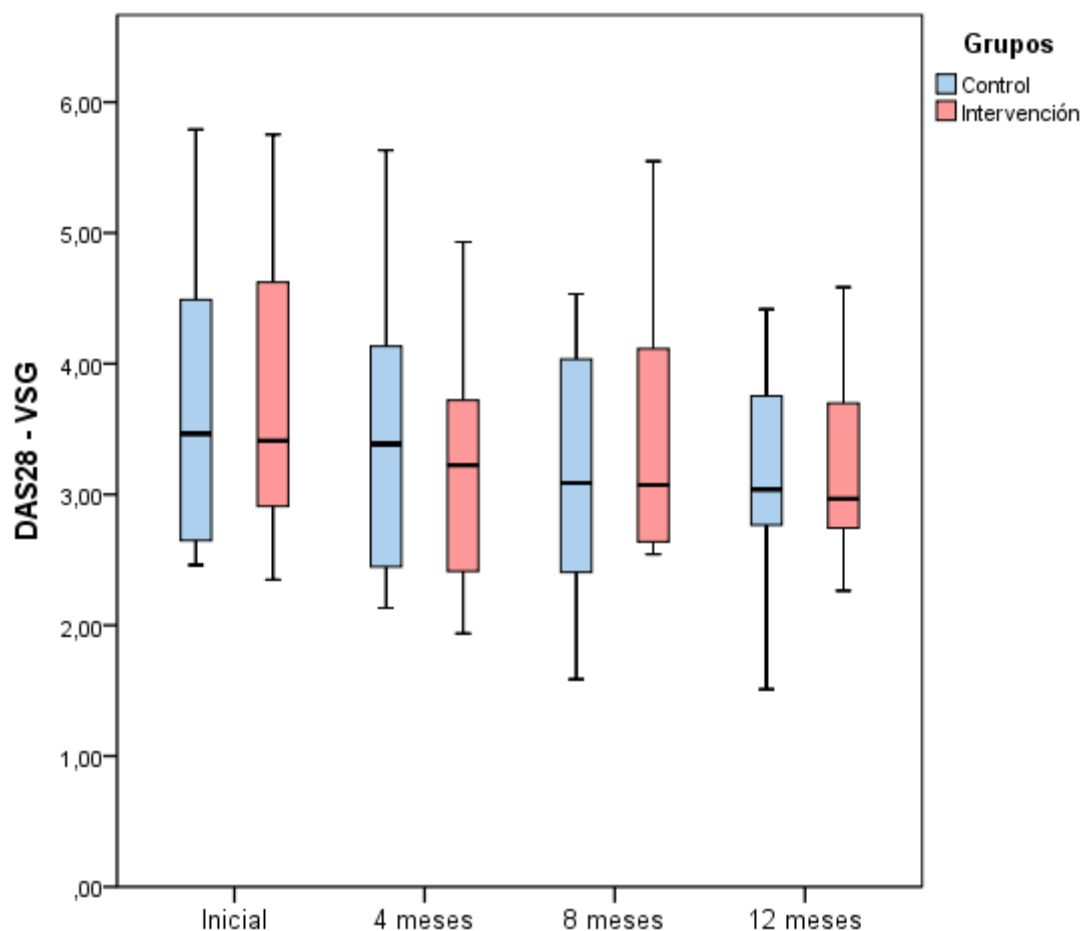


Figura 36. Evolución de la actividad de la enfermedad monitorizada mediante DAS-VSG.

Los resultados muestran una tendencia descendente en la actividad de la enfermedad para ambos grupos, cuantificada mediante la versión “VSG” del DAS28.

Sin embargo, el análisis estadístico posterior determinó la existencia de diferencias significativas entre los diferentes puntos de evaluación del grupo intervención; pero no así para el grupo control. Indicando una mejora clínica significativa entre la evaluación inicial y la de los 4 meses, y entre la evaluación inicial y la final. Este hecho queda reflejado en la Figura 36, donde se aprecia un ligero incremento de los síntomas a los 8 meses en el grupo intervención.

Por tanto, los datos obtenidos mediante este *score* mostrarían una mejora clínica para ambos grupos, aunque siendo únicamente significativa en el grupo intervención.

A su vez, se realizó la prueba de U de Mann-Whitney para determinar la existencia de diferencias entre ambos grupos de estudio. Tras su análisis, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre grupo control e intervención en ninguno de los puntos de evaluación para el *test* DAS28 - VSG.

De igual modo, se evaluó la distribución de los pacientes por “categorías de actividad” en cada una de las evaluaciones programadas; recogiendo los datos en la Tabla 27 y Figura 37.

Tabla 27

Porcentaje de pacientes clasificados por categoría DAS28 (VSG)

		Inicial	4 meses	8 meses	12 meses
Control	Remisión	14,28	28,57	28,57	21,43
	Actividad baja	21,43	21,43	28,57	35,71
	Actividad moderada	50	42,86	42,86	42,86
	Actividad alta	14,28	7,14	0	0
Intervención	Remisión	13,33	40	21,43	15,38
	Actividad baja	26,67	6,67	28,57	46,15
	Actividad moderada	40	53,33	42,86	38,46
	Actividad alta	20	0	7,14	0

En ambos grupos puede observarse una tendencia a la mejora de la actividad de la enfermedad cuando se evalúa el número de pacientes que se encuentra en cada una de las “categorías de actividad”. El porcentaje de pacientes que se hallan en niveles de remisión y “actividad baja” incrementa a lo largo del tiempo en los dos grupos.

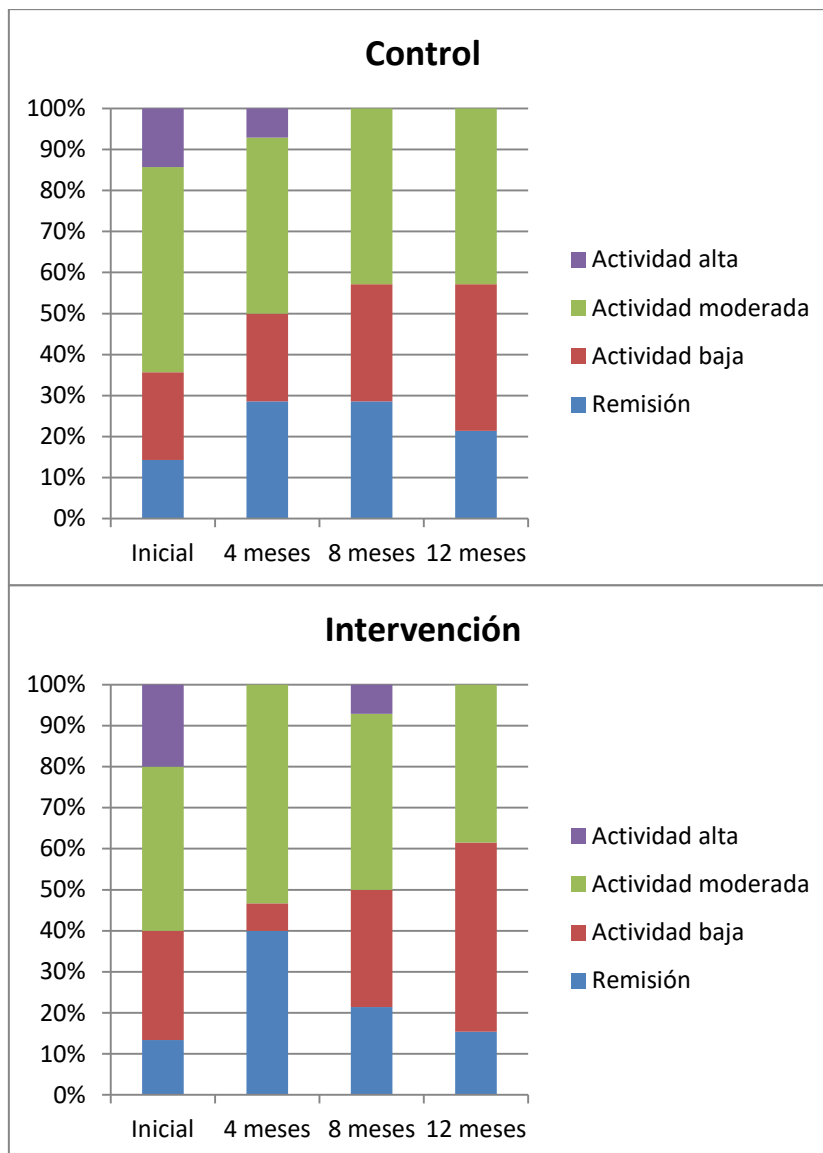


Figura 37. Porcentaje de pacientes clasificados según categoría de actividad DAS-VSG en las evaluaciones cuatrimestrales.

5.4.2.2. DAS28: Análisis según sub-clasificación por DII

Los resultados del análisis *ad hoc* del DAS-28 realizado mediante subcategorización por nivel de DII, se resumen en las Tablas 28 Y 29 y Figuras 38 y 39.

Tabla 28

DAS28 (PCR) - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index medio anual

Grupo DII BAJO (< -0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	4,13	0,73	3,14	3,44	4,46 a	4,74	4,78	0,041
4 meses	3,47	0,71	2,32	3,00	3,53 ab	3,91	4,47	
8 meses	3,42	1,04	2,37	2,68	3,06 b	4,17	4,94	
12 meses	2,97	0,69	2,01	2,47	2,87 b	3,57	3,98	
Grupo DII MEDIO (-0,5 a 0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	2,82	0,84	1,50	2,34	2,73	3,39	4,20	0,057
4 meses	2,58	0,73	1,46	2,09	2,46	2,81	3,79	
8 meses	2,81	0,58	1,50	2,59	2,91	3,09	3,50	
12 meses	2,38	0,54	1,47	2,11	2,31	2,72	3,15	
Grupo DII ALTO (> 0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	3,28	1,20	1,83	2,34	2,94	4,03	5,21	0,344
4 meses	2,87	0,91	1,50	2,32	2,79	3,54	4,13	
8 meses	3,07	0,85	1,92	2,26	3,51	3,72	4,13	
12 meses	3,17	0,93	1,90	2,47	3,14	3,71	4,94	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

(2) Prueba de Wilcoxon: Distintas letras en la columna Q2 indican diferencias significativas

Tal y como puede verse en la Tabla 28, los resultados obtenidos mediante el cuestionario DAS28-PCR muestran una tendencia descendente en la sintomatología de los grupos “DII Bajo” y “DII Medio” a lo largo del tiempo de estudio, pero no en el grupo “DII Alto.

Sin embargo, el análisis posterior mediante la prueba de Friedman, nos permite comprobar que únicamente el grupo “DII bajo” es el que experimenta una disminución sintomatológica estadísticamente significativa ($p=0.041$); concretamente, localizada a partir del segundo cuatrimestre.

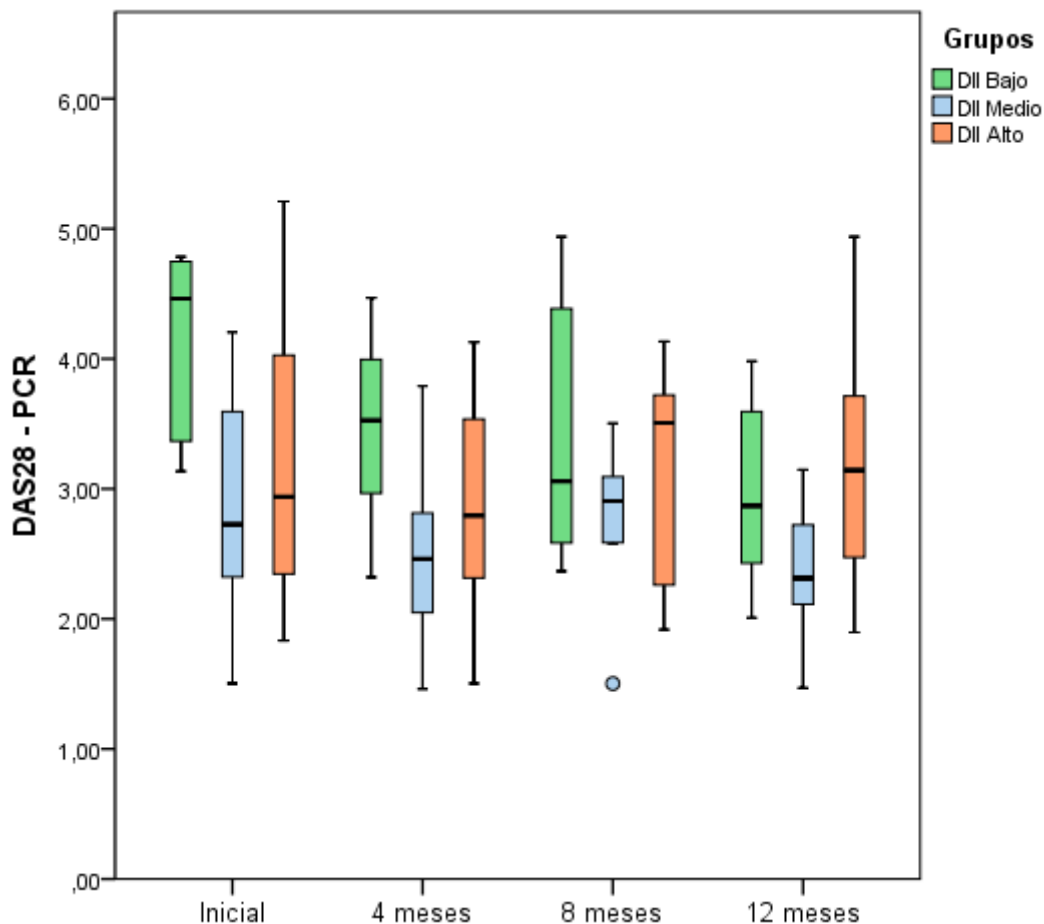


Figura 38. Evolución de la actividad de la enfermedad (DAS28-PCR) por categoría DII.

La representación gráfica mediante *boxplot* mostrada en la Figura 38, permite visualizar con mayor claridad el efecto de reducción progresiva que se produce en los valores del DAS28 – PCR del grupo “DII Bajo”, a diferencia del resto de grupos analizados. Además, en el grupo “DII Alto” también es perceptible un ligero aumento sintomatológico si se comparan los valores de la mediana.

Por otro lado, analizando el cambio medio global de cada grupo de principio a fin del estudio, podemos observar como el grupo “DII bajo” es el que obtiene un mayor porcentaje de mejora, seguido del grupo “DII Medio”, y dejando en último lugar al grupo “DII Alto”. Concretamente, las mejoras son respectivamente del 28,11%, 15,72% y 3,48%.

Tabla 29*DAS28 (VSG) - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index medio anual*

Grupo DII BAJO (< -0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	4,65	0,94	2,80	4,41	4,62 a	5,24	5,79	0,017
4 meses	4,15	1,03	2,40	3,74	4,10 ab	4,93	5,63	
8 meses	3,79	1,15	2,54	2,87	3,52 b	4,65	5,55	
12 meses	3,52	0,82	2,48	2,92	3,32 b	4,31	4,58	
Grupo DII MEDIO (-0,5 a 0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	3,27	0,86	2,35	2,68	3,20	3,39	5,29	0,334
4 meses	2,95	0,84	2,13	2,31	2,61	3,30	4,68	
8 meses	3,20	0,85	1,90	2,54	3,25	3,56	4,39	
12 meses	2,86	0,75	1,51	2,43	2,89	3,01	4,04	
Grupo DII ALTO (> 0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	3,61	1,10	2,38	2,81	3,28	4,19	5,75	0,451
4 meses	3,10	0,83	1,94	2,36	3,14	3,56	4,49	
8 meses	3,00	0,85	1,59	2,62	3,01	3,55	4,21	
12 meses	3,22	0,56	2,26	2,79	3,30	3,67	3,97	

*(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas**(2) Prueba de Wilcoxon: Distintas letras en la columna Q2 indican diferencias significativas*

Por otro lado, si analizamos los datos de la Tabla 29, dónde se encuentran los resultados correspondientes a los valores de DAS28 en su versión “VSG”, podemos observar como también existe una tendencia de disminución sintomatológica, más o menos acusada, en todos los grupos analizados.

Concretamente, si analizamos el valor medio grupal, detectamos una mejora en el valor del test del 24,28% para el grupo “DII Bajo”, frente al 12,52% y 10,85% de los grupos “DII Medio” y “DII Alto”, respectivamente.

Sin embargo, y de nuevo, cuando realizamos los análisis estadísticos para encontrar diferencias entre los distintos puntos de medición; únicamente el grupo con “DII Bajo” experimentó una reducción significativa en su sintomatología valorada mediante DAS28 - VSG ($p=0.017$). Mediante la prueba *post-hoc* de Wilcoxon se identificó que las diferencias significativas se hallaban a partir de primer cuatrimestre.

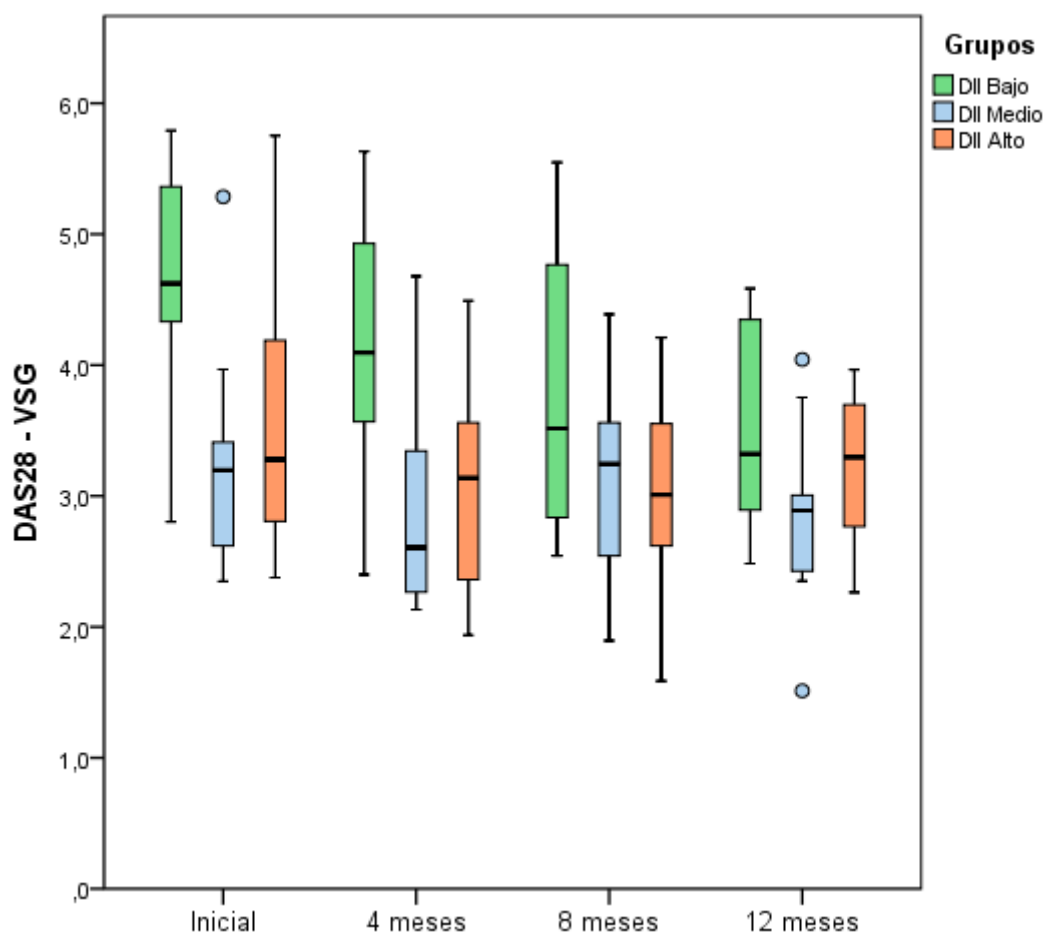


Figura 39. Evolución de la actividad de la enfermedad (DAS28-VSG) por categoría DII.

Al igual que en el caso anterior, la representación gráfica mediante *boxplot* de la Figura 39, nos permite observar la disminución progresiva de actividad de la enfermedad valorada mediante DAS28 - VSG en el grupo “DII Bajo”.

Por consiguiente, solamente aquellas personas que presentaron una mayor adherencia a un patrón dietético más antiinflamatorio (DII Bajo) a lo largo de todo el estudio, fueron las que obtuvieron una reducción estadísticamente significativa en su sintomatología, cuantificada mediante DAS28 en sus diferentes versiones.

Por otro lado, para determinar si existieron diferencias entre los diferentes grupos a lo largo del estudio, se realizó la prueba de Kruskal-Wallis. Mediante la cuál, se advirtió que existían diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos al inicio del estudio, tanto para el

cuestionario DAS28-PCR ($p=0.035$), como para DAS28-VSG ($p=0.029$); y a los 4 meses únicamente para la versión "VSG" ($p=0.043$).

5.4.3. Clinical Disease Activity Index (CDAI)

CDAI es un cuestionario que se basa únicamente en parámetros clínicos, sin tomar en consideración variables analíticas como los reactantes de fase aguda. La valoración del CDAI se utilizó para comprobar el efecto de la intervención exclusivamente en los parámetros mencionados, sin dependencia de valores serológicos.

Los resultados del cuestionario CDAI se resumen en la Tabla 30 y Figura 40.

Tabla 30

CDAI (Clinical Disease Activity Index)

Grupo CONTROL								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	$p^{(1)}$
Inicial	21,25	12,68	4,00	13,00	19,25 a	31,63	46,00	0,009
4 meses	16,86	11,62	0,00	8,25	15,50 ab	27,50	38,00	
8 meses	16,54	9,89	0,00	10,13	15,00 a	17,50	35,00	
12 meses	12,07	8,66	0,00	6,25	9,50 b	16,00	28,00	
Grupo INTERVENCIÓN								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	$p^{(1)}$
Inicial	19,17	13,35	4,00	8,00	12,50 a	30,50	46,00	0,007
4 meses	11,77	6,77	3,00	5,50	9,00 bc	16,50	25,50	
8 meses	16,64	7,39	5,00	12,00	14,00 a	20,75	31,00	
12 meses	15,46	8,91	5,00	8,25	14,00 ac	18,00	35,00	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

(2) Prueba de Wilcoxon: Distintas letras en la columna Q2 indican diferencias significativas

Comparando los valores medios, en ambos grupos se observa una ligera tendencia descendente en la actividad de la enfermedad cuantificada mediante el cuestionario CDAI, excepto en la evaluación de los 8 meses para el grupo intervención. Sin embargo, la media de ambos grupos se mantiene a lo largo del tiempo sin modificaciones en su categoría de actividad, que correspondería con "Actividad moderada".

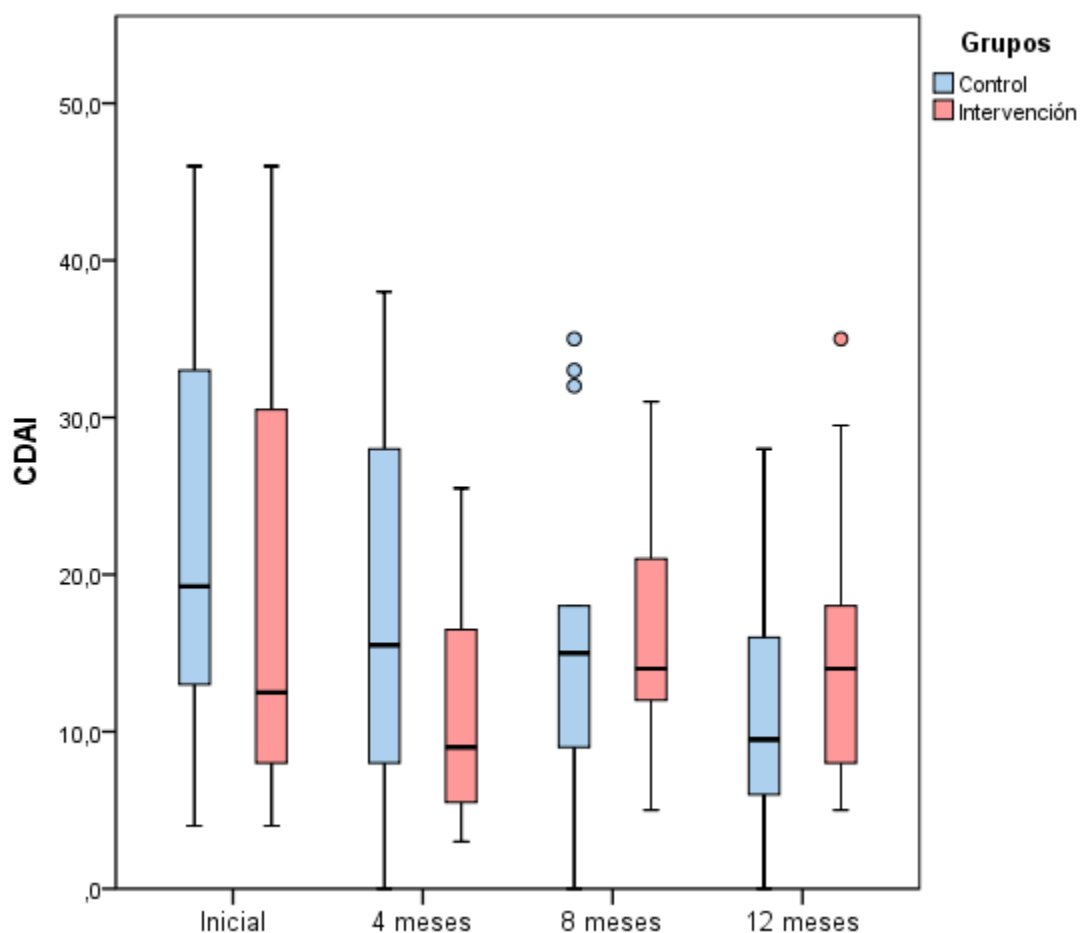


Figura 40. Evolución de la actividad de la enfermedad monitorizada mediante CDAI.

Cuando se realiza el análisis estadístico, se observa que únicamente se produce una reducción significativa de la sintomatología para el grupo control en el momento final del estudio, y en la evaluación de los 4 meses para el grupo intervención.

Al mismo tiempo, la prueba de U de Mann-Whitney no reveló la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control e intervención, en ninguno de los puntos de evaluación del estudio para el cuestionario CDAI.

Por otro lado, y aunque los valores medios grupales no sufrieron modificaciones categóricas a lo largo de las 4 evaluaciones, si se observaron cambios cuando se analizaron los pacientes por separado y se evaluó el porcentaje de pacientes pertenecientes a cada categoría de actividad. Como se muestra en la Figura 41, se puede percibir una ligera mejoría de los pacientes a lo largo de estudio en ambos grupos; aumentando el número de pacientes en remisión o baja actividad, frente al número de pacientes con actividad moderada o alta.

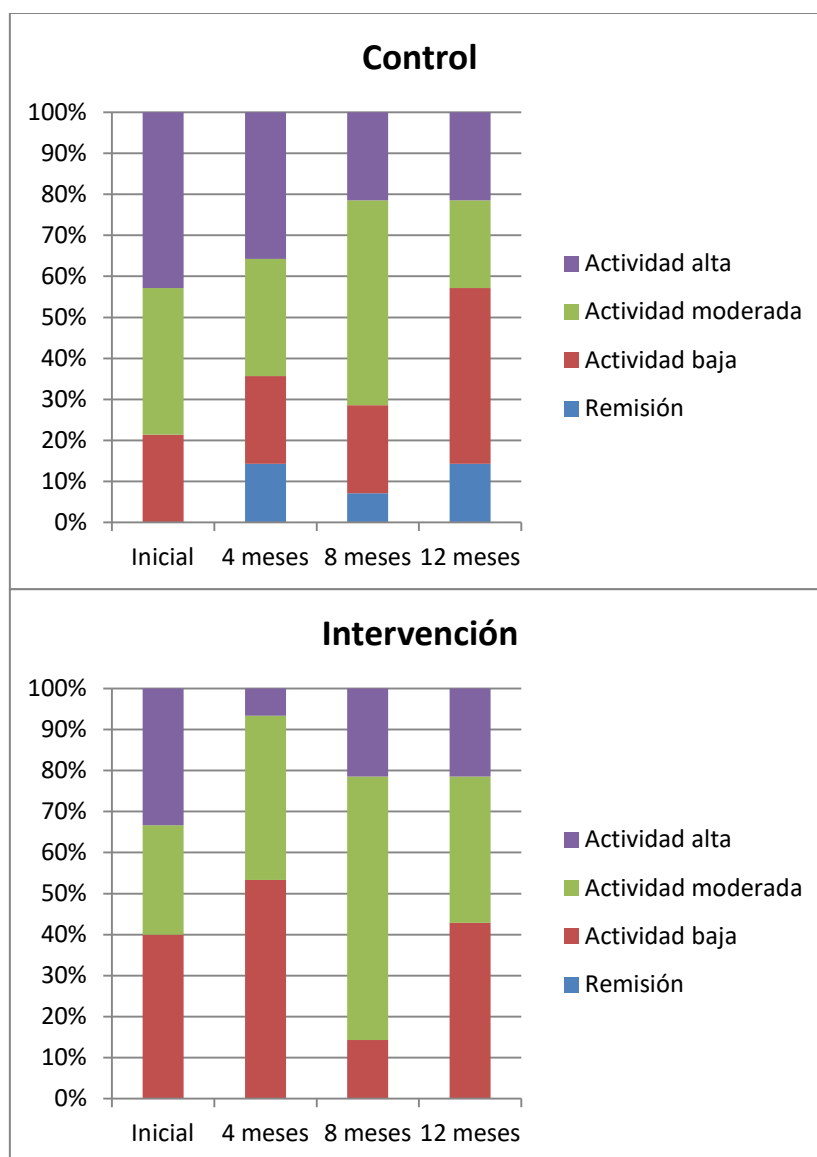


Figura 41. Porcentaje de pacientes clasificados según categoría de actividad CDAI en las evaluaciones cuatrimestrales.

5.4.4. Pharmacological treatment intensity score for rheumatoid arthritis (PTIS-RA)

5.4.4.1. PTIS-RA: Análisis grupo Control vs Intervención

Para la monitorización de la medicación de los pacientes se desarrolló *de novo* el cuestionario PTIS-RA. Éste, a su vez, cubría dos objetivos principales: 1) Cuantificar, de forma indirecta, la evolución de la enfermedad; y 2) Controlar una variable de confusión (tratamiento

farmacológico) que podría afectar de forma drástica a los síntomas de la AR, independiente de nuestra intervención.

Los resultados quedan representados a continuación en la Tabla 31 y Figura 42.

Tabla 31

PTIS-RA (Pharmacological treatment intensity score for rheumatoid arthritis)

Grupo CONTROL								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	24,214	15,381	0,000	6,625	31,000	35,500	44,000	0,458
4 meses	19,107	15,632	0,500	4,125	18,500	31,750	44,000	
8 meses	19,607	15,217	1,000	4,125	21,500	31,000	44,000	
12 meses	22,321	15,117	2,000	6,125	30,250	34,000	44,000	
Grupo INTERVENCIÓN								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	19,080	12,805	1,000	7,100	17,00 a	31,500	38,000	0,040
4 meses	18,513	13,165	1,000	5,600	17,00 ab	31,000	38,000	
8 meses	18,347	12,931	1,000	5,600	17,00 b	31,000	36,000	
12 meses	18,680	13,466	1,000	5,600	17,00 ab	32,500	37,000	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

(2) Prueba de Wilcoxon: Distintas letras en la columna Q2 indican diferencias significativas

Considerando los valores medios, en ambos grupos se observa una tendencia en U, dónde se reduce la intensidad del tratamiento farmacológico al inicio del estudio, y posteriormente se recupera ligeramente; siendo más marcado en el grupo control. Este efecto es más acusado en este último grupo debido a que 3 de los pacientes que lo conformaban, tuvieron que retirar el tratamiento farmacológico completo en los puntos 4 y 8 meses por causas externas; concretamente, debido a intervenciones quirúrgicas.

Mediante el análisis posterior de los datos, se observó que únicamente en el grupo intervención se habían producidos cambios estadísticamente significativos a lo largo del ensayo ($p=0.040$); esencialmente derivado del descenso farmacológico presenciado en la evaluación de los 8 meses.

En cualquier caso, mediante la prueba U de Mann-Whitney no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control e intervención, en ninguno de los puntos de evaluación analizados.

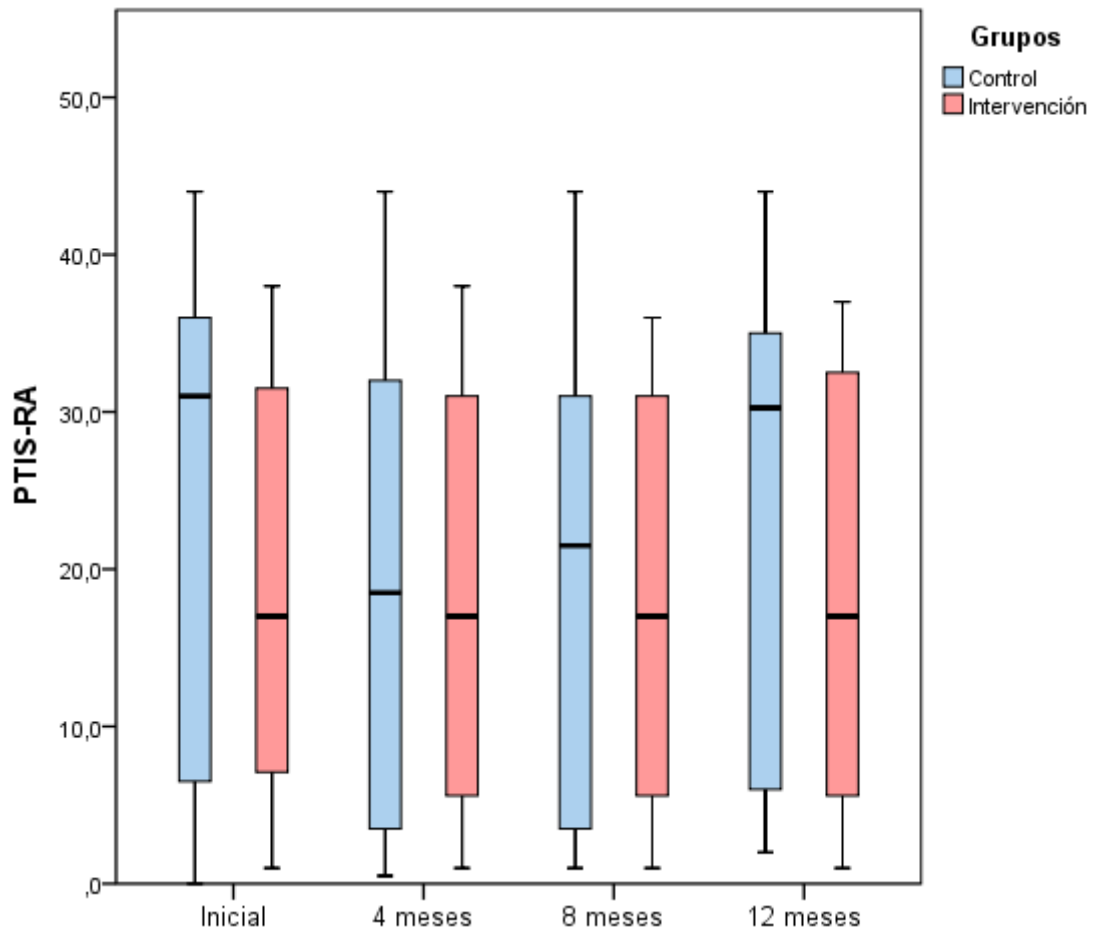


Figura 42. Evolución de la intensidad del tratamiento farmacológico (PTIS-RA).

Por otro lado, y con el objetivo de monitorizar también el consumo de medicación a demanda de cada paciente, se realizó un seguimiento semanal en el que se respondía de forma afirmativa o negativa, si dicha semana se había tomado algún tipo de medicación de ese tipo. Los resultados se muestran en la Figura 43, como porcentaje de pacientes que tomaron medicación a demanda por cada semana. Por lo general, el consumo de este tipo de medicación es más bajo y estable en el grupo intervención.

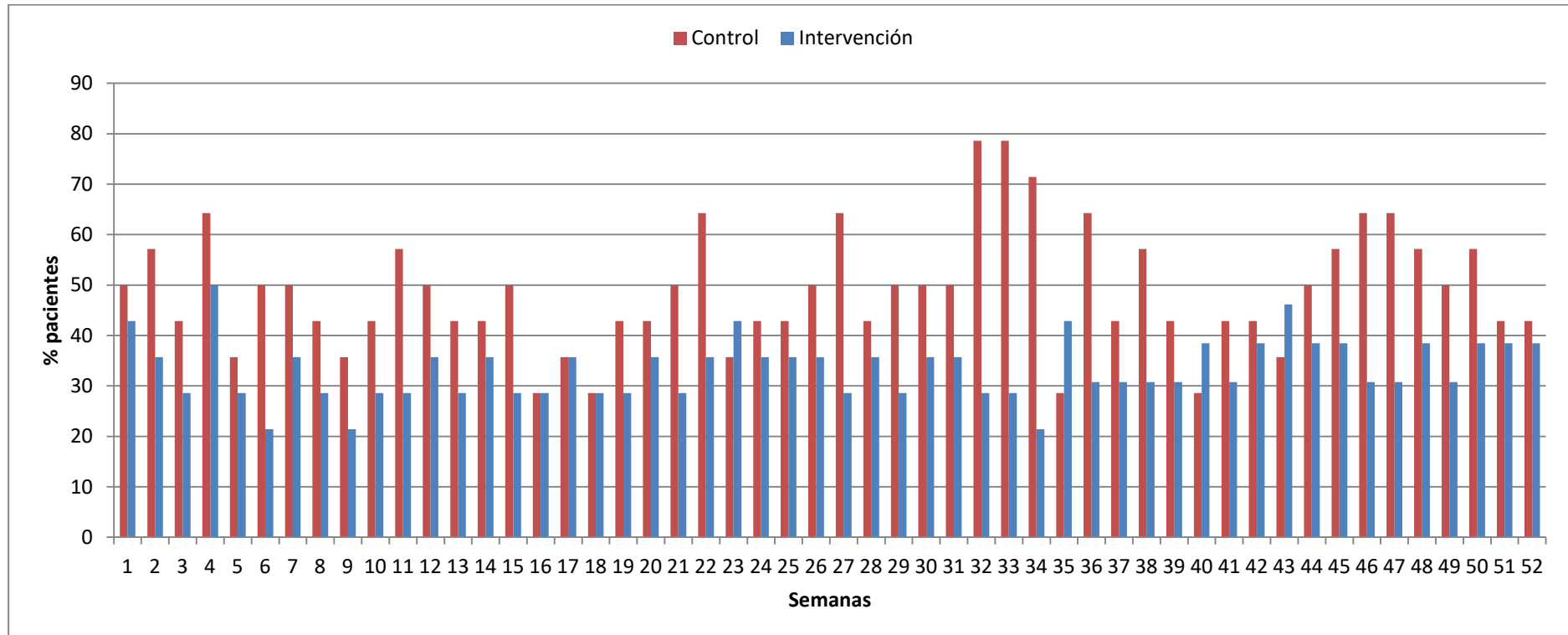


Figura 43. Porcentaje de pacientes que tomaron medicación a demanda cada semana en grupo control e intervención

5.4.4.2. PTIS-RA: Análisis según sub-clasificación por DII

También se ha realizado el análisis de la intensidad de tratamiento farmacológico al que estaban sometidos los pacientes en cada uno de los grupos categorizados en función de su DII. Los resultados del análisis *ad hoc* del PTIS-RA realizado mediante subcategorización por nivel de DII, se resumen en la Tabla 32 y Figura 44.

Tabla 32

PTIS-RA - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index medio anual

Grupo DII BAJO (< -0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	20,50	13,56	4,00	6,50	24,00	32,50	34,00	0,896
4 meses	20,38	13,77	3,00	6,50	24,00	31,75	35,00	
8 meses	21,13	13,09	3,00	11,00	24,00	31,75	35,00	
12 meses	21,81	13,97	3,00	10,88	24,00	34,25	37,00	
Grupo DII MEDIO (-0,5 a 0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	19,55	16,64	0,00	3,50	21,00	34,75	38,50	0,510
4 meses	19,50	16,18	1,00	6,00	18,50	34,75	38,00	
8 meses	19,30	15,92	1,00	6,00	18,75	34,38	37,50	
12 meses	19,05	15,62	1,00	6,00	18,75	34,00	36,00	
Grupo DII ALTO (> 0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	24,15	14,35	4,00	11,85	30,0 a	34,00	44,00	0,025
4 meses	17,02	15,10	0,50	4,35	16,5 b	30,50	44,00	
8 meses	17,06	14,84	1,00	4,35	16,5 b	30,50	44,00	
12 meses	20,70	15,55	2,00	5,60	17,0 ab	30,75	44,00	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

(2) Prueba de Wilcoxon: Distintas letras en la columna Q2 indican diferencias significativas

El valor medio del grupo “DII Bajo” sufrió un ligero incremento de PTIS-RA a lo largo del tiempo, mientras que en los grupos “DII Medio” y “DII Alto” parece percibirse una ligera disminución.

Tras el análisis estadístico, únicamente el grupo con “DII Alto” mostró un cambio significativo en el tratamiento farmacológico; concretamente, una disminución en las evaluaciones de los 4 y 8 meses. Sin embargo, cabe destacar que los 3 pacientes que

vieron retirada su medicación por intervención quirúrgica, se hallaban localizados en este mismo grupo.

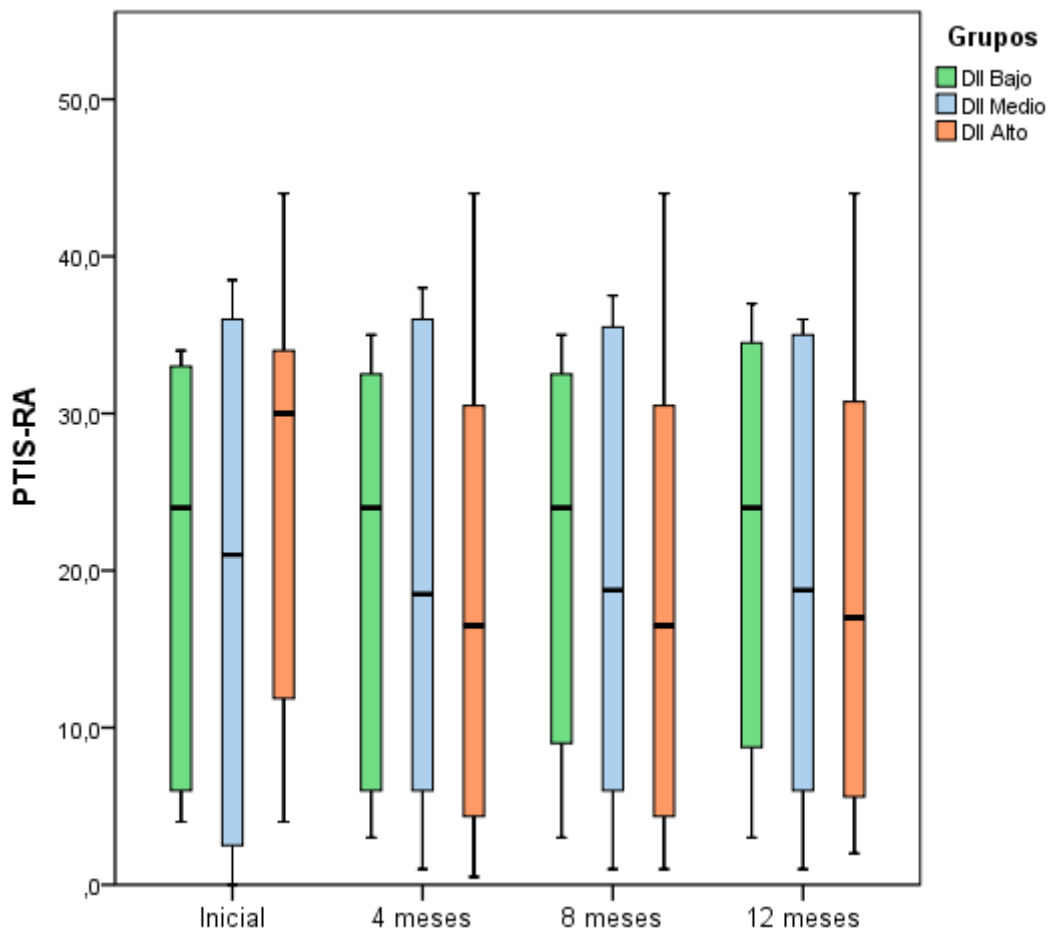


Figura 44. Evolución de la intensidad del tratamiento farmacológico (PTIS-RA) por categoría DII.

Independientemente de las tendencias observadas, y eliminando los 3 pacientes a los que se les retiró el tratamiento farmacológico completo por factores externos, puede concluirse que, la pauta farmacológica monitorizada mediante PTIS-RA no sufrió cambios significativos a lo largo del estudio en ninguno de los grupos analizados.

Además, en esta ocasión, y mediante la prueba de Kruskal-Wallis, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos analizados en ningún momento del estudio.

De igual modo, también se evaluó la toma de medicación a demanda en los tres grupos categorizados en función de su DII medio anual; quedando reflejado en la Tabla 33. Se asignaron valores de 0 y 1 para cada semana y paciente, siendo respectivamente, “NO consumo” y “SI consumo” de medicación; y posteriormente se calcularon las medias grupales y se promediaron por cuatrimestres.

Tabla 33

Medicación demanda - *Categorización* de grupos por Dietary Inflammatory Index medio anual

	Media (SD)				% mejora
	Inicial	4 meses	8 meses	12 meses	
DII bajo (< -0,5)	0,37 (0,52)	0,62 (0,52)	0,75 (0,46)	0,50 (0,53)	-33,33
DII medio (-0,5 a 0,5)	0,60 (0,52)	0,20 (0,42)	0,55 (0,53)	0,33 (0,50)	44,44
DII alto (> 0,5)	0,64 (0,50)	0,36 (0,50)	0,45 (0,52)	0,64 (0,50)	0

Los resultados obtenidos muestran un incremento de la toma de medicación a demanda para aquellos pacientes incluidos dentro del grupo de DII bajo, frente a los pacientes del grupo DII medio, que experimentan una disminución de la toma de este tipo de medicación. Por el contrario, los pacientes del grupo DII alto se mantienen estables en este parámetro.

5.4.5. Escala Visual Analógica para Dolor (EVA Dolor)

Además de la inflamación, el dolor es uno de los síntomas más característicos e incapacitantes de la AR. Debido a su importancia, se dedicó un *ítem* exclusivo para su valoración, tanto cuatrimestralmente, como de forma semanal auto-evaluada. El EVA Dolor se presenta en una escala de 0 a 10, siendo 0 “inexistencia de dolor” y 10 “máximo dolor”.

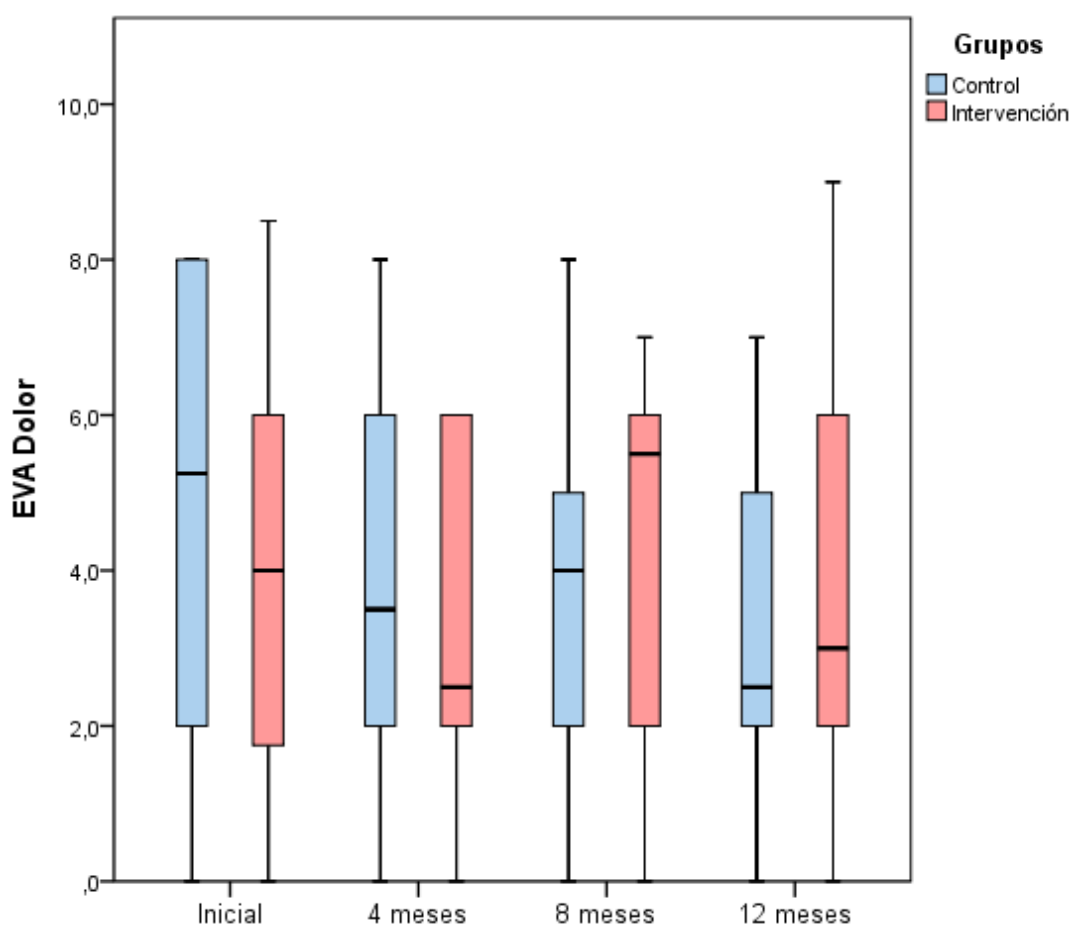
5.4.5.1. EVA Dolor: Análisis grupo Control vs Intervención

Los resultados de las evaluaciones cuatrimestrales se resumen en la Tabla 34 y Figura 45. Los datos muestran una clara tendencia descendente para el dolor auto-percibido en el grupo control. En el grupo intervención se observa un descenso destacable a los 4 meses, así como para el tramo comprendido entre los 8 y 12 meses; sin embargo, también se percibe un incremento de la actividad en la evaluación de los 8 meses.

A pesar de ello, mediante la prueba de Friedman, no se observaron cambios estadísticamente significativos a lo largo de estudio para ninguno de los dos grupos; y tampoco se percibieron diferencias entre el grupo control e intervención por la prueba de Mann-Whitney.

Tabla 34*EVA (Escala Visual Analógica) Dolor*

Grupo CONTROL								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	4,86	2,95	0,00	2,13	5,25	7,75	8,00	0,090
4 meses	3,89	2,51	0,00	2,13	3,50	6,00	8,00	
8 meses	3,71	2,40	0,00	2,25	4,00	4,75	8,00	
12 meses	3,43	2,44	0,00	2,00	2,50	5,00	7,00	
Grupo INTERVENCIÓN								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	4,00	2,71	0,00	1,75	4,00	6,00	8,50	0,489
4 meses	3,23	2,16	0,00	2,00	2,50	6,00	6,00	
8 meses	4,14	2,51	0,00	2,00	5,50	6,00	7,00	
12 meses	3,71	2,79	0,00	2,00	3,00	5,75	9,00	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas*Figura 45. Evolución del dolor auto-percibido mediante escala EVA Dolor.*

Al mismo tiempo, y debido a que esta patología cursa con brotes de exacerbación de los síntomas, se decidió llevar un control semanal auto-reportado de este parámetro, para poder evaluar cambios en la evolución de la enfermedad de forma más detallada. Los resultados del seguimiento semanal se muestran en la Figura 46.

Mediante la evaluación semanal se puede observar que, mientras en el grupo control se percibe una ligera tendencia de reducción de dolor a lo largo de todo el ensayo, el grupo intervención solo experimenta este efecto progresivo de descenso de dolor auto-percibido durante los 2 primeros cuatrimestres, mostrando un ligero incremento a partir de los 8 meses de estudio.

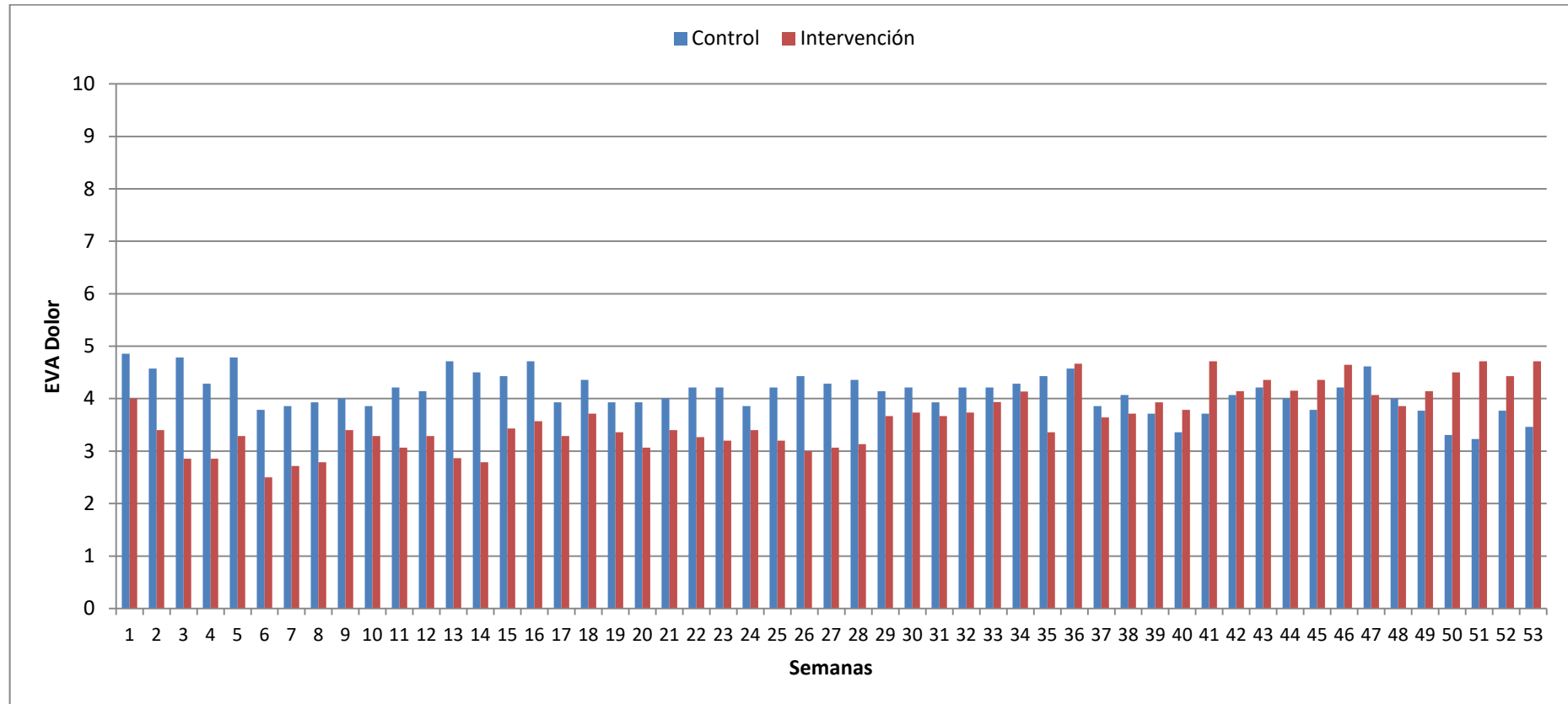


Figura 46. Evolución semanal del dolor auto-percibido cuantificado mediante EVA Dolor

5.4.5.2. EVA Dolor: Análisis según sub-clasificación por DII

Además de la confrontación entre grupo control e intervención, también se realizó la comparación de los niveles de dolor entre los grupos categorizados por DII [Tabla 35].

Tabla 35

EVA Dolor - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index medio anual

Grupo DII BAJO (< -0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	5,38	2,63	1,50	3,50	6,00	7,25	8,50	0,077
4 meses	5,00	2,20	1,00	3,75	6,00	6,00	8,00	
8 meses	5,38	1,85	3,00	3,75	6,00	6,25	8,00	
12 meses	3,63	3,11	0,00	1,75	2,50	5,50	9,00	
Grupo DII MEDIO (-0,5 a 0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	3,70	2,71	0,00	2,00	3,50	6,00	7,00	0,080
4 meses	2,70	2,26	0,00	1,25	2,00	4,50	6,00	
8 meses	2,00	2,29	0,00	0,00	2,00	2,00	7,00	
12 meses	2,67	2,40	0,00	2,00	2,00	3,00	8,00	
Grupo DII ALTO (> 0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	4,36	3,07	0,00	1,75	4,00	7,25	8,00	0,440
4 meses	3,27	2,14	0,00	2,00	2,50	4,50	7,00	
8 meses	4,45	1,97	1,00	3,50	5,00	5,50	8,00	
12 meses	4,27	2,28	0,00	2,50	5,00	6,00	7,00	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

Tanto en el grupo con DII Bajo, como en el grupo con DII Medio, se observa una tendencia de reducción de dolor a lo largo del estudio; sin embargo, en ninguno de los grupos analizados se observó un cambio estadísticamente significativo mediante la prueba de Friedman.

A pesar de ello, la prueba de D-Cohen determinó que el tamaño del efecto de la reducción de dolor era “alto” para el grupo DII Bajo ($d=-0.86$), “medio” para el grupo DII Medio ($d=-0.57$), y “pequeño” para el grupo DII Alto ($d=-0.05$); por lo que podría considerarse que la reducción de dolor en el grupo DII Bajo de principio a fin del estudio fue clínicamente relevante.

Al mismo tiempo, la prueba de Kruskal-Wallis únicamente identificó diferencias significativas entre los grupos en el momento de evaluación de los 8 meses ($p=0,012$).

5.5. Evaluación de la Calidad de vida

La propia actividad de la enfermedad ya es un parámetro altamente determinante del nivel de calidad de vida de la persona afectada por AR, pero a su vez, existen otros factores que definen la calidad de vida general del paciente; como son la edad, los años desde el diagnóstico, otras patologías asociadas a la artritis reumatoide, etc. El conjunto de éstos, y otros muchos factores, dan lugar a que la calidad de vida de estos pacientes pueda verse resentida.

Con el objetivo de evaluar la calidad de vida global del grupo de pacientes, así como sus posibles variaciones con la intervención dietética, se realizaron los diferentes test que se muestran a continuación; y entre los que se encuentran: Euro-Qol 5D, HAQ, IPAQ y SCL-90R.

5.5.1. Euro-Qol 5D

5.5.1.1. Euro-Qol 5D: Análisis grupo Control vs Intervención

Euro-Qol 5D es un cuestionario de salud global ampliamente utilizado en población general y patologías reumáticas. Presenta 2 componentes principales: 1) Termómetro de salud, un tipo de EVA de auto-percepción global de salud; y 2) Bloque de preguntas de 5 dominios: movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar, ansiedad/depresión.

Mientras que la baremación del “Termómetro” oscila entre 0 y 10 puntos, siendo 0 el peor estado de salud esperable, y 10 el mejor; el apartado de “Bloque de preguntas” ofrece una puntuación máxima de 1 punto, correspondiente con el mejor estado de salud esperable, y los valores por debajo de 1, implicarían un empeoramiento de la percepción de salud.

Al igual que con otras mediciones realizadas en esta tesis, y debido al carácter oscilante de la sintomatología de la AR; se decidió tomar la medición de EuroQol en dos modelos de frecuencia de recogida de datos diferentes. Por ello, se realizó una evaluación cuatrimestral en consulta, y otra semanalmente de forma auto-rellenada por los pacientes

En las Tablas 36 y 37, se muestran los datos del Euro-Qol administrado de forma cuatrimestral, así como las medias de las evaluaciones semanales de cada cuatrimestre.

Tabla 36*Evaluación EuroQol-5D: Bloques preguntas*

Grupo CONTROL									
Aplicación	Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Sem.	Inicial	0,650	0,266	0,170	0,506	0,649	0,790	1,000	0,948
	4 meses	0,645	0,229	0,333	0,427	0,671	0,808	0,988	
	8 meses	0,653	0,215	0,250	0,538	0,642	0,781	1,000	
	12 meses	0,653	0,229	0,318	0,456	0,647	0,788	1,000	
Cuatr.	Inicial	0,650	0,256	0,170	0,506	0,649	0,790	1,000	0,851
	4 meses	0,692	0,258	0,222	0,518	0,737	0,948	1,000	
	8 meses	0,667	0,240	0,222	0,594	0,665	0,783	1,000	
	12 meses	0,648	0,249	0,222	0,493	0,665	0,777	1,000	
Grupo INTERVENCIÓN									
Aplicación	Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Sem.	Inicial	0,666	0,226	0,175	0,544	0,701	0,790	1,000	0,525
	4 meses	0,754	0,179	0,380	0,704	0,739	0,868	1,000	
	8 meses	0,697	0,183	0,366	0,565	0,740	0,829	0,982	
	12 meses	0,684	0,196	0,200	0,664	0,731	0,790	0,914	
Cuatr.	Inicial	0,666	0,226	0,175	0,544	0,701	0,790	1,000	0,682
	4 meses	0,726	0,214	0,230	0,597	0,790	0,795	1,000	
	8 meses	0,668	0,190	0,230	0,564	0,701	0,790	1,000	
	12 meses	0,674	0,211	0,222	0,544	0,712	0,790	1,000	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

En primer lugar, y como puede observarse en la Tabla 36, la evolución de la parte correspondiente a las preguntas mantiene una tendencia estable a lo largo del estudio; únicamente perturbada por un ligero incremento de los valores del test a los 4 meses, y correspondientes con una mejora de la calidad de vida auto-percibida.

Sin embargo, en ninguno de los grupos, y por ninguna de las metodologías de recogida de datos utilizadas (frecuencia semanal o cuatrimestral), se encontró un cambio estadísticamente significativo mediante la prueba de Friedman.

Tabla 37*Evaluación EuroQol-5D: Termómetro*

Grupo CONTROL									
Aplicación	Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Sem.	Inicial	65,00	19,01	25,00	52,50	62,50	77,50	100,00	0,819
	4 meses	62,18	19,45	30,00	49,44	62,92	66,28	97,17	
	8 meses	60,97	19,77	30,00	45,37	57,06	76,47	95,47	
	12 meses	62,89	21,61	27,06	49,71	59,56	81,03	100,00	
Cuatr.	Inicial	65,00	18,32	25,00	52,50	62,50	77,50	100,00	0,693
	4 meses	64,14	21,64	30,00	50,00	67,50	78,25	100,00	
	8 meses	61,79	20,58	20,00	46,25	62,50	77,50	100,00	
	12 meses	63,79	22,63	30,00	40,00	60,00	80,00	100,00	
Grupo INTERVENCIÓN									
Aplicación	Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Sem.	Inicial	62,50	26,22	20,00	42,50	70,00	78,75	100,00	0,343
	4 meses	67,23	18,22	25,28	57,71	72,31	79,93	88,33	
	8 meses	64,26	19,93	28,82	48,38	72,06	80,15	87,35	
	12 meses	59,81	15,93	25,29	54,12	61,18	68,41	82,94	
Cuatr.	Inicial	61,67	25,47	20,00	45,00	70,00	77,50	100,00	0,323
	4 meses	67,00	20,60	30,00	55,00	70,00	82,50	90,00	
	8 meses	60,00	23,94	20,00	42,50	65,00	78,75	90,00	
	12 meses	59,36	22,51	20,00	42,50	64,00	70,00	90,00	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

En segundo lugar, y derivado de los datos procedentes de la segunda parte del cuestionario Euro-Qol (Termómetro) presentes en la Tabla 37, podemos detectar un mantenimiento de los valores a lo largo del estudio, o en su defecto, un mínimo descenso. En esta ocasión, el ligero descenso de los valores correspondería con un pequeño empeoramiento en la calidad de vida global auto-percibida.

A pesar de ello, tras la realización del análisis estadístico, no se observaron diferencias significativas entre los diferentes puntos de evaluación del estudio, ni para el grupo control, ni para el grupo intervención, con ninguna de las metodologías de recogida de datos utilizadas.

A continuación, en la Figura 47 se muestra la representación gráfica de la variación del cuestionario EuroQol-5D en formato cuatrimestral, a lo largo del estudio en ambos grupos. Mientras que la Figura 48, resume la evolución del test en su formato de evaluación semanal.

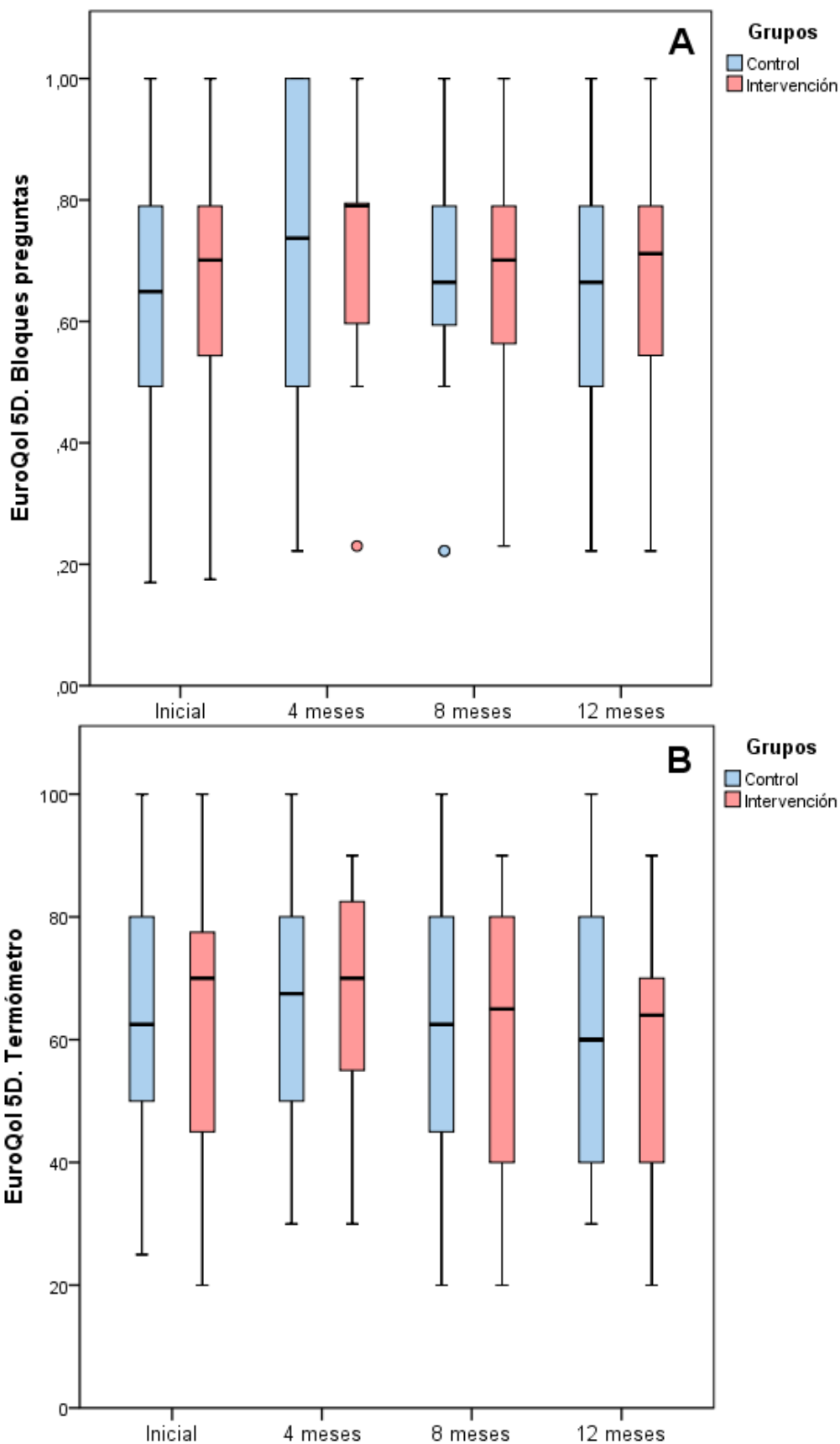


Figura 47. Evolución cuatrimestral de la calidad de vida monitorizada mediante EuroQol-5D. (A):Bloques de preguntas, y (B): Termómetro.

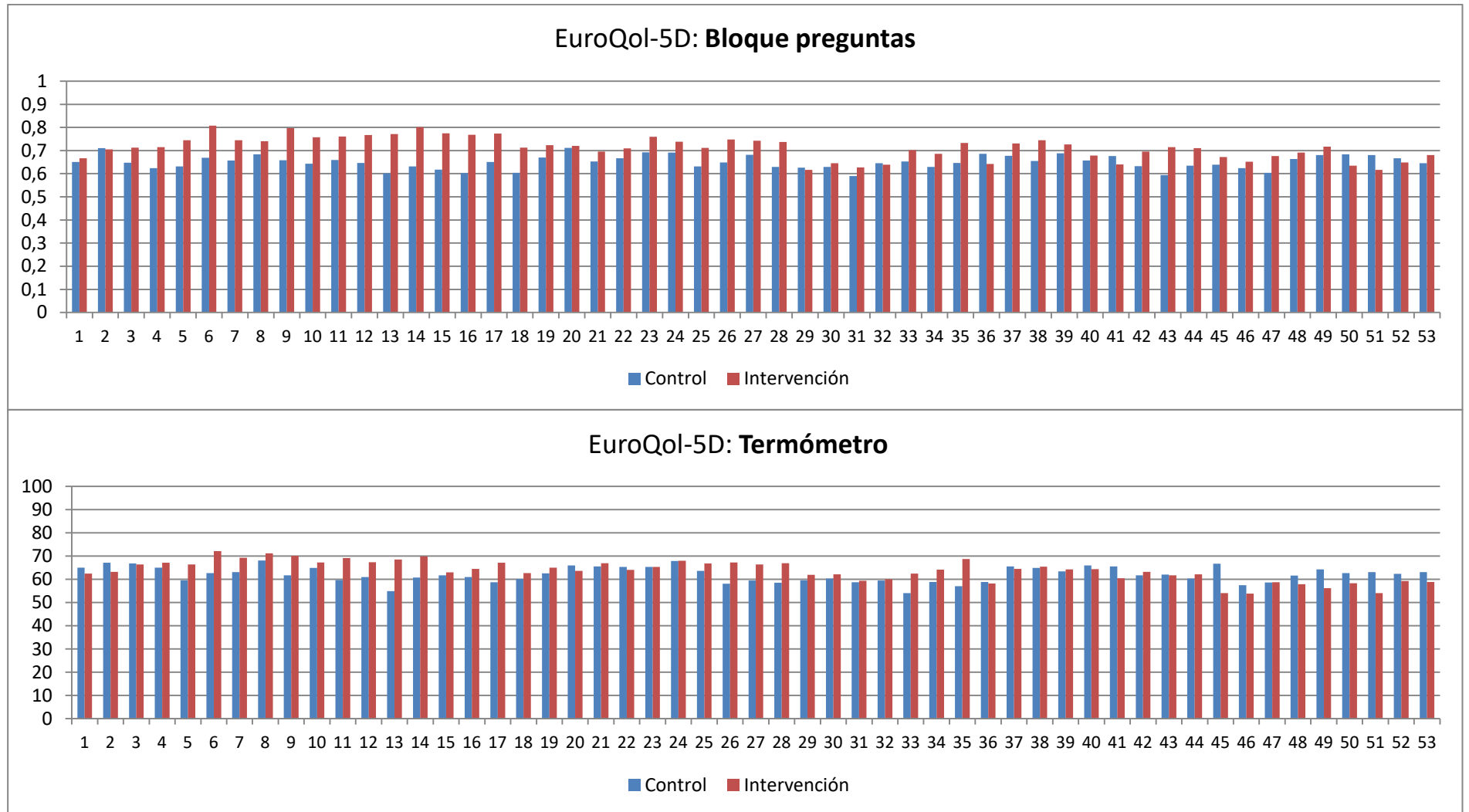


Figura 48. Evolución semanal de la calidad de vida auto-percibida monitorizada mediante EuroQol-5D.

5.5.1.2. Euro-Qol 5D: Análisis según sub-clasificación por DII

Los resultados del análisis *ad hoc* del test Euro-Qol 5D realizado mediante subcategorización por nivel de DII, se resumen en las Tabla 38 y 39, y Figuras 49 y 50.

Tabla 38

EuroQol5D (Bloque preguntas) - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index medio

Grupo DII BAJO (< -0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	0,606	0,161	0,362	0,473	0,675	0,711	0,790	0,453
4 meses	0,688	0,268	0,230	0,552	0,737	0,843	1,000	
8 meses	0,641	0,125	0,429	0,569	0,693	0,711	0,790	
12 meses	0,650	0,280	0,222	0,473	0,642	0,843	1,000	
Grupo DII MEDIO (-0,5 a 0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	0,791	0,157	0,594	0,662	0,765	0,948	1,000	0,551
4 meses	0,825	0,175	0,493	0,752	0,790	1,000	1,000	
8 meses	0,755	0,235	0,230	0,669	0,775	0,948	1,000	
12 meses	0,782	0,182	0,493	0,684	0,739	1,000	1,000	
Grupo DII ALTO (> 0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	0,577	0,310	0,170	0,322	0,544	0,790	1,000	0,716
4 meses	0,622	0,240	0,222	0,493	0,594	0,790	1,000	
8 meses	0,607	0,241	0,222	0,493	0,634	0,790	1,000	
12 meses	0,570	0,204	0,222	0,479	0,634	0,737	0,790	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

Se realizó la prueba de Friedman para detectar la posible presencia de diferencias entre las distintas evaluaciones cuatrimestrales, y en ninguno de los grupos analizados se encontraron diferencias estadísticamente significativas. A pesar de ello, el grupo “DII Bajo” experimentó una mejora media en la calidad de vida del 7,2%, frente a un empeoramiento del 1,14% en el grupo “DII Medio”, y un empeoramiento del 1,21% en el grupo “DII Alto”. Estos datos fueron confirmados posteriormente por la prueba de d-Cohen, donde se observó que el grupo “DII Bajo” obtuvo un tamaño del efecto medio ($d=0.27$), frente a los grupos “DII Medio” ($d=-0.07$) y “DII Alto” ($d=-0.04$), que obtuvieron un tamaño del efecto bajo.

Estos datos, nos permiten concluir que, a pesar de no tratarse de diferencias significativas, parece observarse una tendencia de mejora en la calidad de vida del grupo que presentó un DII más bajo, considerando la valoración de principio a fin del estudio. Sin embargo, los grupos “DII Medio” y “DII Alto” presentaron un mantenimiento o ligero empeoramiento en la calidad de vida monitorizada mediante este apartado de la herramienta Euro-Qol. Este hecho podría indicar que el potencial inflamatorio de la dieta podría tener relación con la calidad de vida global.

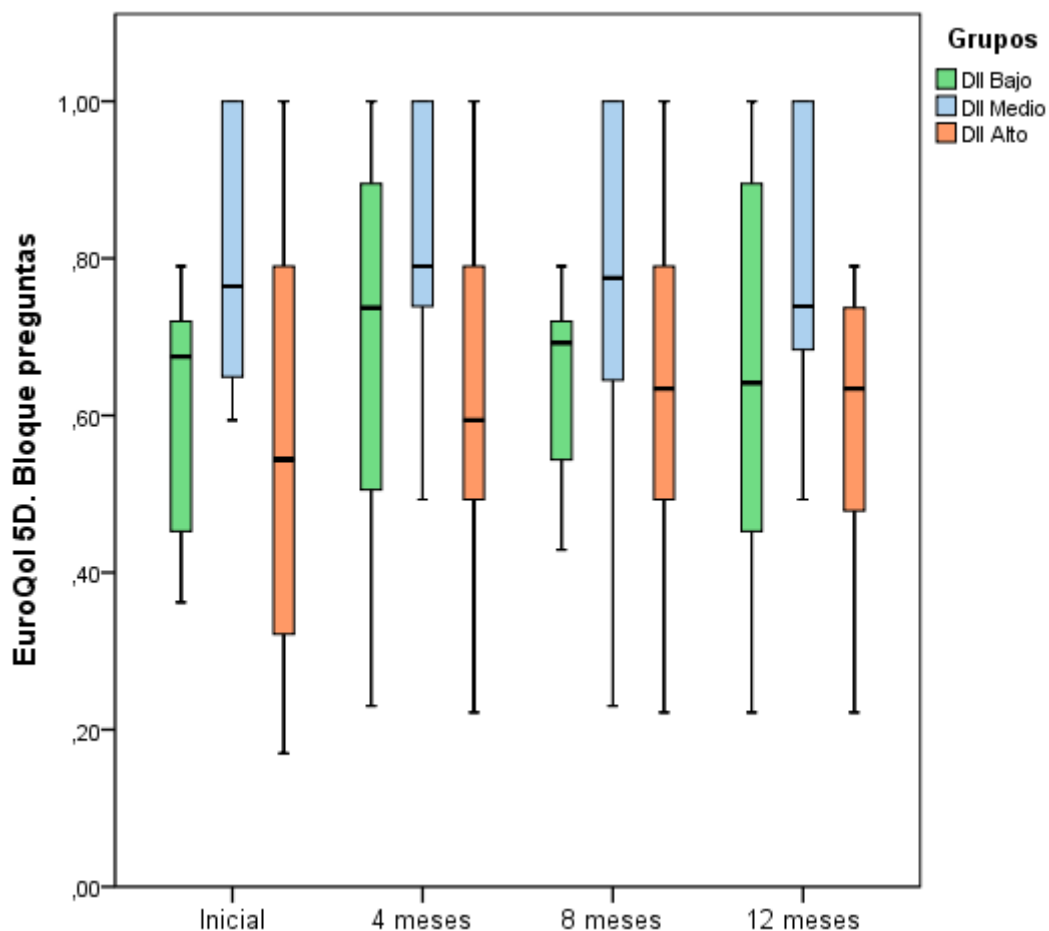


Figura 49. Evolución cuatrimestral de la calidad de vida monitorizada mediante EuroQol-5D (Bloque preguntas) por categoría de DII.

De igual modo, y como puede apreciarse en la Figura 49, los diferentes grupos categorizados en función del DII partían de situaciones dispares en lo que se refiere a los valores EuroQol-5D; sin embargo, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas mediante la prueba

de Kruskal-Wallis entre ninguno de los grupos, en ninguno de los puntos de evaluación analizados.

Por otro lado, también se realizó la monitorización y análisis de la segunda parte del cuestionario Euro-Qol; el “termómetro de salud”. Los resultados quedan resumidos en la Tabla 39 que se muestra a continuación.

Tabla 39

EuroQoL5D (Termómetro) - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index medio

Grupo DII BAJO (< -0,5)								
Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	55,63	18,02	25,00	47,50	55,00	70,00	80,00	0,304
4 meses	65,00	17,53	30,00	61,25	70,00	72,50	85,00	
8 meses	64,38	18,60	40,00	47,50	70,00	80,00	85,00	
12 meses	62,63	22,80	30,00	52,50	64,00	80,75	90,00	
Grupo DII MEDIO (-0,5 a 0,5)								
Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	76,00	21,19	30,00	70,00	75,00	90,00	100,00	0,251
4 meses	72,80	23,70	30,00	62,50	76,50	88,75	100,00	
8 meses	70,50	23,86	20,00	60,00	75,00	88,75	100,00	
12 meses	67,00	26,05	20,00	60,00	70,00	85,00	100,00	
Grupo DII ALTO (> 0,5)								
Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	57,27	22,51	20,00	50,00	50,00	70,00	100,00	0,254
4 meses	59,55	21,03	30,00	45,00	60,00	77,50	90,00	
8 meses	52,27	22,06	20,00	40,00	50,00	70,00	90,00	
12 meses	56,36	20,63	30,00	40,00	50,00	75,00	90,00	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

Considerando los valores medios grupales, se observa una tendencia de mejora en la calidad de vida de los pacientes pertenecientes al grupo “DII Bajo”, frente a un ligero empeoramiento en los pacientes de los grupos “DII Medio” y “DII Alto”. Concretamente, analizando la variación de las medias de principio a fin del estudio, se observa una mejora del 12.58% para el grupo “DII Bajo”, y un empeoramiento del 11.84% y 1.59% para los grupos “DII Medio” y “DII Alto”, respectivamente.

Sin embargo, tras el análisis estadístico mediante la prueba de Friedman, no se observaron diferencias significativas entre ninguno de los puntos de evaluación para ninguno de los grupos.

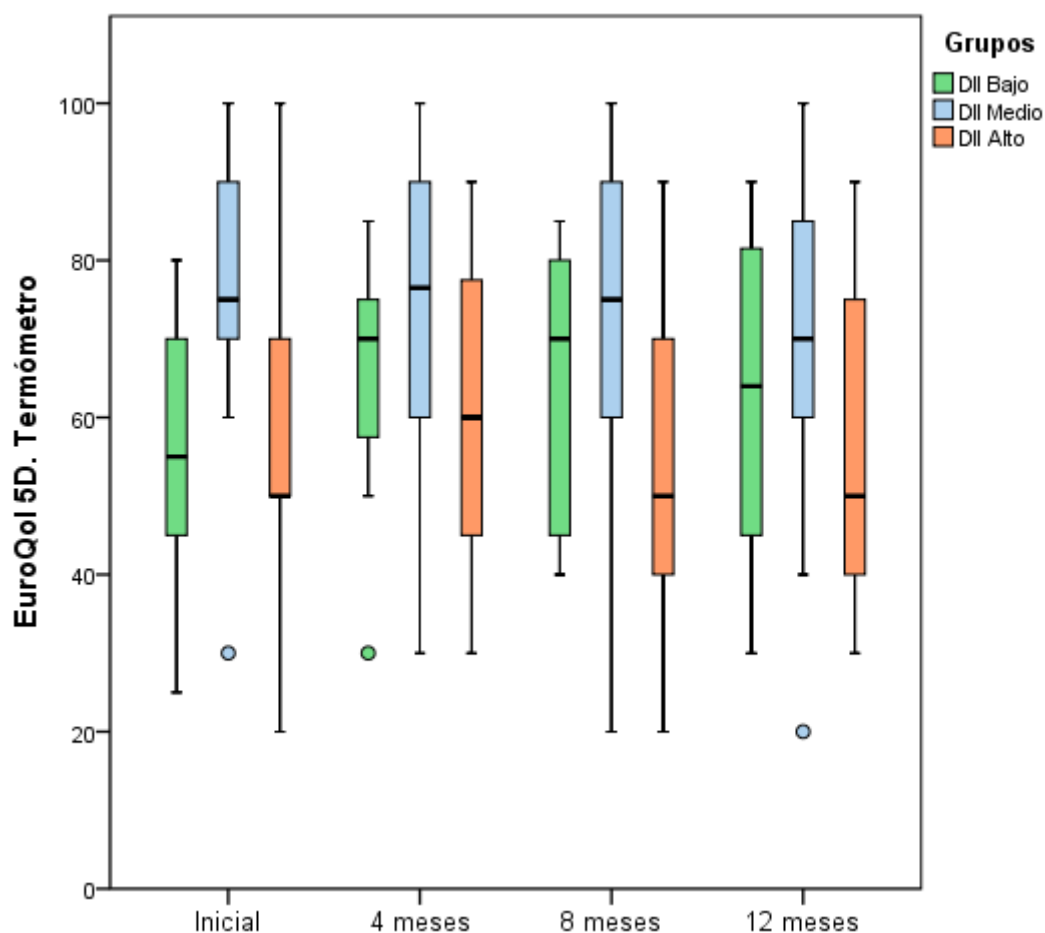


Figura 50. Evolución cuatrimestral de la calidad de vida monitorizada mediante EuroQol-5D (Termómetro) por categoría de DII.

Como puede verse en la Figura 50, y al igual que la situación acontecida anteriormente con el bloque de preguntas, los pacientes categorizados por DII también partían de situaciones iniciales diferentes; siendo los pacientes del grupo “DII Medio” los que poseían unos valores más altos en este apartado del Euro-Qol, y correspondiente con una percepción de mejor calidad de vida.

A pesar de las diferencias observadas, éstas no fueron estadísticamente significativas entre los grupos, en ninguna de las evaluaciones cuatrimestrales realizadas, mediante la prueba de Kruskal-Wallis.

5.5.2. Health Assessment Questionnaire (HAQ)

5.5.2.1. HAQ: Análisis grupo Control vs Intervención

El cuestionario HAQ fue utilizado para medir el grado de discapacidad, o en contraparte, la capacidad física para la realización de diversas actividades cotidianas. Su escala varía desde 0 a 3, siendo estos “capacidad absoluta o realización de tareas sin dificultad” e “incapacidad de realización de las tareas cotidianas”, respectivamente.

En la Tabla 40 y Figuras 51-52, se muestran los resultados del cuestionario HAQ, tomados tanto en la evaluación cuatrimestral, como la media de la evaluación semanal correspondiente a cada cuatrimestre.

Tabla 40

HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Grupo CONTROL									
Aplicación	Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Sem.	Inicial	0,875	0,783	0,000	0,125	0,688	1,594	2,250	0,929
	4 meses	0,854	0,754	0,000	0,238	0,708	1,516	2,285	
	8 meses	0,861	0,713	0,000	0,294	0,592	1,511	2,206	
	12 meses	0,799	0,722	0,000	0,211	0,390	1,419	2,176	
Cuatr.	Inicial	0,875	0,783	0,000	0,125	0,688	1,594	2,250	0,285
	4 meses	0,839	0,726	0,000	0,281	0,688	1,469	2,125	
	8 meses	0,875	0,714	0,000	0,281	0,750	1,344	2,250	
	12 meses	0,768	0,702	0,000	0,250	0,438	1,406	2,000	
Grupo INTERVENCIÓN									
Aplicación	Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Sem.	Inicial	0,833	0,630	0,000	0,188	0,875 ad	1,500	1,625	0,016
	4 meses	0,563	0,596	0,000	0,132	0,340 bc	0,764	1,743	
	8 meses	0,602	0,645	0,000	0,029	0,463 ac	0,846	1,875	
	12 meses	0,730	0,646	0,000	0,151	0,610 d	1,096	1,875	
Cuatr.	Inicial	0,833	0,630	0,000	0,188	0,875	1,500	1,625	0,065
	4 meses	0,542	0,572	0,000	0,000	0,375	1,000	1,625	
	8 meses	0,670	0,639	0,000	0,281	0,500	1,000	1,875	
	12 meses	0,750	0,744	0,000	0,031	0,500	1,500	1,875	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

(2) Prueba de Wilcoxon: Distintas letras en la columna Q2 indican diferencias significativas

Como se observa en los datos presentados, el grupo control muestra una tendencia media constante durante los 8 primeros meses, con una leve mejora de la capacidad funcional el

último cuatrimestre. Por otro lado, el grupo intervención mostró una mejora notable durante el primer cuatrimestre, que no se mantuvo durante los cuatrimestres siguientes, empeorando su evolución, aunque sin llegar a los niveles de incapacidad iniciales.

Mediante la prueba de Friedman y el posterior análisis con la prueba de Wilcoxon, se concluyó que el cambio apreciado en el grupo control no era estadísticamente significativo. Sin embargo, y mediante el mismo análisis, se observó que la reducción en los valores de HAQ presentes en el primer cuatrimestre del grupo intervención si eran significativos, aunque posteriormente remitía este efecto. Además, este cambio estadísticamente significativo en el grupo intervención, únicamente era perceptible cuando se seguía la metodología de análisis semanal.

A continuación se muestran las Figuras 51-52, dónde se representa gráficamente la evolución del HAQ mediante su administración cuatrimestral, y la evolución del HAQ semanal agrupando sus resultados por cuatrimestres, respectivamente.

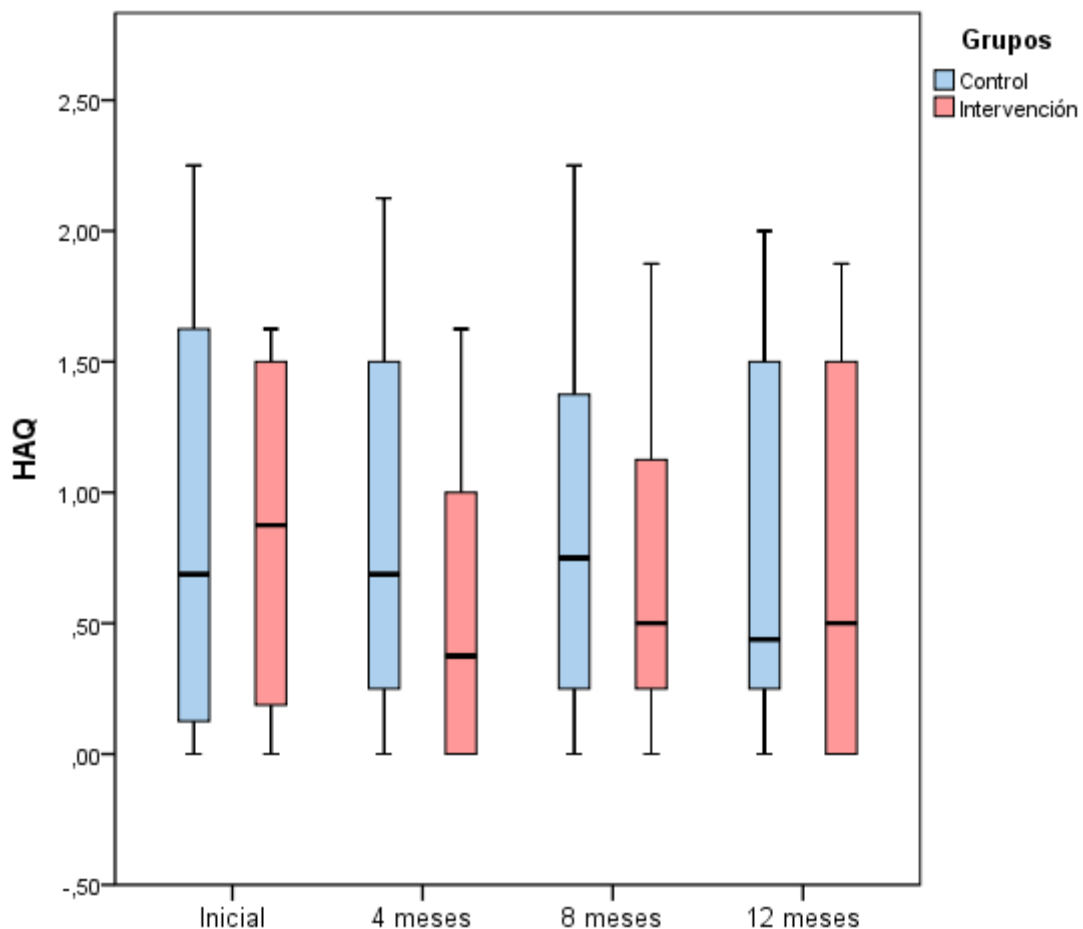


Figura 51. Evolución de la capacidad funcional monitorizada con HAQ. Medición **cuatrimestral**.

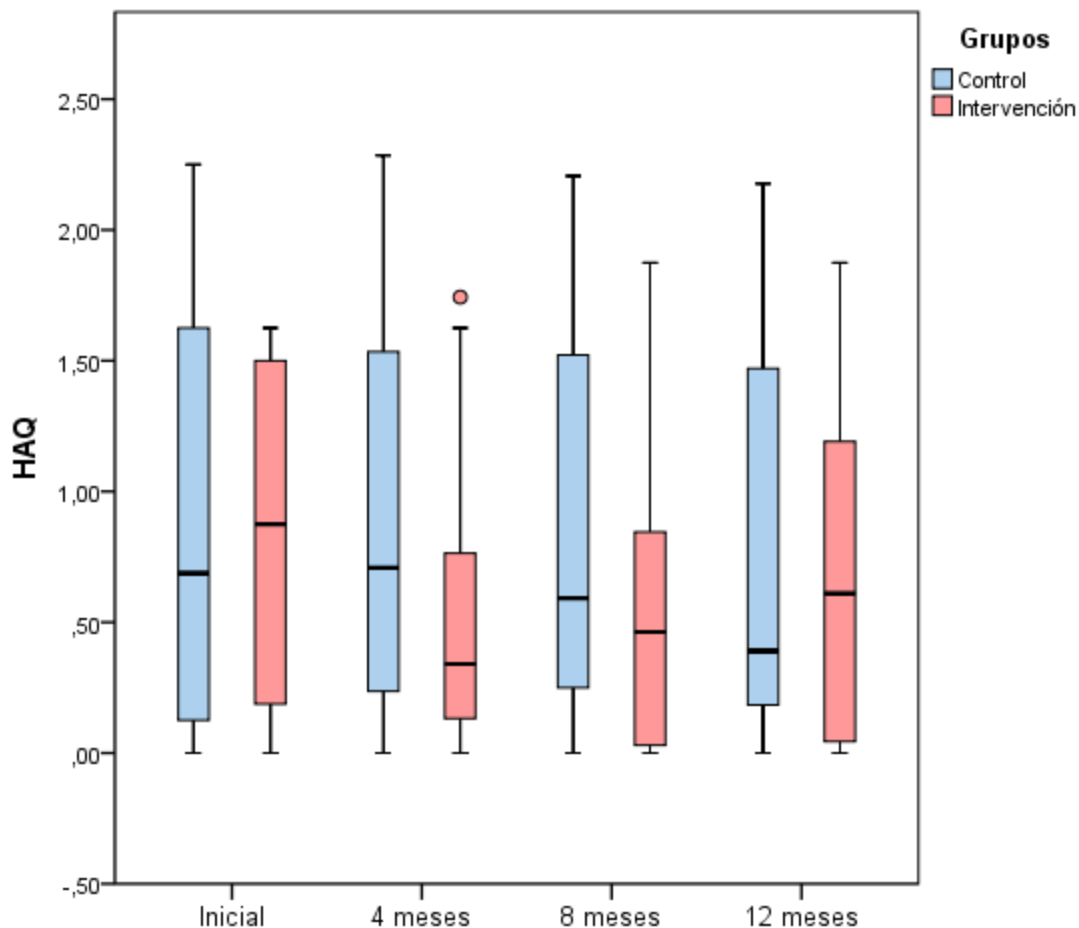


Figura 52. Evolución de la capacidad funcional monitorizada con HAQ. Promedio **semanal** de las determinaciones cuatrimestrales.

En ambos casos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos mediante la prueba de Mann-Whitney; indicando que el grupo control e intervención podrían considerarse como similares.

Por otro lado, y puesto que la capacidad funcional está directamente ligada con la actividad de la enfermedad, la inflamación, y el dolor que conlleva; y a su vez, ésta es altamente variable en este grupo de pacientes, se consideró también monitorizar y representar la evolución semanal completa para este cuestionario. En la Figura 53, se presenta la evolución semanal para el HAQ en ambos grupos durante todo el año de estudio.

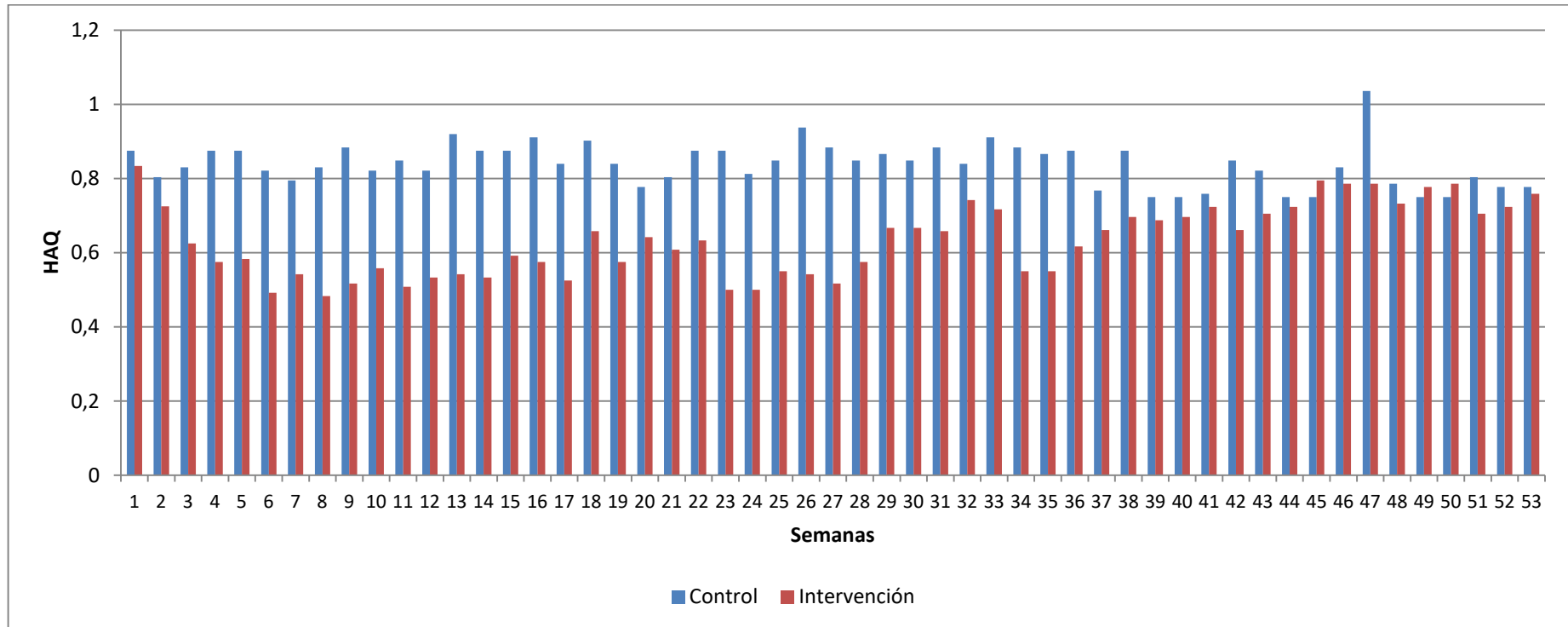


Figura 53. Evolución semanal del estado de la capacidad funcional auto-percibida cuantificada mediante HAQ.

5.5.2.2. HAQ: Análisis según sub-clasificación por DII

Los resultados del análisis *ad hoc* del cuestionario HAQ en los tres grupos formados en función del DII medio anual, se resumen en las Tabla 41 y Figura 54.

Tabla 41

HAQ - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index medio anual

Grupo DII BAJO (< -0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	0,984	0,610	0,000	0,688	1,188	1,500	1,500	0,707
4 meses	0,734	0,565	0,000	0,375	0,563	1,063	1,750	
8 meses	0,781	0,681	0,000	0,375	0,500	1,094	1,875	
12 meses	0,750	0,779	0,000	0,188	0,375	1,563	1,750	
Grupo DII MEDIO (-0,5 a 0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	0,475	0,592	0,000	0,125	0,188	0,469	1,625	0,203
4 meses	0,375	0,610	0,000	0,000	0,063	0,344	1,625	
8 meses	0,514	0,571	0,000	0,000	0,375	0,625	1,500	
12 meses	0,431	0,538	0,000	0,000	0,250	0,500	1,500	
Grupo DII ALTO (> 0,5)								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	1,102	0,743	0,000	0,500	1,125	1,688	2,250	0,201
4 meses	0,932	0,697	0,000	0,375	0,875	1,438	2,125	
8 meses	0,977	0,728	0,000	0,375	1,000	1,438	2,250	
12 meses	1,034	0,723	0,000	0,438	0,875	1,625	2,000	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

Los datos derivados de la evaluación del cuestionario HAQ muestran una tendencia descendente en el grupo “DII Bajo”, que indicaría una mejora de la capacidad funcional, considerando tanto el valor medio, como el percentil 50 o mediana (Q2). Sin embargo, esta tendencia no es tan clara en los grupos “DII Medio” y “DII Alto”.

Concretamente, y analizando la variación de las medias desde el punto inicial hasta el fin del estudio, el grupo con “DII Bajo” presentó una mejora del 23,81%, frente 9,36% y 6,19% detectadas en el grupo “DII Medio” y “DII Alto”, respectivamente. Estos datos fueron corroborados por la prueba de d-Cohen, donde se observó que el grupo “DII Bajo” obtuvo un tamaño del efecto medio ($d=-0.47$), frente a los grupos “DII Medio” ($d=-0.11$) y “DII Alto” ($d=-0.13$), que presentaron un tamaño del efecto bajo.

A pesar de ello, el análisis estadístico mediante la prueba de Friedman no detectó cambios significativos entre los diferentes puntos de evaluación para ningunos de los grupos DII.

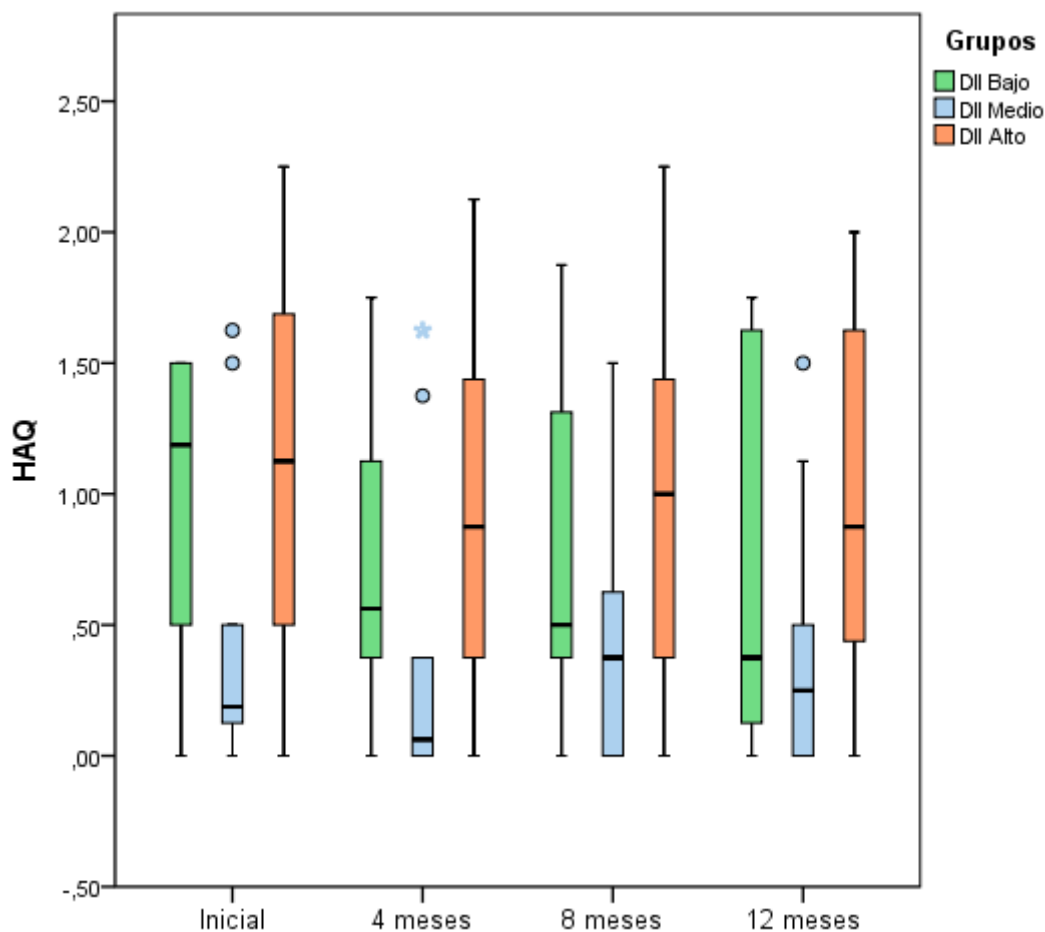


Figura 54. Evolución del nivel de capacidad funcional (HAQ) por categoría DII.

En la Figura 54 puede observarse de forma más clara y visual la evolución de la mediana en los diferentes grupos, además de la alta variabilidad de los resultados entre los pacientes que los componen.

En esta ocasión, y como ya se ha visto en otros índices anteriores, se percibe también una cierta heterogeneidad entre los diferentes grupos al inicio del estudio; siendo el grupo con “DII Medio”, el que aparentemente tiene un mejor nivel de capacidad funcional. Sin embargo, cuando se analizan las diferencias entre ellos mediante la prueba de Kruskal-Wallis, no se observan diferencias significativas entre los grupos al inicio; lo que indicaría que son similares. Además, tampoco se observan diferencias significativas entre ellos a lo largo del resto del estudio.

5.5.3. International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)

Se utilizó el cuestionario IPAQ como método de referencia para evaluar el nivel de actividad física con 2 objetivos principales: 1) Controlar una variable de confusión que podría tener un impacto directo sobre la sintomatología, independiente a nuestra intervención, y 2) Monitorizar un parámetro indirecto de calidad de vida, que podría reflejar el estado de ánimo y de la enfermedad.

Los resultados del cuestionario IPAQ se resumen en la Tabla 42 y Figura 55, y muestran los datos en MET-minutos/semana.

Tabla 42

IPAQ (International Physical Activity Questionnaire)

Grupo CONTROL								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	1311,0	623,0	99,0	875,8	1386,0	1785,5	2079,0	0,910
4 meses	1684,9	1239,9	378,0	948,4	1386,0	1787,6	5292,0	
8 meses	1349,1	619,8	462,0	771,0	1452,8	1866,0	2086,0	
12 meses	1456,4	838,5	693,0	729,8	1159,5	1866,0	3312,0	
Grupo INTERVENCIÓN								
Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	1438,3	904,1	278,0	693,0	1253,0	2227,5	2772,0	0,527
4 meses	1585,8	834,4	462,0	933,0	1386,0	2131,5	3252,0	
8 meses	1514,1	913,0	198,0	779,6	1386,0	2322,4	2979,0	
12 meses	1240,2	895,2	231,0	618,8	1039,5	1911,0	2919,0	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

Considerando el valor medio, se observa una tendencia oscilante en el grupo control, con un incremento máximo de la actividad física en la evaluación del primer cuatrimestre. De igual modo, el grupo intervención también alcanzó su punto de mayor actividad física durante el primer cuatrimestre, siendo progresivamente disminuida a lo largo de los 8 meses posteriores.

En cualquier caso, no se observan cambios estadísticamente significativos a lo largo del estudio, ni en el grupo control, ni en el grupo intervención. Y a su vez, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los diferentes momentos de evaluación.

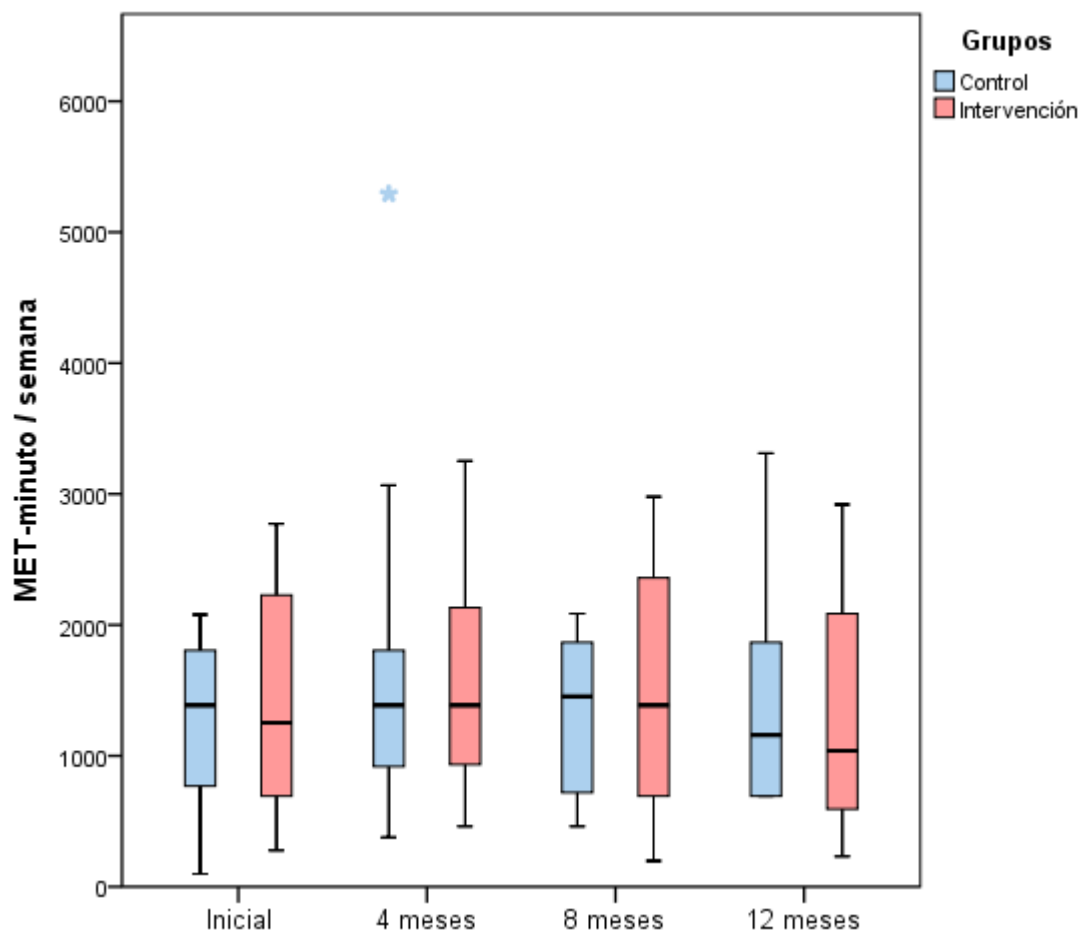


Figura 55. Evolución del nivel de actividad física monitorizado mediante IPAQ.

5.5.4. SCL-90R

Otro de los parámetros que determinan la calidad de vida de los pacientes con AR es su estado psicológico, ya que tiene una influencia directa sobre la capacidad de afrontamiento y percepción de la enfermedad. Al mismo tiempo, una enfermedad crónica, generalmente degenerativa, y con dolor asociado, puede alterar el propio estado psicológico del paciente a lo largo del tiempo. Para evaluar esta dimensión, se optó por el cuestionario SCL-90R.

En primer lugar, se estudió de la consistencia interna del instrumento en conjunto, y de cada una de las escalas, mediante el cálculo del coeficiente alfa de Cronbach. Se tomó como referencia $\alpha = 0,70$ (Nunnally, 1978), a partir de la cual, se considera una consistencia interna adecuada. En la Tabla 43 se puede observar que el cuestionario en su conjunto, así como todas las escalas, presentan una consistencia interna alta.

Tabla 43
Consistencia interna del SCL-90R

ESCALAS	Coeficiente alfa de Cronbach
Somatización (SOM)	0,889
Obsesiones y compulsiones (OBS)	0,877
Sensitividad interpersonal (INT)	0,876
Depresión (DEP)	0,880
Ansiedad (ANS)	0,891
Hostilidad (HOS)	0,906
Ansiedad fóbica (FOB)	0,912
Ideación Paranoide (PAR)	0,892
Psicoticismo (PSI)	0,896
Cuestionario en su conjunto	0,903

En segundo lugar, se estudió la capacidad discriminativa de los ítems (capacidad de cada ítem para distinguir a los sujetos de alta, media y baja puntuación) estimada mediante la correlación elemento-total corregida. De los 90 ítems que componen el cuestionario SCL-90-R, 17 (19%) presentan una “correlación elemento-total corregida” inferior a 0,25.

Tabla 44*Capacidad discriminativa de los ítems del SCL-90-R*

	Correlación total de elementos corregida
1. Dolores de cabeza	0,538
2. Nerviosismo o agitación interior	0,622
3. Pensamientos desagradables repetidos que no puede quitarse de la cabeza	0,575
4. Desmayos o mareos	0,467
5. Pérdida de interés o de placer sexual	0,368
6. Sentirse crítico/a hacia los demás	0,515
7. La idea de que alguien puede controlar sus pensamientos	,171*
8. Creer que los demás son culpables de muchos de sus problemas	0,377
9. Dificultad para recordar cosas	0,755
10. Preocupación por el desorden y la dejadez	0,265
11. Sentirse fácilmente enfadado/a o irritado/a	0,515
12. Dolores en el pecho o en el corazón	0,62
13. Sentir miedo en los espacios abiertos o en la calle	,098*
14. Sentirse con pocas energías o decaído/a	0,642
15. Pensamientos de poner fin a su vida	0,491
16. Oír voces que otra gente no oye	,000*
17. Temblores	0,431
18. Creer que no se puede confiar en la mayor parte de la gente	0,65
19. Poco apetito	,150*
20. Llorar con facilidad	0,584
21. Sentirse tímido/a o incómodo/a con el sexo opuesto	0,502
22. Sentimientos de estar atrapado/a	0,342
23. Asustarse súbitamente sin razón	0,356
24. Explosiones de mal genio que no puede controlar	0,348
25. Sentir miedo de salir solo/a de su casa	,000*
26. Culparse a sí mismo/a de cosas	0,548
27. Dolores en la parte baja de la espalda	0,352
28. Sentirse bloqueado/a para hacer cosas	0,673
29. Sentirse solo/a	0,698
30. Sentirse triste	0,698
31. Preocuparse demasiado o dar vueltas continuamente sobre las cosas	0,694
32. Desinterés por las cosas	0,599
33. Sentirse temeroso	,076*
34. El hecho de que sus sentimientos son heridos fácilmente	0,838
35. Pensar que otras personas conocen sus pensamientos íntimos	,188*
36. Sentir que los demás no le entienden o son poco comprensivos con usted	0,773
37. Encontrar que la gente es poco amistosa o que usted les desagrada	0,573
38. Tener que hacer las cosas muy despacio para estar seguro/a de que están bien hechas	0,399

39. Palpitaciones o aceleración del ritmo cardíaco	0,455
40. Náuseas o trastornos estomacales	0,623
41. Sentirse inferior a los demás	0,659
42. Dolores musculares	,175*
43. Sentir que está siendo observado/a o que hablan de usted	0,653
44. Dificultad para conciliar el sueño	0,261
45. Tener que comprobar y volver a comprobar lo que hace	0,615
46. Dificultad para tomar decisiones	0,614
47. Sentir miedo de viajar en autobús, metro o tren	0,467
48. Dificultad para respirar	0,452
49. Rachas o momentos de frío o calor	0,464
50. Tener que evitar ciertas cosas, lugares o actividades porque le asustan	,106*
51. Quedarse con la mente en blanco	0,372
52. Sensaciones de adormecimiento u hormigueo en algunas partes de su cuerpo	0,367
53. Sentir un nudo en la garganta	0,435
54. Sentirse desesperanzado/a sobre el futuro	0,61
55. Dificultad para concentrarse.	0,814
56. Debilidad en algunas partes de su cuerpo	0,529
57. Sentirse tenso/a y con los nervios de punta	0,587
58. Sensación de pesadez en brazos o piernas	0,681
59. Pensamientos sobre la muerte o de morir	,079*
60. Comer en exceso	,200*
61. Sentirse incómodo/a cuando la gente le mira o habla de usted	0,597
62. Tener pensamientos que no son suyos	0,369
63. Tener fuertes deseos de pegar, herir o dañar a alguien	0,272
64. Despertarse muy temprano por la mañana.	,139*
65. Tener que repetir las mismas acciones, por ejemplo, tocar, contar, lavarse	0,311
66. Dormir de manera inquieta o desvelarse fácilmente	0,24
67. Tener fuertes deseos de romper o de destrozar cosas.	0,565
68. Tener pensamientos o creencias que otros no comparten	0,324
69. Sentirse muy tímido/a con los demás	0,693
70. Sentirse incómodo/a cuando hay mucha gente, como por ejemplo en las tiendas o en el cine	0,468
71. Sentir que todo le representa un esfuerzo	0,572
72. Momentos de terror y pánico	0,353
73. Sentirse incómodo/a al comer o beber en público	,026*
74. Involucrarse frecuentemente en discusiones	0,27
75. Sentirse nervioso/a cuando le dejan solo/a	,169*
76. Pensar que los demás no valoran sus logros	0,448
77. Sentirse solo/a incluso cuando está con gente	0,633
78. Sentirse tan intranquilo/a que no puede estar quieto/a	0,465
79. Sentimientos de inutilidad	0,618
80. La sensación de que algo malo le va a ocurrir	0,79
81. Gritar o tirar cosas	,228*
82. Sentir miedo de desmayarse en público	,179*
83. Pensar que la gente se aprovechará de usted si les deja	0,471

84. Tener pensamientos sexuales que le preocupan mucho	,000*
85. La idea de que debería ser castigado/a por sus pecados	0,346
86. Pensamientos e imágenes de naturaleza amenazadora	,090*
87. La idea de que algo grave pasa en su cuerpo	0,309
88. No sentirse nunca cercano/a o compenetrado/a con otra persona	0,594
89. Sentimientos de culpa	0,677
90. La idea de que algo funciona mal en su mente	0,636

* *correlación elemento-total corregida* < 0,25

5.5.4.1. Estudio de las diferencias entre grupo control e intervención en el momento inicial.

Se aplicó el test de U-ManWhitney para dos muestras independientes, con el fin de estudiar las diferencias entre las escalas del cuestionario SCL-R-90 de los grupos control e intervención en el momento inicial.

Los resultados muestran que en ninguna de las escalas del instrumento se observan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo intervención, por lo que podría concluirse que son grupos similares.

5.5.4.2. Estudio de las diferencias entre los momentos pre y post intervención.

Para evaluar las diferencias en las escalas del cuestionario SCL-R-90 entre los momentos pre y post intervención en el grupo control, se aplicó el test de Wilcoxon de los rangos con signo para dos muestras relacionadas (ver Tabla 45 y Figura 56).

Los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas entre las condiciones pre y post intervención en el grupo control en las escalas de Obsesión (OBS), Sensitividad interpersonal (INT), Ansiedad fóbica (FOB), y en las escalas genéricas de GSI y PST. En todos los casos, las puntuaciones en la evaluación inicial (pre) son mayores que las puntuaciones en la evaluación final (post); lo que indica una mayor afectación psicológica en el momento inicial.

Tabla 45
SCL-90-R (Symptom Checklist-90-R) en Grupo Control

Grupo CONTROL									
Escala	Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
SOM	Pre	73,57	19,75	25	62,5	77,5	90	95	0,083
	Post	59,64	30,41	5	45	67,5	85	90	
OBS	Pre	66,57	23,27	30	50	67,5	88,75	97	0,023
	Post	51,79	34,79	5	15	60	82,5	95	
INT	Pre	52,43	30,31	5	23,75	55	70	99	0,011
	Post	41,00	33,27	5	8,75	37,5	65	99	
DEP	Pre	54,21	26,53	20	36,25	45	72,5	99	0,082
	Post	43,93	32,94	5	16,25	35	72,5	95	
ANS	Pre	47,50	23,18	15	33,75	50	58,75	95	0,130
	Post	40,36	30,73	5	15	30	70	85	
HOS	Pre	40,00	31,19	5	5	40	60	90	0,309
	Post	35,71	27,31	5	5	40	56,25	90	
FOB	Pre	35,00	28,96	5	5	45	57,5	85	0,043
	Post	16,43	23,24	5	5	5	5	70	
PAR	Pre	38,14	28,50	5	11,25	30	60	99	0,959
	Post	40,29	30,51	5	11,25	30	67,5	99	
PSI	Pre	39,29	33,96	5	5	45	67,5	95	0,459
	Post	41,43	35,05	5	5	45	73,75	85	
GSI	Pre	55,14	25,82	20	31,25	55	78,75	97	0,045
	Post	45,71	34,02	5	16,25	35	78,75	90	
PST	Pre	60,86	28,33	10	35	62,5	85	97	0,008
	Post	49,29	33,22	5	17,5	50	80	90	
PSDI	Pre	42,43	29,38	5	18,75	35	50	99	0,724
	Post	39,29	26,95	5	20	35	65	85	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

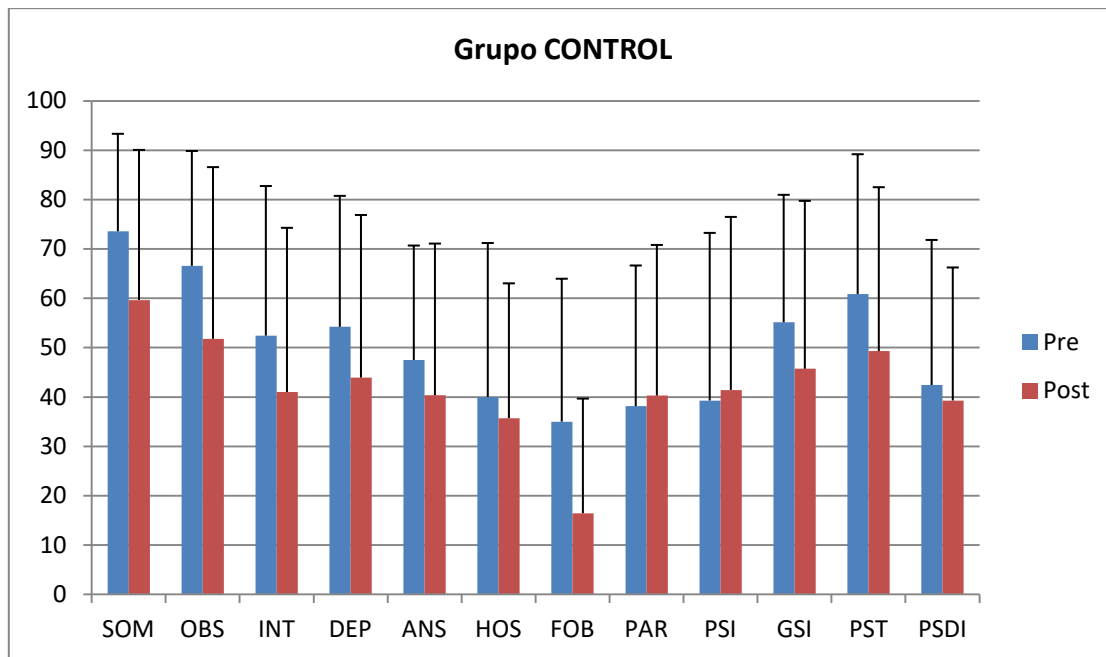


Figura 56. Escalas del SCL-90R en grupo **CONTROL** en momentos Pre y Post estudio.

De igual modo, se aplicó nuevamente el test de Wilcoxon con el fin de estudiar las diferencias en las escalas del cuestionario SCL-R-90 entre los momentos pre y post intervención en el grupo intervención. En este caso, no se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las escalas del instrumento [Tabla 46 y Figura 57].

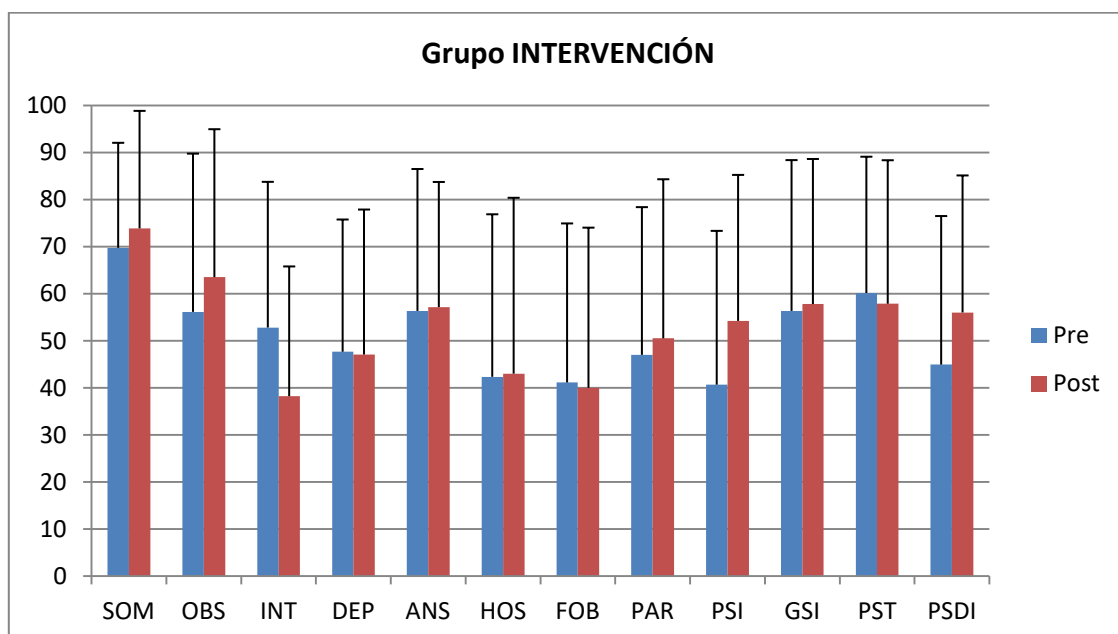


Figura 57. Escalas del SCL-90R en grupo **INTERVENCIÓN** en momentos Pre y Post estudio.

Tabla 46*SCL-90-R (Symptom Checklist-90-R) en Grupo Intervención*

Grupo INTERVENCIÓN									
Escala	Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
SOM	Pre	69,73	22,31	15	60	70	87,5	99	0,388
	Post	73,86	24,97	20	70	85	90	99	
OBS	Pre	56,13	33,62	5	30	70	87,5	97	0,814
	Post	63,50	31,44	5	43,75	67,5	93,75	99	
INT	Pre	52,80	30,96	5	35	45	80	97	0,265
	Post	38,21	27,57	5	20	40	52,5	90	
DEP	Pre	47,67	28,09	5	22,5	50	70	85	0,937
	Post	47,07	30,80	5	23,75	47,5	72,5	99	
ANS	Pre	56,33	30,15	15	27,5	70	82,5	90	0,906
	Post	57,14	26,58	5	45	55	75	95	
HOS	Pre	42,33	34,53	5	5	35	75	95	0,721
	Post	43,00	37,36	5	5	45	76,25	97	
FOB	Pre	41,13	33,78	5	5	45	65	97	0,799
	Post	40,00	34,02	5	5	45	67,5	95	
PAR	Pre	47,00	31,38	5	30	40	70	95	0,610
	Post	50,50	33,80	5	30	50	78,75	97	
PSI	Pre	40,67	32,67	5	5	45	60	95	0,195
	Post	54,21	31,01	5	45	60	75	99	
GSI	Pre	56,33	32,04	5	30	70	82,5	90	0,726
	Post	57,79	30,83	5	45	60	83,75	99	
PST	Pre	60,13	28,96	5	45	70	80	97	0,937
	Post	57,86	30,49	5	40	55	83,75	95	
PSDI	Pre	44,93	31,56	5	12,5	45	67,5	99	0,400
	Post	56,00	29,12	5	38,75	60	78,75	99	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

5.6. Evaluación analítica

Se analizaron diferentes parámetros sanguíneos, que nos permitieron evaluar la evolución y actividad de la enfermedad, así como otros factores de riesgo asociados.

5.6.1. Perfil lipídico

Procedentes de las muestras de suero de los pacientes, se analizaron 2 grupos de parámetros relacionados con el perfil lipídico. En primer lugar, se realizó un análisis clásico de las concentraciones de colesterol, sus distintas fracciones y los triglicéridos. Los resultados de estos parámetros se resumen en la Tabla 47 y se muestran en la Figura 58.

En segundo lugar, también se realizó un análisis lipidómico más completo, donde se obtuvieron las concentraciones de diferentes ácidos grasos a nivel plasmático.

Atendiendo al primer grupo de parámetros evaluados, podemos observar que a lo largo del año las modificaciones del colesterol sérico total fueron relativamente pequeñas, con una oscilación máxima de $\pm 5,8$ mg/dL para la media del grupo control y ± 10 mg/dL para el grupo intervención.

De igual modo, también se percibe que los valores de las concentraciones de colesterol total, HDL y LDL fueron más constantes en el grupo control. Mientras que el grupo intervención presentó una variabilidad más acusada a lo largo del estudio. Dicha variabilidad se achacó especialmente a las modificaciones de la fracción LDL.

En cualquier caso, para comprobar la existencia de diferencias estadísticas entre los datos a lo largo del estudio, se realizó la prueba de Friedman para muestras relacionadas. Como puede observarse en la Tabla 46, no se detectaron cambios estadísticamente significativos en el colesterol total (cT), colesterol HDL (cHDL), colesterol LDL (cLDL), y triglicéridos (TG), ni en el grupo control, ni en el grupo intervención; indicando que las concentraciones se mantuvieron relativamente estables a lo largo de todo el ensayo.

Tabla 47

Fracción lipídica (mg/dL)

Grupo CONTROL									
Parámetro	Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
cT	Inicial	204,5	29,3	165,0	178,3	203,0	226,0	261,0	0,794
	4 meses	205,2	33,6	154,0	177,5	203,0	225,5	282,0	
	8 meses	208,9	28,5	171,0	184,8	203,5	222,8	275,0	
	12 meses	203,1	37,9	149,0	174,0	199,5	226,8	290,0	
cHDL	Inicial	71,3	17,0	35,0	57,8	73,5	83,0	98,0	0,534
	4 meses	67,6	14,4	33,0	60,5	70,0	75,0	87,0	
	8 meses	67,6	13,2	38,0	62,3	69,5	79,8	82,0	
	12 meses	68,8	16,1	36,0	60,0	69,0	80,3	96,0	
cLDL	Inicial	113,9	20,6	70,0	101,9	116,8	126,3	151,2	0,815
	4 meses	116,8	28,3	71,2	96,6	119,3	133,5	168,0	
	8 meses	117,2	21,8	73,2	106,8	112,9	129,1	162,2	
	12 meses	115,3	25,6	76,6	97,0	116,0	127,2	161,4	
TG	Inicial	96,5	40,1	54,0	65,0	89,0	121,0	209,0	0,092
	4 meses	104,0	50,6	54,0	68,3	79,5	133,5	249,0	
	8 meses	120,6	74,3	46,0	70,0	91,5	141,5	299,0	
	12 meses	95,1	38,2	46,0	65,0	87,5	111,0	182,0	
Grupo INTERVENCIÓN									
Parámetro	Evaluación	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
cT	Inicial	211,5	35,1	166,0	179,5	214,0	228,5	287,0	0,307
	4 meses	203,2	32,5	157,0	185,0	200,0	218,0	294,0	
	8 meses	213,2	32,4	157,0	191,8	208,0	227,5	281,0	
	12 meses	203,8	21,5	168,0	186,0	201,5	223,8	237,0	
cHDL	Inicial	59,6	15,2	35,0	50,0	57,0	65,5	91,0	0,160
	4 meses	56,3	12,9	39,0	46,5	51,0	62,0	86,0	
	8 meses	58,4	11,9	44,0	49,3	55,0	70,5	84,0	
	12 meses	60,5	14,5	45,0	50,0	55,0	68,3	90,0	
cLDL	Inicial	129,9	28,5	83,6	111,8	124,0	142,6	183,2	0,282
	4 meses	126,9	29,5	86,6	102,8	125,4	147,8	198,4	
	8 meses	133,2	28,3	90,8	117,9	128,8	153,9	185,6	
	12 meses	129,7	33,1	86,0	107,7	124,3	147,5	215,8	
TG	Inicial	110,1	31,5	64,0	89,0	99,0	130,0	176,0	0,174
	4 meses	99,9	39,8	48,0	70,5	88,0	136,0	178,0	
	8 meses	107,9	48,3	57,0	72,3	98,0	124,8	243,0	
	12 meses	100,0	43,5	55,0	71,0	94,0	114,5	230,0	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

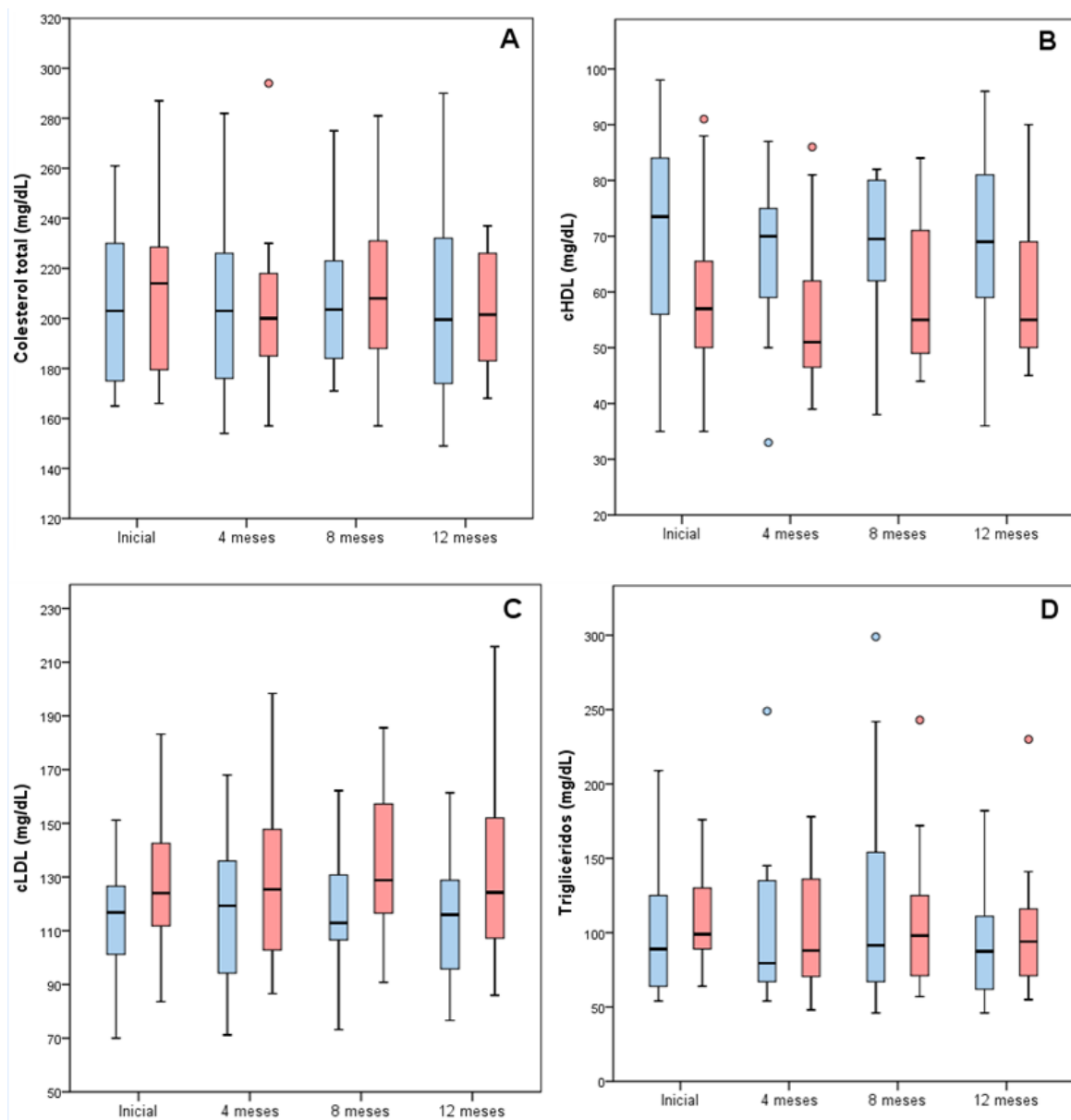


Figura 58. Evolución de la fracción lipídica. (A) Colesterol total, (B) Colesterol HDL, (C) Colesterol LDL, y (D) Triglicéridos.

Los valores de colesterol sérico recomendados a nivel poblacional se encuentran en 190 mg/dL para el colesterol total, < 115 mg/dL para el colesterol LDL, y > 40 mg/dL para el colesterol HDL en hombres, > 45 mg/dL en mujeres (Arnett et al., 2019; Grundy et al., 2019; Perk et al., 2012; Piepoli et al., 2016). En dicho sentido, nuestros pacientes presentan valores medios ligeramente superiores de colesterol total y HDL en ambos grupos, mientras que solo el grupo intervención presentaría valores superiores a los recomendados en las concentraciones de colesterol LDL.

De igual modo, se realizó un análisis lipidómico más completo sobre las muestras de suero, en el que se obtuvieron las concentraciones séricas de parámetros como grasas saturadas, moninsaturadas, poliinsaturadas, Omega-3 y Omega-6. Los resultados se muestran en la Tabla 48 y Figura 59.

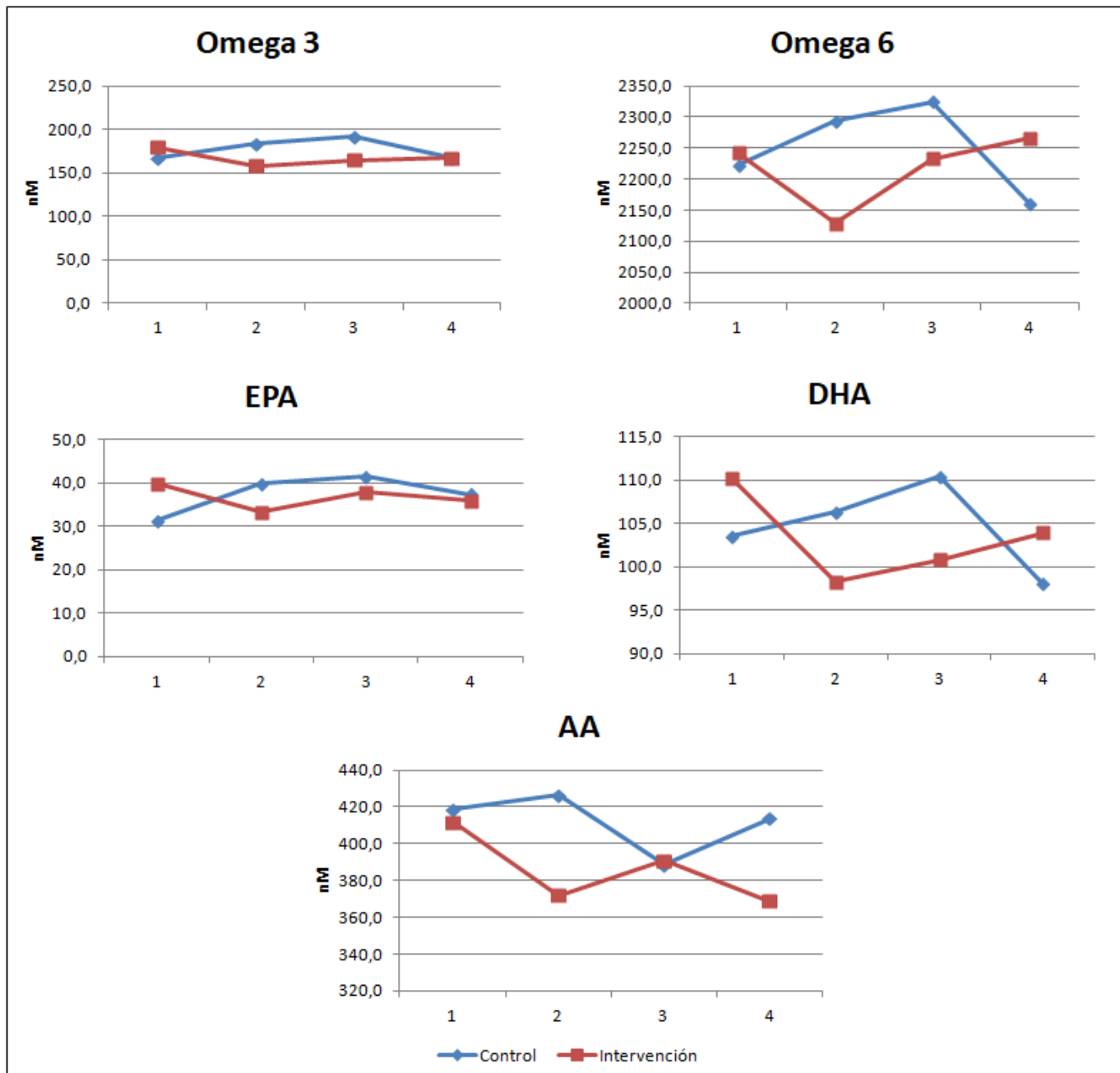


Figura 59. Evolución de la concentración de ácidos grasos séricos. Los puntos 1, 2, 3 y 4 corresponden con las valoraciones Inicial, 4, 8 y 12 meses.

Tabla 48
Análisis Lipidómico

	Media (SD)							
	Control				Intervención			
	Inicial	4 meses	8 meses	12 meses	Inicial	4 meses	8 meses	12 meses
C14:0	89,8 (20,3)	101,0 (36,0)	93,7 (31,5)	79,2 (21,0)	90,4 (17,8)	85,8 (23,1)	87,8 (29,7)	90,0 (42,9)
C16:0	1297,6 (189,4)	1356,3 (296,9)	1406,1 (283,7)	1216,2 (109,0)	1378,2 (162,8)	1297,5 (201,9)	1332,1 (229,7)	1354,3 (338,5)
C18:0	399,8 (64,7)	412,9 (73,9)	414,7 (98,8)	368,5 (50,3)	410,1 (54,2)	370,8 (47,0)	379,0 (52,2)	380,4 (77,1)
C20:0	11,7 (1,8)	12,3 (1,4)	12,0 (2,1)	11,6 (1,7)	12,9 (1,8)	12,1 (1,3)	12,1 (0,9)	11,6 (1,4)
C22:0	28,8 (4,7)	29,5 (4,9)	29,4 (4,8)	29,1 (4,3)	33,7 (5,5)	32,1 (3,8)	33,5 (4,0)	32,6 (4,2)
C24:0	21,4 (3,3)	21,7 (3,7)	21,0 (3,1)	21,0 (2,6)	24,6 (4,4)	23,9 (3,2)	24,9 (4,4)	24,0 (3,2)
C16:1	68,7 (39,0)	103,1 (57,5)	86,2 (32,9)	76,9 (26,8)	80,9 (48,2)	92,9 (32,5)	99,2 (29,3)	104,6 (59,2)
C18:1 n9	1327,4 (380,3)	1356,6 (405,7)	1509,0 (554,2)	1171,8 (242,2)	1354,3 (162,6)	1226,3 (445,9)	1230,0 (245,4)	1230,8 (273,4)
C18:1 n7	67,0 (16,9)	72,3 (28,7)	81,2 (22,4)	68,4 (12,1)	60,8 (16,6)	115,9 (194,7)	67,6 (14,9)	70,2 (15,7)
C24:1	41,5 (6,3)	44,8 (7,5)	47,3 (9,2)	48,2 (7,7)	45,1 (8,3)	45,9 (7,6)	49,0 (9,0)	49,4 (7,3)
C18:2 n6	1693,6 (294,5)	1696,5 (355,3)	1838,6 (307,6)	1655,7 (285,3)	1707,3 (319,8)	1655,4 (306,6)	1740,4 (466,6)	1786,5 (425,9)
C18:3 n6	21,1 (10,1)	81,5 (221,1)	17,8 (10,4)	16,0 (4,8)	23,9 (9,6)	20,6 (7,4)	21,9 (7,8)	24,8 (18,4)
C20:2 n6	12,5 (2,9)	13,5 (3,6)	13,0 (3,8)	11,7 (2,6)	11,5 (2,3)	10,7 (2,6)	11,2 (3,2)	11,8 (3,7)
C20:3 n6	77,2 (22,3)	75,7 (25,4)	66,4 (19,0)	62,4 (13,8)	87,6 (19,3)	70,4 (19,7)	68,2 (15,2)	74,2 (27,4)
C20:4 n6	418,4 (110,3)	426,5 (140,6)	388,4 (128,2)	413,4 (113,8)	411,8 (115,1)	372,0 (93,2)	390,8 (85,3)	368,7 (105,7)
C18:3 n3	15,5 (8,0)	16,3 (8,0)	23,8 (17,2)	17,7 (11,9)	12,6 (4,9)	13,0 (5,5)	13,0 (10,5)	12,8 (6,0)
C20:5 n3	31,4 (10,8)	39,8 (29,1)	41,4 (32,5)	37,4 (24,5)	39,9 (29,6)	33,3 (20,5)	37,7 (19,6)	35,8 (20,1)
C22:5 n3	16,8 (3,3)	21,4 (13,1)	16,3 (6,8)	14,1 (3,3)	16,8 (5,6)	13,5 (4,9)	13,4 (4,0)	14,2 (6,1)
C22:6 n3	103,6 (16,7)	106,3 (26,1)	110,4 (33,0)	98,1 (22,2)	110,3 (30,0)	98,2 (32,7)	100,8 (25,5)	104,0 (33,9)
Σ Saturados	1849,2 (253,9)	1933,7 (385,4)	1976,9 (400,8)	1725,8 (159,3)	1949,9 (203,6)	1822,2 (255,0)	1869,4 (296,8)	1892,9 (456,6)
Σ Monoinsaturados	1504,6 (394,8)	1576,8 (465,3)	1723,8 (575,2)	1365,3 (238,3)	1541,1 (184,8)	1481,0 (359,8)	1445,8 (268,6)	1455,0 (317,1)
Σ Omega-6	2222,9 (330,7)	2293,7 (474,1)	2324,3 (395,1)	2159,3 (250,7)	2242,1 (343,6)	2129,1 (316,7)	2232,5 (487,8)	2265,9 (498,6)
Σ Omega-3	167,3 (25,3)	183,9 (52,4)	191,8 (69,0)	167,2 (52,0)	179,7 (57,2)	158,1 (53,6)	165,0 (45,8)	166,8 (61,4)

El análisis lipídico no mostró cambios perceptibles al final del estudio en las concentraciones séricas de Omega 3 totales, sin embargo, se observó un ligero incremento en las concentraciones de EPA del grupo control, así como una mínima disminución del DHA en ambos grupos.

Por otro lado, los Omega 6 totales tuvieron una tendencia oscilante, con un resultado neto global de incremento mínimo para el grupo intervención y de disminución para el control. Dentro de este grupo de ácidos grasos, cabe destacar la disminución de la concentración de ácido araquidónico (AA) para el grupo intervención a lo largo del tiempo.

5.6.2. Índices aterogénicos

Como se ha documentado anteriormente, los pacientes afectados con AR tienen un mayor riesgo cardiovascular debido a diferentes causas. Por este motivo, se decidió realizar la evaluación de los índices aterogénicos, al considerar el perfil lipídico como uno de los factores de riesgo principales. Derivado de los resultados obtenidos tras el análisis lipídico, se calculó el índice aterogénico cT/cHDL, para utilizarlo como reflejo del riesgo cardiovascular asociado a este factor. Los resultados se muestran en la Tabla 49 y Figura 60.

Tabla 49

Índice aterogénico: cT/cHDL

Grupo CONTROL								
Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	2,99	0,62	2,10	2,59	2,87	3,07	4,71	0,836
4 meses	3,13	0,56	2,43	2,77	3,01	3,36	4,67	
8 meses	3,17	0,51	2,71	2,88	3,00	3,16	4,50	
12 meses	3,03	0,45	2,46	2,72	2,95	3,26	4,14	
Grupo INTERVENCIÓN								
Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	3,68	0,69	2,44	3,31	3,70	4,13	5,06	0,510
4 meses	3,70	0,59	2,47	3,48	3,73	3,96	4,85	
8 meses	3,73	0,57	2,54	3,38	3,70	4,23	4,71	
12 meses	3,56	0,71	2,27	3,09	3,79	3,94	4,87	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

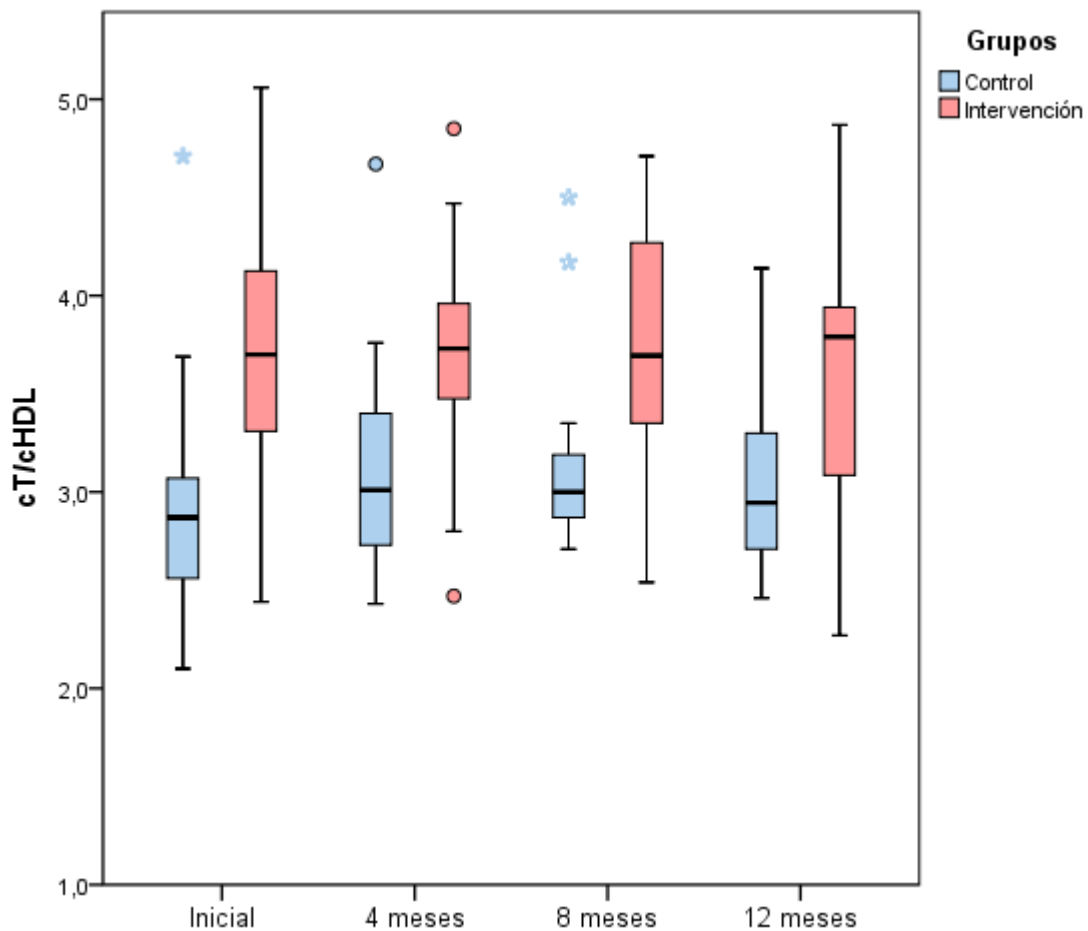


Figura 60. Evolución de los valores del índice aterogénico (cT/cHDL).

Se realizó la prueba de Friedman para determinar la existencia de variaciones en el índice aterogénico a lo largo del estudio; no hallando cambios estadísticamente significativos ni en el grupo control, ni en el grupo intervención.

Al mismo tiempo, también se realizó la prueba de Mann-Whitney para comprobar si existían diferencias entre el grupo control e intervención. Se detectó que existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en todos los puntos de evaluación; concretamente en el Inicio ($p=0.010$), a los 4 meses ($p=0.009$), a los 8 meses ($p=0.008$) y a los 12 meses ($p=0.036$).

5.6.3. Marcadores inflamatorios

Se analizaron diferentes marcadores inflamatorios para monitorizar de forma exclusiva los niveles de inflamación, así como para utilizarlos en los índices de actividad de la enfermedad anteriormente revisados.

5.6.3.1. Proteína C reactiva (PCR)

La proteína C reactiva se sintetiza en los hepatocitos tras la estimulación por otras citoquinas proinflamatorias, especialmente IL-6, y en menor medida IL-1 β (Black et al., 2004). Por lo que es un reflejo directo del estado inflamatorio, y es habitualmente utilizada en consulta clínica.

5.6.3.1.1. PCR: Análisis grupo Control vs Intervención

Los resultados obtenidos en nuestro ensayo se resumen en la Tabla 50 y las Figura 61.

Tabla 50

PCR (Proteína C Reactiva)

Grupo CONTROL								
Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	0,439	0,337	0,300	0,311	0,311	0,359	1,620	0,951
4 meses	0,552	0,707	0,300	0,302	0,307	0,334	3,070	
8 meses	0,392	0,320	0,016	0,303	0,312	0,346	1,500	
12 meses	0,692	0,860	0,109	0,238	0,296	0,660	3,270	
Grupo INTERVENCIÓN								
Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	0,490	0,370	0,300	0,311	0,311	0,432	1,710	0,715
4 meses	0,497	0,319	0,300	0,302	0,312	0,617	1,450	
8 meses	0,993	1,487	0,178	0,303	0,354	0,808	6,080	
12 meses	0,479	0,332	0,128	0,287	0,368	0,407	1,170	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

A pesar de las oscilaciones mostradas en el valor medio de ambos grupos a lo largo del estudio, el percentil 50 (mediana), así como el rango intercuartílico, se mantienen considerablemente estables. De hecho, mediante la prueba de Friedman, no se encuentran variaciones significativas en los valores de PCR entre los distintos cuatrimestres en ninguno de los grupos.

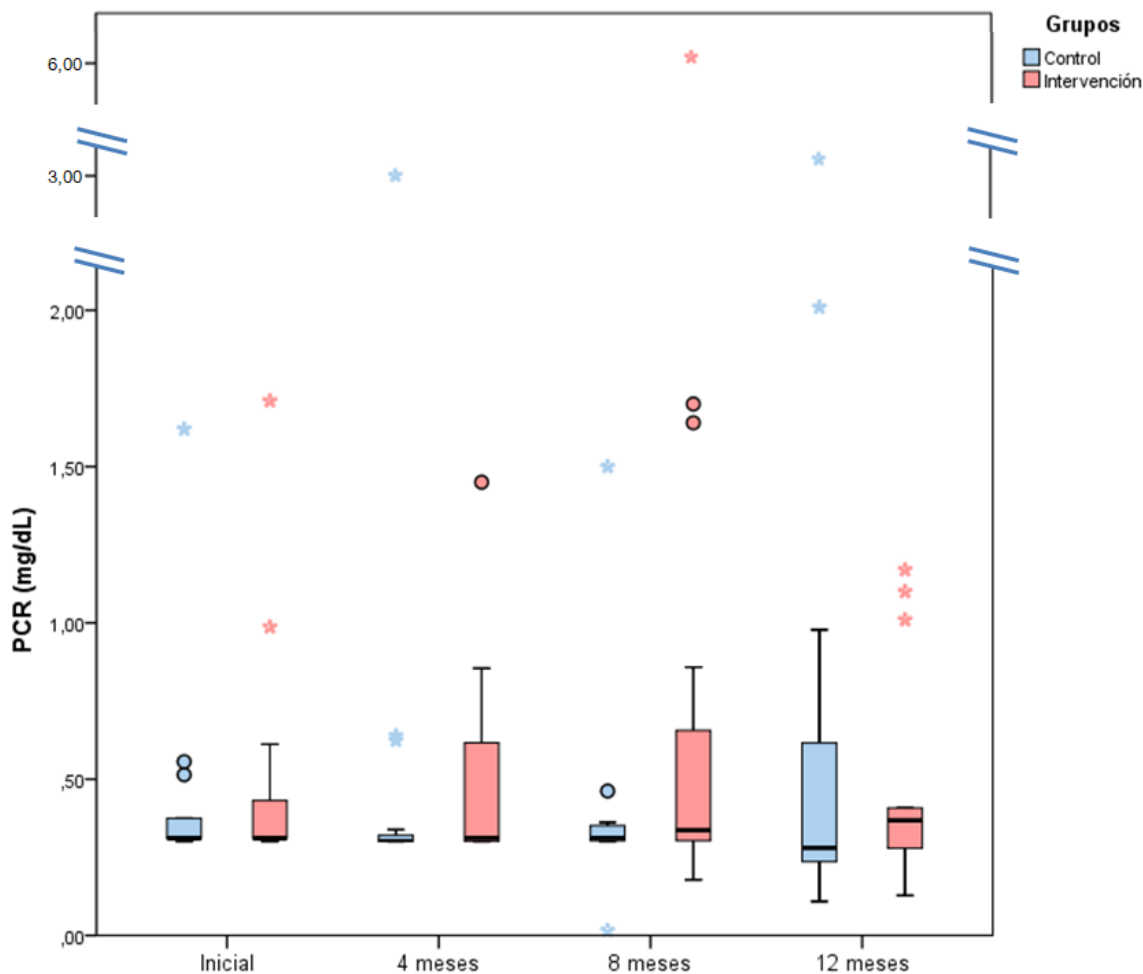


Figura 61. Evolución de los niveles de Proteína C Reactiva en mg/dL (PCR).

Como se muestra en la Figura 61, el rango intercuartílico, representado por la franja de pacientes comprendidos entre el percentil 25 y 75, se mantiene relativamente estable a lo largo del tiempo. De igual modo, existe una variación mínima entre los pacientes englobados entre el valor mínimo y el percentil 25.

Sin embargo, y a pesar de que la mayor parte de pacientes presentan valores de PCR estables a lo largo del estudio, en las evaluaciones de los 4 y 12 meses para el grupo control, así como a los 8 meses para el grupo intervención, se observa un incremento de la actividad inflamatoria para los pacientes comprendidos entre el percentil 75 y el valor máximo. Lo cual explica que, las variaciones del valor medio a lo largo del tiempo, son achacables al aumento exacerbado de la actividad inflamatoria de un pequeño grupo de pacientes.

5.6.3.1.2. PCR: Análisis según sub-clasificación por DII

Los resultados del análisis *ad hoc* de los niveles de PCR realizado mediante subcategorización por nivel de DII medio anual, se resumen en la Tabla 51 y Figura 62.

Tabla 51

PCR - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index medio anual

Grupo DII BAJO (< -0,5)								
Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	0,437	0,246	0,300	0,302	0,311	0,434	0,987	0,316
4 meses	0,470	0,401	0,300	0,302	0,303	0,357	1,450	
8 meses	1,215	2,024	0,303	0,310	0,329	0,697	6,080	
12 meses	0,348	0,273	0,109	0,226	0,286	0,358	0,978	
Grupo DII MEDIO (-0,5 a 0,5)								
Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	0,488	0,404	0,300	0,311	0,330	0,436	1,620	0,978
4 meses	0,689	0,863	0,302	0,302	0,316	0,673	3,070	
8 meses	0,534	0,407	0,300	0,312	0,316	0,558	1,500	
12 meses	0,696	0,954	0,179	0,252	0,317	0,588	3,270	
Grupo DII ALTO (> 0,5)								
Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	0,465	0,419	0,302	0,311	0,311	0,343	1,710	0,863
4 meses	0,412	0,169	0,300	0,302	0,311	0,506	0,741	
8 meses	0,442	0,427	0,016	0,303	0,303	0,417	1,640	
12 meses	0,634	0,546	0,209	0,296	0,404	0,813	2,010	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

La evaluación de las medias grupales muestra una tendencia a la mejora de hasta un 20,44% en los niveles de PCR para el grupo con DII “Bajo”, considerando los valores de inicio a fin de estudio. En este mismo grupo, se observa un incremento considerable de los valores de PCR a los 8 meses, coincidentes con el estado de brote de un único paciente, con un valor de PCR sérico de 6,08 mg/dL; omitiendo este dato, la media grupal tornaría a un valor de 0,52 mg/dL.

Por el contrario, el grupo DII “Medio” y “Alto”, muestran un incremento de los valores de PCR a lo largo de estudio, representando éstos, un empeoramiento del 42,56% y 36,23% respectivamente.

A pesar de ello, ninguno de los cambios mencionados anteriormente son estadísticamente significativos, por lo que podría indicarse que los valores de PCR son relativamente constantes a lo largo del estudio, independientemente del grupo analizado.

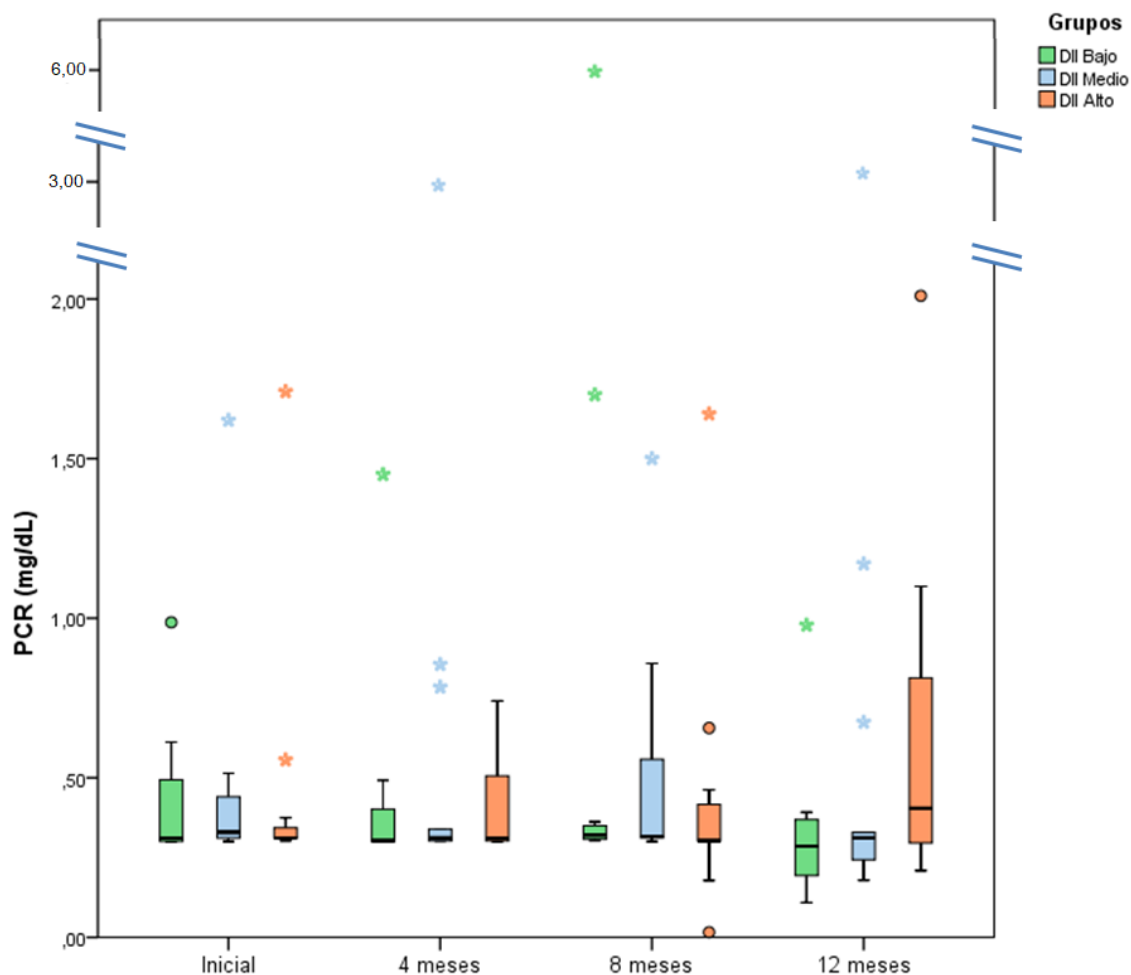


Figura 62. Evolución de los niveles de PCR (mg/dL) por categoría DII.

Como puede observarse en la Figura 62, la mayor parte de los pacientes se encuentran en valores de PCR por debajo de 0,5mg/dL, siendo estables a lo largo del estudio. Sin embargo, se observa también una alta proporción de valores extremos correspondientes a pacientes con exacerbación de los síntomas.

De igual modo, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para comprobar la posible existencia de diferencias entre los distintos grupos, no hallando diferencias estadísticamente significativas entre ellos en ninguno de los puntos de evaluación analizados.

5.6.3.2. Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)

Los cambios en los niveles de VSG se han utilizado durante décadas como marcador indirecto de la inflamación, debido a la capacidad que ésta tiene para alterar los niveles de coagulación y síntesis de fibrinógeno. A pesar de que es un marcador muy inespecífico, sigue utilizándose como marcador de rutina en reumatología (Lapić et al., 2020).

5.6.3.2.1. VSG: Análisis grupo Control vs Intervención

Los resultados de la evolución de los valores de VSG en nuestro estudio quedan reflejados en la Tabla 52 y Figuras 63.

Tabla 52

VSG (Velocidad de Sedimentación Globular)

Grupo CONTROL								
Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	20,429	13,610	2,000	9,500	19,000	33,500	47,000	0,514
4 meses	19,250	10,732	2,000	11,125	18,500	26,250	43,000	
8 meses	17,080	18,289	2,000	4,750	10,060	18,000	67,000	
12 meses	22,214	15,391	2,000	11,000	18,500	30,750	62,000	
Grupo INTERVENCIÓN								
Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	24,067	14,266	2,000	13,500	23,000	31,500	55,000	0,643
4 meses	23,133	14,782	2,000	12,000	15,000	36,500	49,000	
8 meses	22,571	22,928	2,000	10,250	16,000	20,750	94,000	
12 meses	16,231	6,216	2,000	14,000	17,000	21,000	24,000	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

En la Tabla 52, se observa un descenso suave pero progresivo para los valores medios de VSG en el grupo intervención a lo largo del todo el estudio, mientras que el grupo control solo experimentó ese descenso hasta los 8 meses, con un repunte posterior que se alargó hasta el final del ensayo.

Sin embargo, tras la realización de la prueba de Friedman para muestras relacionadas, en ninguno de los grupos se detectó un cambio estadísticamente significativo a lo largo del estudio. Y de igual modo, tampoco se detectaron diferencias entre grupos mediante la prueba de Mann-Whitney en ningún punto de evaluación cuatrimestral.

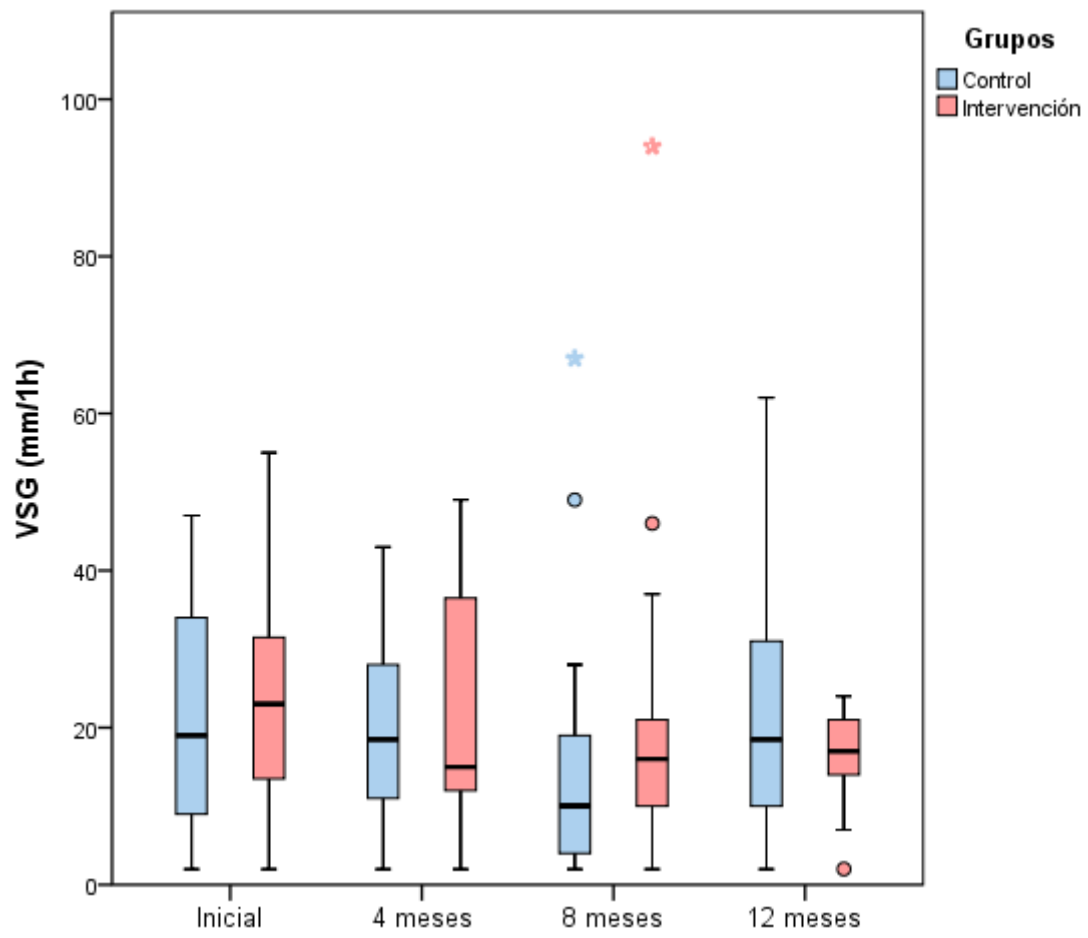


Figura 63. Evolución de los niveles de Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) en mm/1h.

5.6.3.2.2. VSG: Análisis según sub-clasificación por DII

Los resultados del análisis *ad hoc* de los niveles de VSG realizado mediante la categorización de los grupos por nivel de DII medio anual, se resumen en la Tabla 53 y Figura 64.

Tabla 53

VSG - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index medio anual

Grupo DII BAJO (< -0,5)								
Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	24,00	14,56	5,00	10,25	27,50	33,25	44,00	0,635
4 meses	28,44	15,74	9,00	12,63	30,00	42,25	49,00	
8 meses	27,27	30,10	8,00	9,78	14,50	26,50	94,00	
12 meses	19,38	9,36	7,00	16,50	17,50	20,25	40,00	
Grupo DII MEDIO (-0,5 a 0,5)								
Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	22,80	13,73	2,00	11,25	24,00	32,25	47,00	0,925
4 meses	22,80	14,28	2,00	12,00	24,50	32,25	42,00	
8 meses	24,00	20,69	4,00	11,00	20,00	28,00	67,00	
12 meses	26,60	16,44	2,00	16,75	27,00	31,75	62,00	
Grupo DII ALTO (> 0,5)								
Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
Inicial	20,64	15,83	2,00	9,50	19,00	26,00	55,00	0,091
4 meses	14,64	7,15	2,00	11,00	15,00	18,50	29,00	
8 meses	11,00	10,15	2,00	4,00	9,00	13,00	37,00	
12 meses	13,80	7,39	2,00	9,25	14,00	19,25	24,00	

(1) Significación estadística según la prueba de Friedman para muestras relacionadas

Pese al incremento observado en las evaluaciones de los 4 y 8 meses para los niveles de VSG en el grupo DII Bajo, al comparar la evaluación inicial y final, se observó una disminución total de los niveles medios de VSG de 4,62 puntos, traduciéndose en una mejora del 19,27%.

Por otro lado, el grupo de DII Medio tuvo un incremento progresivo de los niveles de VSG, interpretándose éste, como un empeoramiento del 16,67%; frente al grupo DII Alto, que mostró una reducción de los niveles de VSG, correspondiente a una mejora del 33,13%.

A pesar de ello, ninguno de los cambios producidos en los valores de VSG a lo largo del estudio fueron estadísticamente significativos en ningún grupo.

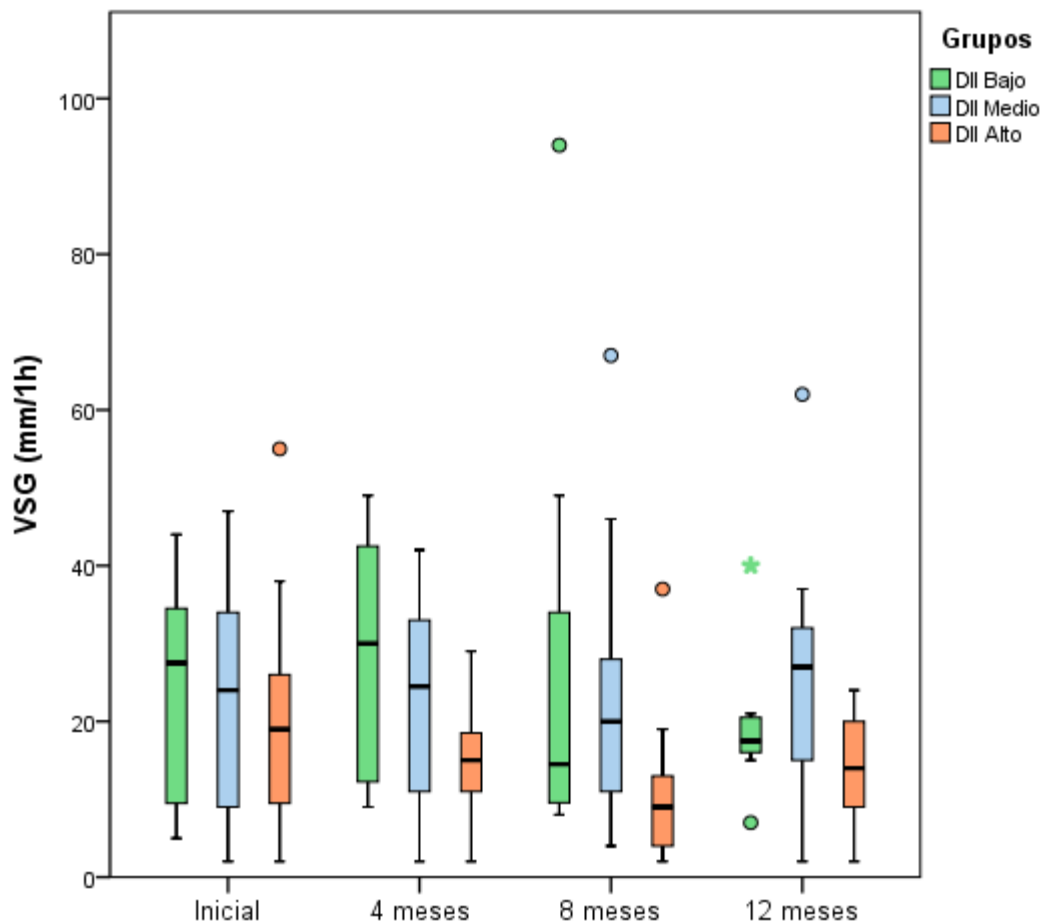


Figura 64. Evolución de los niveles de VSG (mm/1h) por categoría DII.

Se realizó también la prueba de Kruskal-Wallis para comprobar la existencia de diferencias entre grupos; no detectándose diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los mismos en ninguno de los puntos de evaluación.

5.6.3.3. Otras citoquinas

A fin de complementar más detalladamente la evolución del estado inflamatorio, se analizaron en suero otras citoquinas, tanto potencialmente antiinflamatorias, como pro-inflamatorias.

5.6.3.3.1. Otras citoquinas: Análisis grupo Control vs Intervención

Los resultados correspondientes a los análisis se muestran en la Tabla 54 y Figura 65.

Tabla 54

Citoquinas séricas (pg/ml)

Grupo CONTROL									
	Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
IL-10	Inicial	9,99	8,08	1,23	3,29	6,81	15,92	22,94	0,035
	4 meses	11,45	7,63	1,86	4,41	10,52	16,94	23,86	
IL-4	Inicial	12,70	26,66	0,14	2,51	4,23	7,05	98,66	0,463
	4 meses	12,04	22,91	1,00	3,20	4,76	7,00	88,59	
IL-17	Inicial	8,97	7,11	3,75	5,14	6,34	8,86	28,37	0,003
	4 meses	7,28	4,84	3,08	4,56	5,13	8,40	21,48	
IL-6	Inicial	8,47	8,89	0,92	2,65	3,85	10,60	26,43	0,096
	4 meses	17,63	35,27	1,84	2,86	4,99	12,75	135,99	
IL-1β	Inicial	0,86	0,89	0,05	0,36	0,57	1,08	3,56	0,133
	4 meses	0,71	0,56	0,15	0,27	0,45	1,02	1,86	
TNF-α	Inicial	7,07	5,52	2,77	4,68	5,75	6,61	24,96	0,008
	4 meses	9,72	9,36	3,12	5,03	6,80	9,87	39,49	
MCP1	Inicial	691,6	240,1	314,3	576,9	675,1	792,7	1123,0	0,551
	4 meses	785,8	385,2	249,4	470,8	802,7	1000,2	1712,0	
Grupo INTERVENCIÓN									
Aplicación	Punto	Media	SD	Min.	Q1	Q2	Q3	Max.	p ⁽¹⁾
IL-10	Inicial	15,31	11,71	3,66	8,12	12,92	17,86	49,09	0,245
	4 meses	16,96	13,87	3,77	9,92	13,91	19,12	62,33	
IL-4	Inicial	4,55	3,71	0,74	1,93	2,51	7,33	11,51	0,074
	4 meses	6,29	6,02	0,40	1,81	3,21	10,42	16,91	
IL-17	Inicial	11,18	6,04	4,13	6,53	9,83	15,06	26,21	0,551
	4 meses	10,96	6,40	3,91	5,66	9,34	15,25	26,69	
IL-6	Inicial	3,61	1,84	1,02	2,24	3,66	4,64	6,83	0,074
	4 meses	4,73	2,86	0,85	3,10	4,04	5,49	11,36	
IL-1β	Inicial	0,68	0,35	0,13	0,42	0,62	0,93	1,41	0,300
	4 meses	0,71	0,53	0,08	0,37	0,70	0,91	2,22	
TNF-α	Inicial	7,41	4,79	2,59	4,98	5,92	7,17	19,80	0,109
	4 meses	7,80	5,77	2,43	5,39	6,00	8,62	26,97	
MCP1	Inicial	486,0	385,9	38,3	339,7	418,2	515,3	1704,2	0,056
	4 meses	551,6	209,3	92,7	401,1	599,7	709,4	854,7	

(1) Significación estadística según la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas

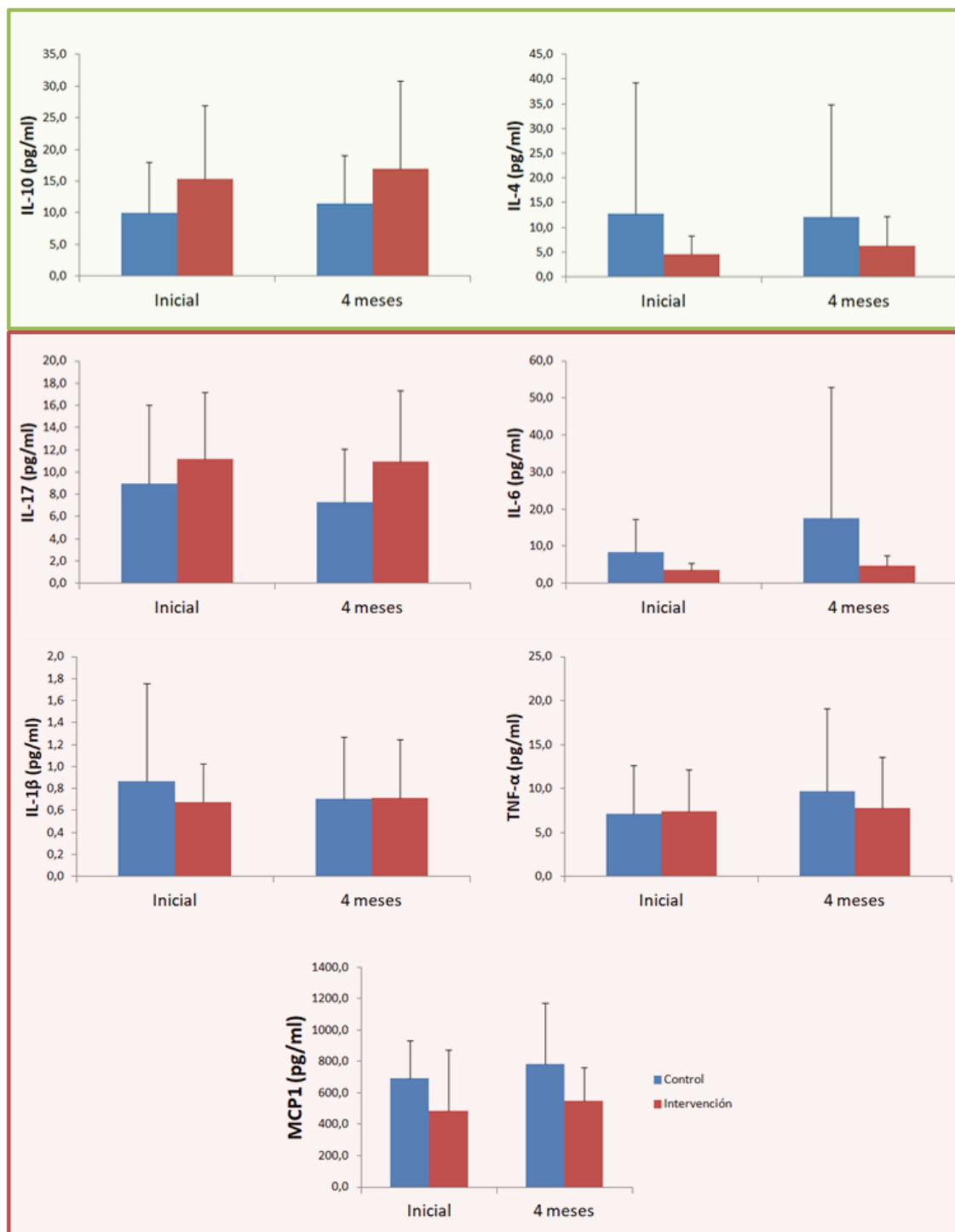


Figura 65. Evolución de las concentraciones séricas de citoquinas. Destacado en verde las citoquinas potencialmente antiinflamatorias, y el rojo las potencialmente pro-inflamatorias.

Se realizó la prueba de Wilcoxon para valorar las diferencias entre las concentraciones de las distintas citoquinas a lo largo del primer periodo de evaluación. Tras su análisis, se hallaron cambios estadísticamente significativos únicamente en el grupo control; y concretamente, un incremento de las concentraciones de IL-10 y TNF- α , y un descenso de IL-17.

De igual modo, mediante la prueba de Mann-Whitney se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de MCP-1 del grupo control e intervención en el punto inicial y final; no así para el resto de citoquinas, dónde se hallaron diferencias no significativas entre ambos grupos.

5.6.3.3.2. Otras citoquinas: Análisis según sub-clasificación por DII

Los resultados del análisis *ad hoc* de los niveles de citoquinas realizado mediante subcategorización por nivel de DII, se resumen en la Tabla 55 y Figura 66.

Tabla 55

Citoquinas - Categorización de grupos por Dietary Inflammatory Index medio anual

		Mediana (RIQ)		p⁽¹⁾
		Inicial	4 meses	
IL-10	DII bajo	12,26 (3,94-14,12)	13,36 (9,02-17,30)	0,327
	DII medio	8,76 (3,66-19,09)	14,39 (7,15-19,61)	0,011
	DII alto	14,45 (6,04-17,37)	10,52 (6,96-17,06)	0,594
IL-4	DII bajo	4,51 (1,78-7,19)	5,62 (3,55-10,08)	0,901
	DII medio	3,37 (2,36-8,59)	3,90 (2,86-5,97)	0,866
	DII alto	3,66 (1,33-6,21)	5,79 (2,68-14,43)	0,203
IL-17	DII bajo	9,51 (5,57-11,04)	8,79 (6,47-11,93)	0,575
	DII medio	7,34 (6,06-16,75)	7,57 (5,10-15,23)	0,214
	DII alto	6,25 (5,05-8,70)	4,69 (4,40-8,53)	0,013
IL-6	DII bajo	3,01 (2,34-3,84)	3,44 (2,72-5,99)	0,036
	DII medio	3,83 (2,82-6,83)	5,36 (3,64-6,28)	0,051
	DII alto	4,12 (2,01-6,97)	4,77 (2,96-8,29)	0,534
IL-1 β	DII bajo	0,52 (0,49-0,72)	0,44 (0,28-0,72)	0,575
	DII medio	0,85 (0,46-1,25)	0,88 (0,71-1,02)	0,161
	DII alto	0,59 (0,32-0,91)	0,45 (0,16-0,93)	0,131
TNF- α	DII bajo	5,72 (4,54-6,41)	6,64 (4,67-7,10)	0,161
	DII medio	7,85 (5,98-10,82)	9,85 (6,85-15,96)	0,011
	DII alto	4,77 (4,26-6,24)	5,70 (4,29-6,46)	0,248
MCP1	DII bajo	467,9 (390,7-622,0)	545,6 (455,1-619,8)	0,674
	DII medio	567,5 (353,5-665,8)	781,6 (550,7-954,9)	0,021
	DII alto	646,3 (429,5-953,1)	759,8 (376,9-847-7)	0,929

(1) Significación estadística según la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas

Mediante la prueba de Wilcoxon se detectaron variaciones estadísticamente significativas de las citoquinas analizadas durante el primer cuatrimestre. Concretamente, correspondientes con la reducción de IL-10 en el grupo DII Medio, la reducción del IL-17 en el grupo DII Alto, el aumento de IL-6 en el grupo DII Bajo, y el aumento de TNF- α y MCP-1 en el grupo DII Medio.

Al mismo tiempo, y mediante la prueba de Kruskal-Wallis, únicamente se detectaron diferencias significativas entre los diferentes grupos para el TNF- α en el momento de los 4 meses; y específicamente, entre los grupos Bajo-Medio y Medio-Alto.

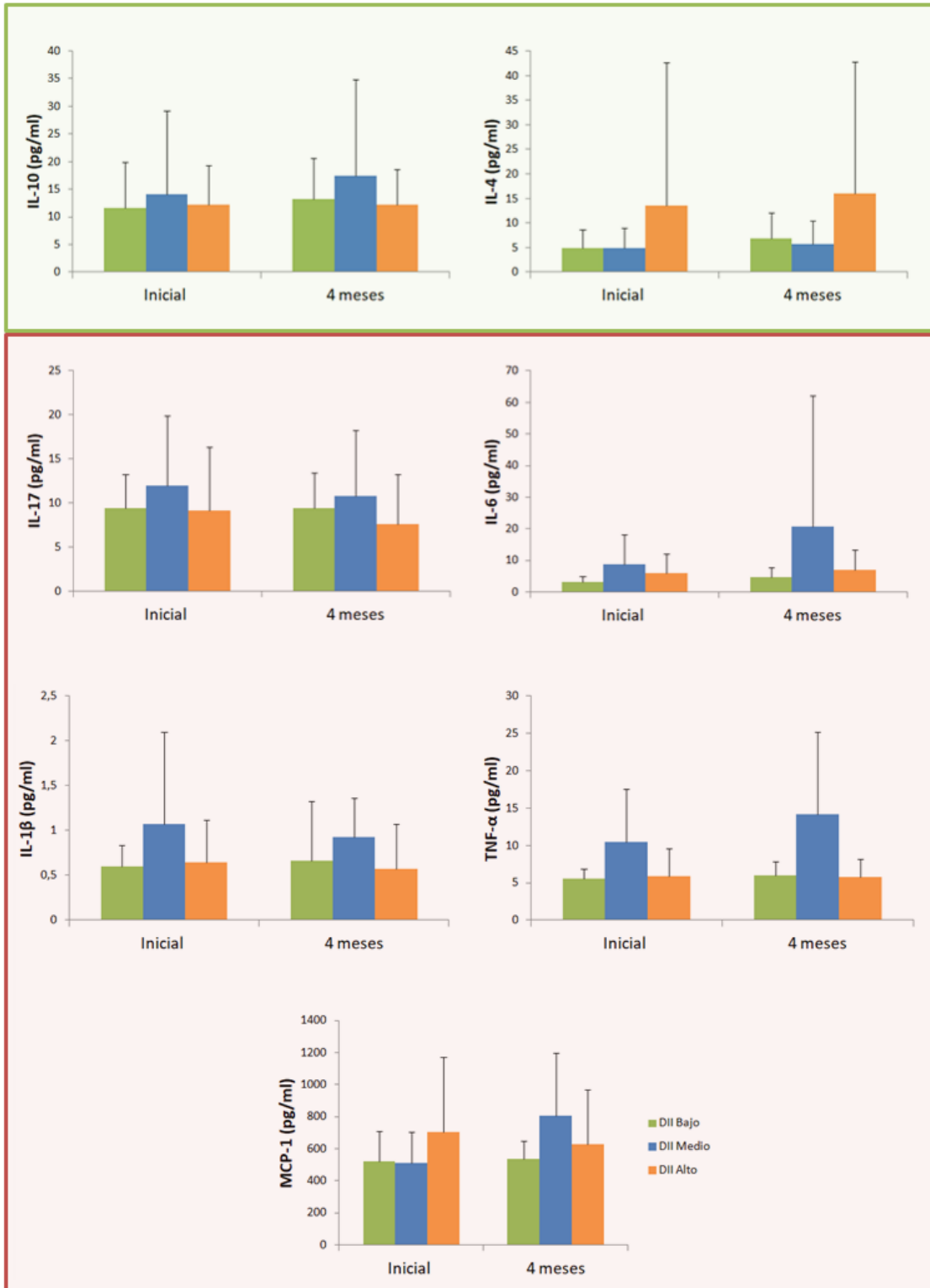


Figura 66. Evolución de las concentraciones séricas de citoquinas por categoría DII. Destacado en verde las citoquinas potencialmente antiinflamatorias, y el rojo las potencialmente pro-inflamatorias.

VI. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

En el presente estudio se han propuesto los siguientes objetivos:

1. Elaborar una guía nutricional para pacientes con AR basada en el potencial inflamatorio/antiinflamatorio de los alimentos.
2. Realizar la evaluación nutricional y del estilo de vida de los pacientes desde el inicio a fin del estudio.
3. Evaluar el efecto de la dieta sobre la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes.

Durante el desarrollo de esta tesis doctoral, dichos objetivos se cumplieron en su totalidad. Mediante la elaboración de planillas dietéticas (Anexo XIV) y un listado de alimentos permitidos/restringidos (Anexo XV) para el objetivo 1; ó mediante diferentes herramientas de valoración dietética (Apartado 4.2.1) para el objetivo 2; ó a través de distintos cuestionarios y *test* utilizados para monitorizar la actividad de la enfermedad y calidad de vida general de los pacientes (Apartado 4.2.3) para el objetivo 3. Todo ello mediante el diseño experimental y estrategia de análisis de datos propuestos en los apartados 4.3, 4.4 y 4.5.

En relación con los objetivos anteriores, se formularon las siguientes hipótesis:

1. La dieta antiinflamatoria contribuye positivamente en el proceso fisiopatológico de la artritis reumatoide, favoreciendo la mejora de la sintomatología general.
2. El consejo nutricional dirigido para controlar la inflamación sistémica, tiene un efecto positivo sobre la capacidad funcional y de calidad de vida de los pacientes.
3. La dieta antiinflamatoria mejora el riesgo cardiovascular asociado a la AR.

Del análisis de los resultados de este estudio, puede concluirse que se confirman estas tres hipótesis, considerando que:

- Aquellos pacientes que siguieron un patrón dietético antiinflamatorio presentaron una reducción estadísticamente significativa en diversos índices de actividad de la enfermedad (SDAI, DAS28), frente a los pacientes que siguieron un patrón proinflamatorio, dónde no se detectaron cambios significativos (Hipótesis nº 1).
- Aquellos pacientes que mostraron una mejor adherencia a un patrón dietético antiinflamatorio presentaron una mejor evolución en los parámetros de calidad de

vida (Euro-Qol 5D) y capacidad funcional (HAQ), frente a los pacientes que siguieron un patrón más proinflamatorio (Hipótesis nº 2).

- Considerando el nivel de inflamación sistémica y la actividad de la enfermedad como un factor determinante en el riesgo cardiovascular asociado a este grupo de pacientes. Se observó como aquellos participantes que siguieron un patrón dietético más antiinflamatorio presentaron una mejor evolución en marcadores inflamatorios serológicos como la PCR, en comparación con aquellos que siguieron un patrón proinflamatorio, donde se observó un incremento de estos marcadores (Hipótesis nº 3).

A continuación, se muestra de forma más extensa la discusión de los resultados en relación a las hipótesis propuestas.

6.1. Características demográficas de los pacientes

La mediana de edad para el grupo control fue de 62 (42-77), mientras que la correspondiente al grupo intervención fue de 56 (42-71); ambos datos se corresponden con los resultados obtenidos en el estudio de prevalencia para la población española de Carmona y colaboradores (Carmona, 2002), dónde se observó que la presencia y diagnóstico de AR es más predominante entre las décadas cuarta y sexta de vida de los pacientes.

En relación a la distribución por género, se observó en ambos grupos una predominancia del género femenino, siendo ésta del 85.7% y 86.7%, para el grupo control e intervención, respetivamente. A pesar de que habitualmente se trata de una patología más predominante en el sexo femenino, en sendos grupos, tal dispersión se encuentra ligeramente por encima de las muestras representativas de la población española. En los resultados más recientes del estudio EPISER 2016, la prevalencia del género femenino entre los pacientes de AR es del 61.5% (Silva-Fernández et al., 2020), por lo que en nuestra muestra hay una sobrerrepresentación de mujeres frente a hombres.

6.2. Caracterización dietético-nutricional

6.2.1. Adherencia a la Dieta Mediterránea

La propuesta dietética ofrecida a los pacientes del grupo intervención, así como los consejos básicos advertidos al grupo control, tomaron como base la propia arquitectura de la Dieta Mediterránea (DM). Esta decisión se fundamentó en 2 grandes pilares: 1) Facilidad de adherencia a este tipo de estrategias, y 2) Existe una posible relación inversa entre este tipo de patrón dietético, la inflamación sistémica, y la sintomatología de la AR; como ya se vio con más detalle en el apartado de introducción.

La evaluación de la adherencia a la DM realizada mediante el cuestionario MEDAS de 14 *items* (Martínez-González et al., 2012), notificó una mejora en la adherencia a este tipo de patrón a lo largo del estudio, tanto para los pacientes pertenecientes al grupo control, como intervención. Concretamente, se pasó de 8,50 a 10,27 puntos de media en el grupo control, y de 8,73 a 10,48 en el grupo intervención. Los datos al inicio del estudio coinciden con los evaluados para la población española sana, siendo éstos últimos de 8,6 puntos de media para una muestra de 7447 participantes (Martínez-González et al., 2012).

Considerando los puntos de corte detallados por los autores, y siendo éstos de: ≤ 5 puntos (*baja adherencia*), 6-9 puntos (*adherencia moderada*) y ≥ 10 puntos (*alta adherencia*); podemos definir una evolución en la adherencia a la DM a lo largo del estudio que pasa de moderada a alta, en ambos grupos.

De igual modo, realizando una redistribución posterior en 2 sub-grupos, correspondientes a “baja-moderada” y “alta” adherencia; el grupo control presentó una distribución inicial del 64,3% de los pacientes en la clasificación de “baja-moderada” y del 35,7% en “alta adherencia”, frente al grupo intervención que se distribuía en una proporción del 60/40% para baja-moderada/alta adherencia, respectivamente. Estos datos pre-intervención concuerdan con los hallados por Diamanti y colaboradores, dónde la adherencia a la DM en pacientes con AR fue “baja-moderada” en el 66% de los participantes, y “alta” en el 33% de los casos (Diamanti et al., 2020).

Por otro lado, comparando nuestros resultados derivados del test de 14 *items* con otros test diseñados para cuantificar la adherencia a la DM, encontramos que, mediante el test MedDiet de 55 *items* (Panagiotakos et al., 2006), los pacientes con AR se encuentran en rangos de adherencia “moderada” con puntuaciones entre 30-35 puntos (Ingegnoli et al., 2020; Markaki

et al., 2020), y a su vez, similares a los encontrados en la población sana, de 33,8 puntos de media (Papadaki et al., 2015). Estos datos coinciden con los resultados obtenidos en nuestro estudio, en lo que se refiere a rango de adherencia y similitud con población sin AR. Sin embargo, y a diferencia de los resultados presentados anteriormente y los encontrados en nuestro ensayo, Comee y colaboradores sí hallaron diferencias significativas entre la adherencia a la DM de pacientes con AR frente a pacientes sanos; siendo más favorable para éstos últimos (Comee et al., 2019). Esta evaluación se realizó, en este caso, con el test aMED (alternative Mediterranean Diet) Score de 9 *items*.

En nuestro estudio, se encontró un incremento significativo en la adherencia a la DM en la evaluación de los 4 meses; siendo así tanto para el grupo control, como para el grupo intervención. Además, esta mejora se mantuvo constante posteriormente hasta final del ensayo. Consideramos que estos cambios y adhesión a estas pautas mantenidas en el tiempo fueron facilitados por las revisiones cuatrimestrales, pero especialmente por el seguimiento telefónico semanal y la auto-evaluación semanal del MEDAS por parte de cada paciente.

6.2.2. Evaluación dietética

La evaluación dietética consta, en este estudio, de toda aquella información recogida mediante los diferentes métodos cuantitativos y cualitativos de registro de la ingesta de alimentos.

En primer lugar, y derivado de los datos obtenidos de los registros 24h, destaca la modificación en la ingesta total de energía a lo largo del estudio, que aun presentando una tendencia decreciente para ambos grupos, únicamente se muestra estadísticamente significativa en el grupo intervención. No obstante, este cambio era esperable, si consideramos el contexto de intervención dietética con el que cursa el ensayo.

Por otro lado, y como se puede apreciar en el apartado 5.2.2. de los resultados, la distribución energética de los macronutrientes se aleja ligeramente de las recomendaciones poblacionales generales. Este hecho es más acusado en la proporción de grasa y carbohidratos totales, siendo éstos de 39-45% y 34-42% respectivamente, para ambos grupos en conjunto; y traduciéndose en una ingesta de carbohidratos por debajo de las recomendaciones, y una ingesta de grasa por encima de las mismas. Estos datos no son coincidentes con los de otros autores que han analizado la dieta media de pacientes con AR sin tratamiento dietético (Hejazi et al., 2011; Kianifard & Chopra, 2018; Puente-Torres et al., 2009); sin embargo, hay que

destacar que estos valores pueden verse fuertemente influenciados por la localización geográfica, costumbres, edad de la población estudiada, etc.

De igual modo, hay que considerar que nos encontramos en un contexto de intervención dietética, en el que dentro de un marco de Dieta mediterránea, se ha tratado de modificar la ingesta promoviendo el consumo de nutrientes/alimentos con acción antiinflamatoria. En este sentido, nuestros datos sí que concuerdan con otras intervenciones recientes realizadas con el mismo fin, sobre el mismo tipo de pacientes; dónde los porcentajes de grasa y carbohidratos han oscilado entre 34-42% y 36-45%, respectivamente (Vadell et al., 2020). Este efecto podría derivarse del incremento de consumo de pescado azul, frutos secos y aceite de oliva, así como de la disminución de productos ricos en azúcares refinados; de hecho, en el grupo intervención es dónde mejor se observa este efecto.

A pesar de ello, si bien es cierto que los valores de grasa totales se encuentran por encima de las recomendaciones de ingesta poblacionales, éstos se hayan asociados en mayor medida al contenido en grasas insaturadas. La proporción de energía aportada por la grasa saturada experimenta un descenso progresivo en ambos grupos a lo largo de los 4 momentos de evaluación, siendo ésta del 11.8, 10.4, 10.5, 10.2% para el grupo control, y de 12.20, 10.9, 11.9, 10.5% para el de intervención; ajustándose dichos valores al rango superior de las recomendaciones poblacionales. Mientras que la grasa monoinsaturada se ve incrementada también de forma progresiva en sendos grupos, siendo ésta de 16.0, 17.9, 17.1, 18.9% para el grupo control, y 19.8, 19.8, 20.5, 20.1% para el de intervención. Por otro lado, la grasa poliinsaturada se mantiene constante a lo largo de estudio, salvo para la evaluación de los 8 meses, dónde se observa una ligera disminución en ambos grupos (8.2, 8.2, 7.2, 8.1% en grupo control, y 8.7, 8.1, 7.1, 8.4% en grupo intervención), cubriendo en todo momento las recomendaciones para la población española de Omega 6 (10-20 g/d) y EPA+DHA (0.25-2.25 g/d) (Ros et al., 2015). Las modificaciones halladas son razonablemente lógicas, si consideramos las pautas propuestas tanto en el grupo intervención, así como el consejo básico del grupo control; dónde se limitan ciertos alimentos en los que predomina un perfil lipídico saturado (bollería, embutidos, etc.) y se potencian alimentos con un perfil más insaturado, como frutos secos, aceite de oliva, o pescados azules.

Atendiendo a la modificación concreta de los distintos ácidos grasos; podemos mencionar el descenso progresivo de la ingesta de ácido araquidónico (C20:4 n-6) en los dos grupos, así como el incremento del consumo de EPA (C20:5 n-3) y DHA (C22:6 n-3) [Tabla 12 y Figura 22]. Los cuáles, como ya se referenció en el apartado de introducción, podrían tener un potencial

efecto sobre la inflamación sistémica, así como sobre la sintomatología de la AR. De hecho, existen ensayos que prueban la eficacia de dietas bajas en ácido araquidónico y altas en EPA+DHA sobre diferentes parámetros relacionados con la progresión y severidad de la AR, como la síntesis de determinados eicosanoides, así como la mejoría de parámetros clínicos (Olaf Adam et al., 2003).

En referencia a los hidratos de carbono, y concretamente a los azúcares, es necesario recalcar que, a pesar de la disminución progresiva de la cantidad bruta en ambos grupos, el aporte energético ajustado que corresponde a éstos, experimenta una escasa variación a lo largo de estudio; siendo de 20.5, 19.4, 21.1, 20.5% para el grupo control en los diferentes puntos, y de 15.8, 17.8, 16.5, 16.3% para el intervención. En cualquier caso, gran parte de estos azúcares mencionados, no son azúcares libres, sino azúcares intrínsecos de los propios alimentos, y asociados principalmente al alto volumen de frutas y verduras consumidas. Concretamente, según los datos derivados del cuestionario de frecuencia de consumo, el grupo control consumió una media anual de fruta y verdura de 762.3 g/día, frente a los 738 g/día del grupo intervención.

En relación al contenido de vitaminas y minerales aportados por la dieta, y para conseguir una medida estandarizada con respecto a las necesidades individuales de cada participante, así como para poder compararlo con otros estudios, se optó por expresar los resultados como porcentaje de la Ingesta de Referencia (IR). En este sentido, una ingesta adecuada sería aquella que cubre entre el 90-110% de la IR, mientras que valores por encima y por debajo de éstos, representarían ingestas inadecuadas por exceso/defecto. De igual modo, una ingesta inferior a 2/3 de la IR (67%), se interpretaría como riesgo de deficiencia de dicho nutriente.

Atendiendo a esta clasificación, Morgan y colaboradores han detectado previamente en diferentes ensayos sobre pacientes con AR, ingestas con riesgo de deficiencia para vitaminas B₆, B₉, B₁₂ y E, y minerales como el Mg, Zn, Ca, Fe y Cu (S. L. Morgan et al., 1993, 1997). Estos datos han sido replicados posteriormente por otros autores, los cuáles han notificado ingestas inadecuadas por defecto sobre este tipo de pacientes, concretamente de Ca, Zn, Mg y vitaminas B₁, B₆, B₉ y K (Hejazi et al., 2011; Kianifard & Chopra, 2018; Stone et al., 1997). Nuestra muestra de participantes únicamente mostró ingestas inadecuadas por defecto para la vitamina E y el calcio, y un posible riesgo de deficiencia para la vitamina D en el grupo control; concordando, en parte, con los resultados previamente mencionados. Sin embargo, en nuestro estudio no se hallaron otras deficiencias de micronutrientes que sí se encontraron en dichos estudios, como es el caso del zinc, magnesio, vitamina B₉ y vitamina B₆.

Del mismo modo, algunos autores han detectado en muestras de pacientes con AR, ingestas calcio y potasio inferiores a las de sujetos sanos, así como de proteína, o de energía total de la dieta (Kianifard & Chopra, 2018); no obstante, estos datos no son extrapolables al total de los ensayos. De hecho, Gómez y colaboradores identificaron ingestas superiores en pacientes con AR, comparadas con las de individuos sanos; si bien es cierto que, también exhibían mayores tasas de desnutrición, probablemente achacadas a la liberación de citoquinas proinflamatorias y su efecto a nivel anorexigénico y catabólico (Gómez-Vaquero et al., 2001).

Por otro lado, la evaluación y análisis del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (FFQ) nos permitió tener una visión global de la ingesta anual de alimentos realizada por cada paciente a lo largo del año de estudio. Considerando el consumo diario total en gramos para cada grupo de alimentos, el tamaño medio de ración, y el número de raciones recomendadas para la población española (Amine et al., 2003; Aranceta-Bartrina et al., 2019; Aranceta Bartrina et al., 2018); observamos que nuestro grupo de pacientes cubrió adecuadamente las recomendaciones de consumo de fruta, verdura, lácteos y derivados; sobrepasando ligeramente las recomendaciones de consumo de carnes y pescados (no así para embutidos), y quedando levemente por debajo de las recomendaciones de cereales.

6.2.3. Potencial inflamatorio de la dieta

Una de las hipótesis principales del estudio es que el potencial inflamatorio de la dieta podría tener un efecto sobre el nivel de actividad de la enfermedad, y por consiguiente, sobre su evolución. Para llevar a cabo la monitorización de este parámetro se utilizó el *Dietary Inflammatory Index* (DII).

Como se aprecia en los resultados, el potencial inflamatorio de la dieta evaluado mediante *Dietary Inflammatory Index* (DII), sufre una disminución progresiva, aunque no significativa, a lo largo del año que ha durado el estudio. Esta tendencia descendente se ve interrumpida en el punto de evaluación de los 8 meses, dónde se observa un ligero incremento del potencial inflamatorio de la dieta en ambos grupos. Debido a que la puntuación asociada al DII deriva tanto de la cantidad, como del tipo de nutrientes y alimentos de la dieta, puede considerarse que la alteración observada a los 8 meses sería achacable a modificaciones en la ingesta. Concretamente, y considerando tanto el alto valor asociado a este nutriente en el DII, como la disminución de su ingesta a los 8 meses; parte de este empeoramiento podría vincularse con el

descenso de la ingesta de ácidos grasos Omega 3 percibida en este punto de evaluación (Cavicchia et al., 2009; Shivappa et al., 2013).

De igual modo, y como era esperable, el tamaño del efecto correspondiente a la variación del DII a lo largo del año, fue mayor en el grupo intervención ($d=-0.54$) que en el grupo control ($d=-0.26$); indicando que, aun sin ser un cambio estadísticamente significativo, la disminución del DII fue mayor en el grupo intervención.

Existe un gran volumen de estudios que relacionan el DII con diferentes patologías (F. H. Liu et al., 2021), dónde se ha observado que el potencial inflamatorio de la dieta podría tener una posible relación con enfermedades cardiovasculares (Namazi et al., 2018; Ruiz-Canela et al., 2016), síntomas depresivos o desordenes mentales (Chen et al., 2021; Shivappa et al., 2018; Tolkien et al., 2019; J. Wang et al., 2019), fragilidad ósea y riesgo de fracturas (Fang et al., 2021; Moradi et al., 2020), disfunción renal en ancianos (H. Xu et al., 2015), así como con diferentes tipos de cáncer (Fowler & Akinyemiju, 2017; Jayedi et al., 2018; D. Li et al., 2018), como el cáncer de próstata (Mohseni et al., 2019; Y. Zhu et al., 2020), el cáncer de mama (L. Wang et al., 2019), el cáncer de pulmón (Hodge et al., 2016), y el cáncer colorectal (Shivappa et al., 2017); e incluso con mortalidad total (García-Arellano et al., 2019). Sin embargo, la relación que tiene el potencial inflamatorio de la dieta (cuantificado mediante DII o sus variantes) frente a la incidencia o sintomatología de las enfermedades reumáticas, ha sido mucho menos estudiado. De hecho, en nuestra revisión, únicamente hemos detectado 2 estudios observacionales, en los cuáles, se ha relacionado el DII con la incidencia de AR.

El primero de estos ensayos, sobre una cohorte de 177 pacientes con AR, mostró diferencias estadísticamente significativas entre éstos y el grupo control sin AR, en lo que respecta a la puntuación del DII; siendo más proinflamatorio en el grupo de pacientes con AR. Sin embargo, también se observó que el DII no era un factor influyente en los cambios de sintomatología, aunque sí parecía que un DII reducido podría ayudar a mantener la actividad de la enfermedad baja ($DAS-VSG \leq 3.2$) (Matsumoto et al., 2021). De igual modo, el segundo de los ensayos, sobre un grupo de pacientes con AR de diagnóstico reciente, identificó que los pacientes que se encontraban en el tercil más proinflamatorio (DII alto) presentaban un riesgo de hasta 3 veces superior de padecer AR, en comparación con los del tercil más bajo (Jandari et al., 2021).

No obstante, esto no implica que no se hayan realizado otro tipo de estrategias dietéticas que tratasen de evaluar el efecto de la dieta sobre la sintomatología inflamatoria de la AR. Es más, existen multitud de ensayos que han pretendido identificar el efecto de diferentes compuestos dietéticos aislados sobre la clínica de esta patología; aunque no ha sido hasta estos últimos

años, cuando se ha comenzado a tratar más en profundidad el efecto total de la dieta/alimentos en su conjunto.

En este sentido, Vadell y colaboradores realizaron una intervención de dieta antiinflamatoria sobre pacientes con AR, y monitorizaron la adherencia a ésta, a través de la observación de los cambios en la proporción de nutrientes aportados por la dieta, y evaluados mediante registros 24h (Vadell et al., 2020). Además de éste, también hay otro ensayo de características similares en desarrollo, en el que tampoco se va a realizar la medición de la adherencia mediante DII (Bustamante et al., 2020). Por el contrario, en nuestro caso, para la monitorización del patrón dietético, se optó por utilizar el DII junto con el cuestionario MEDAS.

Por otro lado, y pese a no ser un objetivo *per se* de la investigación, en nuestro estudio, hemos podido comprobar que un consejo básico de alimentación saludable basado en la Dieta Mediterránea, podría ser suficiente para provocar cambios en el potencial inflamatorio de la dieta, cuantificado mediante DII. Esta observación deriva de los cambios y tendencia percibidos en el grupo control, aun sin ser estadísticamente significativos. Del mismo modo, consideramos que estos cambios podrían estar asociados tanto con el seguimiento telefónico rutinario, como con la autoevaluación semanal por parte de los pacientes, y concretamente, al cuestionario MEDAS de adherencia a la Dieta mediterránea.

De igual modo, existen diversos nutrientes que, aun siendo contemplados en su conjunto dentro de la arquitectura del DII, merece la pena analizarlos de forma individualizada. Como se ha fundamentado en la introducción, existen diferentes nutrientes que podrían tener un potencial efecto sobre la inflamación sistémica, ya sea favoreciéndola o inhibiéndola.

El caso más notorio, corresponde a la porción grasa de la dieta, tanto por su efecto, como por su respaldo científico. Más concretamente, los ácidos grasos Omega 3, y especialmente EPA y DHA, han mostrado tener un efecto neto antiinflamatorio a través de distintas vías; desde la síntesis de mediadores lipídicos pro-resolución (Serhan et al., 2015), pasando por la modulación de factores de transcripción como NF- κ B y del PPAR- γ (Calder, 2011), hasta la capacidad de reducir la expresión de antígenos leucocitarios humanos en los monocitos, concretamente HLA-DR y HLA-DP (Hughes & Pinder, 2000). La cantidad necesaria de EPA+ DHA que se ha observado en algunos ensayos para que esta regulación de la respuesta inmune tenga un efecto sobre la sintomatología de la AR, rondaría los 2,7g/día; aunque estos efectos podrían experimentarse también en umbrales más bajos (Goldberg & Katz, 2007). En nuestro ensayo, aun obteniendo unos niveles adecuados de ácidos grasos Omega 3 sin suplementación, y consiguiendo una modificación en la ingesta que podría categorizarse de

medio-alta, no se llega a alcanzar los valores anteriormente mencionados de 2,7g/día. A pesar de ello, sí que se han observado efectos beneficiosos con estos niveles más bajos.

6.3. Caracterización antropométrica

El estado ponderal, así como la composición corporal, se han propuesto no solo como factores de riesgo que predisponen al desarrollo de AR (Feng et al., 2019; Ohno et al., 2020), sino también como desencadenantes y potentes inductores de los niveles de actividad de la enfermedad ya instaurada (Lupoli et al., 2016; Vidal et al., 2015).

Por otro lado, también se conoce el efecto que la propia enfermedad puede provocar sobre la composición corporal. Más concretamente, se ha documentado el efecto que tiene la liberación de IL-1 y TNF- α sobre la síntesis de proteínas catabólicas como la MURF-1 y Atrogina-1 (Bodine & Baehr, 2014), o la inhibición que puede provocar la PGE2 sobre la vía mTORC (Trappe & Liu, 2013); resultando en una disminución neta de masa magra en este tipo de pacientes. Al mismo tiempo, la misma secreción de citoquinas pro-inflamatorias como TNF- α puede favorecer la resistencia a la insulina (C. Liu et al., 2016), induciendo así un incremento de secreción de la misma, y facilitando del mismo modo, la acumulación de grasa por el efecto inhibitor de ésta sobre la LSH (Lan et al., 2019; Meijssen et al., 2001). La combinación de estos factores puede desencadenar en lo que se conoce como “caquexia reumática”; una condición que ya fue identificada por James Paget en 1873, y que puede cursar con valores de masa magra bajos, concomitantes con rangos de peso normales o no, y con porcentajes de grasa normales o elevados (Santillán-Díaz et al., 2018).

Nuestros datos de partida muestran una prevalencia de sobrepeso + obesidad del 64.29% para el grupo control, y del 86.66% para el grupo intervención; datos que concuerdan, al menos en el grupo control, con los de otros autores. Maccarini *et al.* detectó, sobre una muestra de 102 pacientes, una prevalencia de sobrepeso + obesidad del 65,5% (Maccarini Zarpellon et al., 2014), frente al 65% hallado por Puente-Torres *et al.* en 2009, sobre un total de 100 pacientes (Puente-Torres et al., 2009). A partir de este punto inicial, nuestra muestra de pacientes no experimentó modificaciones estadísticamente significativas en la media del peso grupal a lo largo de estudio, aunque se redujo la proporción de pacientes con obesidad del grupo control de un 42.86% a un 21.43%.

En relación al porcentaje graso, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), definió en 2007 los valores de referencia; considerando rangos de normalidad de entre el 12-20% para hombres, y 20-30% para mujeres, siendo los valores superiores caracterizados como “obesidad” (Rubio et al., 2007). En el momento inicial, nuestra muestra de pacientes presentaba una media grupal de grasa corporal del 37,28 % ($\pm 7,00$) para el grupo control, y un 41,01 % ($\pm 5,72$) para el grupo intervención; siendo en ambos casos, valores por encima de la normalidad. Estos datos coinciden con los hallados por otros autores, como en el ensayo de Elkan *et al.* en 2007, dónde se observaron porcentajes de grasa del 41,5% en mujeres, y del 31,8% en hombres, siendo también superiores a la población sana (A. C. Elkan et al., 2008); o los hallados por este mismo grupo en 2009, detectando un porcentaje medio de grasa del 36,4% en un grupo heterogéneo de pacientes con AR (Ann Charlotte Elkan, Engvall, et al., 2009). Estos datos se ven reforzados por otros estudios, como el de Puente-Torres en 2009, en el que se observó que, de un grupo de 100 pacientes con AR, el 94% presentaba un porcentaje graso por encima de lo recomendable (Puente-Torres et al., 2009). Sin embargo, éstos contrastan con los hallados en décadas pasadas, dónde se llegaron a observar valores de IMC y grasa corporal bajos en comparación con población sana; probablemente asociados a los cambios de hábitos alimentarios (Helliwell et al., 1984).

De igual modo, y como ya se ha mencionado anteriormente, el componente magro/muscular puede verse también afectado en pacientes con AR. De hecho, gran cantidad de autores han detectado valores de % muscular bajos, e incluso con ingestas de energía y proteína superiores a las recomendadas (Binymin et al., 2011; Santillán-Díaz et al., 2018). Y es más, este hecho se observa no solo en pacientes con normopeso o bajo peso, sino que también es habitual en pacientes con sobrepeso y obesidad (Olsen et al., 2020; Pineda-Juárez et al., 2018); convergiendo de nuevo en el concepto de caquexia reumática, que como es esperable, es más predominante en pacientes con AR que sanos (Reina et al., 2019; Santillán-Díaz et al., 2018). En cualquier caso, estas variaciones en la composición corporal, estarán habitualmente ligadas a la propia actividad de la enfermedad (Fukuda et al., 2005).

Por otro lado, y cambiando de perspectiva, también cabe destacar el efecto que tiene la propia composición corporal del paciente sobre la actividad de la enfermedad. De hecho, se ha documentado ampliamente el efecto que tiene el exceso de grasa corporal sobre la inflamación sistémica, siendo esto extrapolable a la población reumática. En el metaanálisis de Liu *et al.* de 2016, quedó constancia del efecto que tenía la obesidad en el empeoramiento de parámetros como el DAS28, la rigidez articular, los marcadores inflamatorios, la auto-

percepción de salud del paciente, el dolor, la función física, o incluso la dificultad para alcanzar la remisión de los síntomas (Y. Liu et al., 2017).

Por ende, podemos considerar que el peso y porcentaje graso son factores que influyen en la actividad de la enfermedad, así como en la capacidad del paciente de alcanzar la remisión de ésta. Concretamente, en nuestra muestra de pacientes se mantienen relativamente estables los valores del peso, por lo que podríamos considerar que los cambios en la actividad de la enfermedad que se observan no se encuentran asociados a la variación de este factor; aunque sí podrían depender de su valor absoluto, considerablemente superior en el grupo intervención [Tabla 17]. Por otro lado, el porcentaje graso obtenido por bioimpedancia del grupo intervención experimenta una reducción estadísticamente significativa durante el primer cuatrimestre; que a su vez, concuerda con la mejora significativa que se observa en la sintomatología de este grupo en este mismo periodo.

De igual modo, otro de los factores que podrían explicar las tendencias observadas en el peso y porcentaje graso de nuestra muestra, sería el consumo energético total; que a su vez, presenta unas oscilaciones similares a lo largo del ensayo para ambos grupos. Concretamente, siendo ésta una tendencia lineal descendente para el grupo control, y de curva en U para el grupo intervención.

Al mismo tiempo, dentro de la evaluación antropométrica, se valoró también en índice cintura-cadera, tanto para tener una orientación de la distribución grasa, como para contar un indicador de riesgo cardiovascular; que ya de por sí, se ve incrementado en este tipo de pacientes (Agca et al., 2016). En el punto inicial, nuestros pacientes parten de unos valores por encima de las recomendaciones, concretamente de 0,92 en hombres y 0,84 en mujeres para el grupo control, y de 0,99 y 0,84 respectivamente para el grupo intervención; y se mantienen relativamente constantes a lo largo del estudio. Dichos valores son similares a los encontrados en otras poblaciones con AR, como la muestra de Santillán-Díaz de 94 pacientes, con una media de cintura/cadera de 0,88 (Santillán-Díaz et al., 2018); así como la muestra evaluada por Maccarani de 102 pacientes, y con un ratio cintura/cadera medio de 0,92 (Maccarini Zarpellon et al., 2014).

6.4. Evolución de la actividad de la enfermedad

La monitorización de la Artritis Reumatoide es un proceso complejo, que consta tanto de la valoración de parámetros bioquímicos, como también de los clínicos del paciente, siendo algunos de éstos últimos de percepción subjetiva. Además, la propia evolución de la enfermedad a lo largo del tiempo, puede generar distintas secuelas que posteriormente interfieran en la valoración del paciente en un momento dado. Por este motivo, se utilizan diferentes herramientas que tratan de compilar este tipo de información, categorizando posteriormente la actividad de la enfermedad en función de sus resultados (D. Aletaha et al., 2008).

Nuestra muestra de pacientes parte de una situación inicial en la que, el 78,57% de los participantes del grupo control y 60% del grupo intervención presentan una actividad moderada o alta según criterios SDAI. Sin embargo, la valoración del estado de la enfermedad a través del modelo DAS28-PCR, únicamente categoriza al 57,14% de los pacientes del grupo control y al 46,67% del grupo intervención con actividad moderada o alta; frente al 64,28 y 60%, respectivamente, cuando se valora con la versión DAS28-VSG. A pesar de ello, esta discrepancia entre las diferentes escalas se homogeniza cuando se valoran las medias grupales, asignando una actividad de la enfermedad moderada tanto para el grupo control e intervención según criterios SDAI en el punto inicial, así como para sendos grupos según criterio DAS28-PCR y DAS28-VSG. Estas ligeras diferencias contrastan con los datos de desarrollo y validación, dónde ambas herramientas son más concordantes (Daniel Aletaha, Nell, et al., 2005; J. S. Smolen et al., 2003a). Sin embargo, la discordancia entre escalas ya había sido atestiguada por otros autores, que aun considerando la buena correlación que existe entre estos índices, indican que pueden presentar ciertas disparidades en la estratificación de los “estados” de los pacientes (Canhão et al., 2018; das Chagas-Medeiros et al., 2015; Fleischmann et al., 2015; Haugeberg et al., 2015; Slama et al., 2015; Svensson et al., 2013; Thiele et al., 2013).

Por otro lado, para valorar la evolución clínica en base a estos parámetros, y examinar cómo respondieron los participantes al consejo dietético, se utilizaron los criterios de respuesta para ensayos clínicos de *la European League Against Rheumatism* (EULAR). En ellos, se define como “no respuesta” si la reducción del DAS28-VSG es ≤ 0.6 unidades, o si es >0.6 y ≤ 1.2 unidades con un DAS28 >5.1 después del tratamiento. La respuesta “moderada” al tratamiento se define como una reducción >0.6 y ≤ 1.2 unidades en combinación con un DAS28 ≤ 5.1 , o una reducción

>1.2 unidades en combinación con un DAS28 >3.2. Y en último lugar, una “buena respuesta” es aquella asociada a una reducción >1.2 unidades, en combinación con un DAS28 \leq 3.2 (Fransen & van Riel, 2005; A. M. van Gestel et al., 1996; Anke M. Van Gestel et al., 1998; Wells et al., 2009).

A través de esta clasificación, podemos identificar que, en nuestra muestra de pacientes existe una respuesta moderada de mejora y clínicamente significativa para el grupo control, con una disminución del DAS28-VSG a lo largo del estudio de 0.60 unidades. Al mismo tiempo, el grupo intervención experimentó una mejora de 0.58 unidades desde la evaluación inicial a la final; sin embargo, el cambio más notorio para este grupo se produjo durante el primer cuatrimestre, con una disminución total de 0.59 unidades. A pesar de que estrictamente el grupo intervención se consideraría como “no respondedor” al tratamiento, los valores se encuentran tan cercanos a la respuesta “moderada”, que en la práctica, podría considerarse como tal.

6.4.1. Relación entre actividad de la enfermedad y dieta

Existe un volumen considerable de estudios que tratan de vincular el efecto de la dieta sobre la sintomatología de la AR. Si bien es cierto que, la mayor parte de ellos, focalizan su análisis sobre nutrientes concretos; evaluando el efecto de cada uno de éstos, ya sea vía suplemento, o a través de la dieta, sobre diferentes parámetros vinculados con la propia actividad de la enfermedad.

Dentro de este contexto, los ácidos grasos omega 3 son los que mayor trascendencia han tenido, y especialmente, EPA y DHA. Como ya se comentó anteriormente, son varios los ensayos que correlacionan la ingesta de este tipo de grasa con mejoras en la sintomatología de la AR (Gioxari et al., 2018; Goldberg & Katz, 2007; Proudman et al., 2015; Senftleber et al., 2017). En nuestra muestra de pacientes, podemos observar como existe una tendencia progresiva al incremento de la ingesta de EPA y DHA para el grupo control, pasando de valores totales de 0,348 g/día al inicio del estudio, hasta 0,809 g/día al final. Datos, que a su vez, concuerdan con la tendencia descendente en la sintomatología, cuantificada mediante SDAI, DAS28-PCR y DAS28-VSG. Por el contrario, la tendencia de ingesta en el grupo intervención es oscilante; marcando un incremento a los 4 meses, que revierte a los 8, pero vuelve a mejorar a los 12 meses. De nuevo, en esta ocasión, los valores máximos de consumo de EPA+DHA para este grupo se localizan a los 4 y 12 meses de estudio, siendo éstos de 1,565 y 1,205 g/día, respectivamente. Por consiguiente, en este grupo, los puntos de evaluación con mayor ingesta

de EPA+DHA, se asocian con los puntos de menor sintomatología clínica. Es por ello que, en nuestro estudio parecen corroborarse los resultados anteriormente hallados por otros autores.

En cualquier caso, hay que destacar que, la cantidad total aportada por la dieta en nuestro estudio, no alcanza los valores observados previamente por otros autores para obtener beneficio clínico. Concretamente, la cantidad mínima efectiva parece rondar los 2,7 g/día EPA + DHA (Abdulrazaq et al., 2017; Goldberg & Katz, 2007; Y. H. Lee et al., 2012; Miles & Calder, 2012), aunque hay autores que han observado dosis efectivas ligeramente inferiores (Galarraga et al., 2008). Sin embargo, cabe considerar que la mayor parte de estos ensayos han sido realizado a través de la ingesta de suplementos, y tanto el efecto, como las cantidades necesarias podrían variar en comparación con el aporte de ese nutriente a través de la matriz de un alimento, y las sinergias que con otros nutrientes pudiesen experimentar (Zibaenezhad et al., 2017).

Manteniendo la perspectiva en los ácidos grasos aportados por la dieta, otro de los que ha sido foco de estudio por su posible efecto proinflamatorio, es el ácido araquidónico (Harizi et al., 2008). En nuestra muestra de pacientes se observó una tendencia descendente en el consumo de AA para ambos grupos, con un ligero repunte al final del estudio; pasando de 104 a 92 mg/día en el grupo control, y de 177 a 141 mg/día en el intervención. A pesar de que la reducción global fue más notable en el grupo intervención, la cantidad total aportada por la dieta fue inferior en el grupo control; y más cercana a las concentraciones previamente estudiadas por otros autores (Olaf Adam et al., 2003). Estos datos podrían también explicar, en parte, la mejora progresiva en la actividad de la enfermedad que se observa en el grupo control. De hecho, Adam *et al.* comprobaron cómo una dieta baja en AA podía reducir la sintomatología e inflamación en pacientes con AR, además de mejorar los efectos asociados a la suplementación con Omega 3 (Olaf Adam et al., 2003). Los pacientes sometidos a una dieta con menos de 90mg/día de AA y sin suplemento de Omega 3, frente a una “Western Diet”, mostraron una mayor reducción en el número de articulaciones dolorosas y tumefactas, además de mejorar la percepción global de la enfermedad. Este efecto, además, se veía potenciado hasta más del doble, cuando se administraba en conjunto con suplementos de Omega 3, pasando de una mejora global del 14 al 31%.

También, tanto de forma teórica como experimental, se ha propuesto el efecto que ciertos nutrientes antioxidantes podrían tener sobre la inflamación sistémica, y por consiguiente, sobre los síntomas asociados a la AR (Canter et al., 2007). Entre estos nutrientes destacan la

vitamina E, vitamina C, vitamina A, selenio y zinc, como ya se fundamentó en el apartado de introducción.

Tras la evaluación de los registros dietéticos 24h, hemos podido detectar que en nuestro grupo de pacientes existe una ingesta superior a las recomendaciones para vitamina A, C, selenio y zinc; alcanzando incluso niveles que sobrepasan holgadamente las recomendaciones, como es el caso de la vitamina C y selenio. Sin embargo, también observamos que la ingesta de vitamina E se localizaría en un nivel de ingesta inadecuada por defecto, aunque sin llegar a alcanzar riesgos de deficiencia. En este caso, además, se observa un descenso progresivo de los niveles de vitamina E a lo largo de estudio para sendos grupos, exceptuando la evaluación final, dónde se observa un ligero incremento; pasando de 97,9 a 74,5 %IR en el grupo control, y de 111,7 a 89,1 %IR en el grupo intervención.

Gran parte de estos compuestos antioxidantes, además de otros más minoritarios, se localizan en los alimentos de origen vegetal, siendo ésta una de las razones de su gran importancia para este grupo de pacientes. De hecho, diversos autores han encontrado una relación entre la ingesta de este grupo de alimentos, o dietas en las que predominan, y una mejora clínica significativa (Ann Charlotte Elkan et al., 2008b; I. Hafström et al., 2001; Hänninen et al., 2000; Kjeldsen-Kragh et al., 1994; McDougall et al., 2002). En referencia a nuestro estudio, podemos comprobar que, a pesar de que las bases se fundamentan en Dieta Mediterránea y no en una vegetariana, existe una concentración considerable de alimentos de origen vegetal. Concretamente, la ingesta media anual de fruta y verdura es de 762,26 g/día para el grupo control, y de 737,94 g/día para el grupo intervención; superando en ambos casos holgadamente los 400 g/día recomendados por la OMS (Amine et al., 2003), y acercando este tipo de dieta hacia una alimentación con predominancia vegetal. Este nivel de consumo de vegetales, podría ser otro de los factores que explicase las variaciones sintomatológicas de nuestro estudio.

Sin embargo, el objetivo de esta tesis no radica en la valoración del efecto de los compuestos de la dieta de forma aislada, sino a través de su efecto conjunto. Es por ello que, se ha compilado la información dietética a través de diferentes índices compuestos, como es el caso del DII para evaluar el potencial inflamatorio global de la alimentación.

Como se vio anteriormente, variaciones en el DII no se han correlacionado con variaciones en la sintomatología asociada a la AR, sin embargo, un DII bajo sí parece ayudar a mantener la actividad de la enfermedad baja a lo largo del tiempo ($DAS-VSG \leq 3.2$) (Matsumoto et al., 2021). Antagónicamente, en nuestro estudio, pudo comprobarse cómo la tendencia de mejora

en el DII del grupo control tuvo una cierta similitud con la tendencia progresiva de disminución de síntomas. Y de igual modo, en el grupo intervención, la mejora del DII en las evaluaciones de los 4 meses y final, corresponde con la mejora de los síntomas en dichos momentos; así como el empeoramiento del DII a los 8 meses, se correlaciona con el aumento de los índices de actividad de la enfermedad.

Al mismo tiempo, cuando el total de pacientes se subdividió por grupos en función de su DII medio anual, obviando los grupos control e intervención, se advirtió que los pacientes que habían llevado un DII más bajo (anti-inflamatorio) a lo largo del ensayo, experimentaron una mejora de los síntomas mayor y significativa, en comparación con los que habían llevado un DII medio o alto (pro-inflamatorio). Concretamente, el porcentaje de mejora en el índice SDAI fue de 50.70% para el grupo DII bajo (anti-inflamatorio), del 29.20% para el grupo DII medio, y del 10.97% para el grupo DII alto (pro-inflamatorio) [Tabla 23]. Del mismo modo, los porcentajes de mejora para el DAS28-PCR fueron de 28.11%, 15.72% y 3.48%, respectivamente [Tabla 28]; y para la versión DAS-VSG, de 24.28%, 15.52% y 10.85% [Tabla 29]. Estos datos concuerdan con los hallados por el reciente ensayo de Vadell *et al.* dónde se percibió una mejoría en los valores de DAS28-VSG tras la aplicación de un patrón dietético antiinflamatorio.

De igual modo, y utilizando los criterios de respuesta para ensayos clínicos de *la European League Against Rheumatism* (EULAR) (A. M. van Gestel *et al.*, 1996), podemos observar cómo en nuestra muestra de pacientes, aquellos que tenían un DII más bajo redujeron su actividad DAS28-VSG en 1.13 unidades, considerando ésta, una respuesta al tratamiento “moderada”, y cercana de ser una “buena respuesta”. Sin embargo, los grupos con DII medio y alto, únicamente experimentaron una mejora clínica del DAS28-VSG de 0.41 y 0.39 unidades, respectivamente; siendo en sendos casos, considerados como “no respondedores” al tratamiento dietético.

Del mismo modo que el DII se ha utilizado para describir un patrón alimentario pro o antiinflamatorio en nuestro grupo de pacientes, el cuestionario MEDAS se ha utilizado como referente de adhesión a la Dieta Mediterránea, sirviendo como método de evaluación de nuestras pautas basadas en este estilo de alimentación.

Si bien es cierto que existe un buen respaldo científico en lo que respecta al efecto de la Dieta Mediterránea sobre la inflamación sistémica (Casas *et al.*, 2014; Oliviero *et al.*, 2015), su relación con la sintomatología reumática, aunque probablemente positiva, no es tan concluyente (Forsyth *et al.*, 2018; Vranou *et al.*, 2020). A pesar de ello, existen varios estudios de intervención que han obtenido resultados positivos tras su seguimiento. Sköldstam *et al.*

evaluó el efecto de la Dieta Mediterránea sobre un grupo de 51 pacientes con AR, hallando una mejora clínica en aquellos pacientes que se encontraban dentro del grupo de DM; concretamente, en parámetros como el nivel de dolor, nº de articulaciones inflamadas, valores de PCR, HAQ y DAS28 (Sköldstam et al., 2003). Estos datos han sido respaldados posteriormente por otros autores, como en el ensayo de McKellar sobre 130 participantes, dónde también se observó una mejora en los niveles de dolor, HAQ y rigidez articular matutina, tras seguir un patrón dietético mediterráneo (McKellar et al., 2007).

En nuestro estudio, la adherencia a la DM monitorizada de forma semanal, confirmó un incremento progresivo para el grupo control, pasando de un valor inicial de 8.50 a 10.27 puntos al final del ensayo; siendo el primer cuatrimestre, el periodo en el que se produjo una mejoría más notable. Estos datos tienen una tendencia similar a la observada en los niveles de actividad de la enfermedad, cuantificada tanto por SDAI, como por DAS28-PCR. En consonancia, el grupo intervención también experimentó una mejora en la adherencia a la DM, pasando de un valor inicial de 8.73, hasta un valor final de 10.48 puntos [Tabla 8]. Si bien es cierto que, en este grupo, la tendencia progresiva de mejora, se ve interrumpida ligeramente por un descenso de la adherencia en la tercera evaluación; coincidiendo, de nuevo, con un empeoramiento de los síntomas identificado por todos los métodos de evaluación utilizados. Estos datos sugieren que, la adherencia a la DM podría ser otro de los factores que intervienen en las modificaciones sintomatológicas observadas.

6.4.2. Relación entre actividad de la enfermedad y estado ponderal

Por otro lado, y pese a que las modificaciones antropométricas no eran el foco, ni el objetivo de la investigación; un cambio de hábitos alimentarios podría conllevar una alteración de las mismas. En este caso, no se observaron cambios estadísticamente significativos ni en los valores de peso, ni en las cifras de grasa corporal (salvo para el grupo intervención a los 4 meses evaluado mediante bioimpedancia); sin embargo, se observó una tendencia lineal descendente para el grupo control, tanto en el peso, como en el porcentaje graso medido a través de pliegues cutáneos. De igual modo, y para el mismo grupo, también se advirtió una tendencia descendente no significativa en la sintomatología evaluada por los diferentes índices. Al mismo tiempo, dentro del grupo intervención se observa una tendencia oscilante para el peso y la grasa corporal, con una mejora a los 4 meses de evaluación, y un empeoramiento posterior; que de nuevo, se correlaciona con la tendencia sintomatológica. Es por ello que, otra de las posibles explicaciones de la tendencia a la mejora/empeoramiento en

la actividad de la enfermedad, podría estar asociada a la ligera variación de las medidas ponderales. Hecho, que a su vez, ya han sido descrito por otros autores (Y. Liu et al., 2017).

6.5. Tratamiento farmacológico

La prescripción farmacológica es la base del tratamiento terapéutico de la AR, y a su vez, uno de los principales factores que regulan la actividad de la enfermedad. Por este motivo, y de cara a monitorizar la severidad y evolución de la AR, es necesario controlar los cambios de este apartado.

Concretamente, en nuestro grupo de pacientes el tratamiento farmacológico primario fue cuantificado mediante PTIS-RA. A través de esta herramienta pudimos identificar una ligera tendencia de reducción progresiva de la medicación para el grupo intervención, mientras que para el grupo control, se observó una disminución más acusada durante el primer cuatrimestre, que se incrementó progresivamente durante los dos cuatrimestres siguientes, aunque sin llegar a los valores iniciales. Este cambio de medicación base para el grupo control, sería otra de las posibles causas de la oscilación en el consumo de medicación a demanda. Y de igual modo, hay que destacar que, las variaciones en el PTIS-RA del grupo control se encuentran estrechamente ligadas a los cambios de 3 únicos pacientes, que a su vez, tuvieron que modificar los niveles de medicación por factores externos a la enfermedad.

Del mismo modo, podemos observar cómo el grupo intervención sufrió un descenso significativo en la pauta farmacológica a los 8 meses; siendo coincidente con el empeoramiento significativo de la actividad de la enfermedad en este punto. Este hecho, en conjunto con explicaciones razonadas en los apartados anteriores, podrían ser los desencadenantes del empeoramiento sintomatológico y dolor percibido en el grupo intervención en este cuatrimestre.

6.5.1. Relación entre tratamiento farmacológico y dieta

Existen diversos ensayos que han identificado un posible efecto de interacción entre la suplementación y/o modificación dietética, y la respuesta a la farmacoterapia; por este motivo, es crucial evaluar la relación entre ambos factores.

Concretamente, los ácidos grasos Omega 3 suplementados durante 3-4 meses en dosis de 2.7g EPA+DHA/día, parecen reducir el consumo de AINEs (Goldberg & Katz, 2007). Es por ello que, la suplementación con Omega 3 podría ser útil como coadyuvante a la terapia tradicional farmacológica. De hecho, se ha comprobado que en pacientes tratados con fármacos modificadores de la enfermedad (DMARDs), la suplementación con Omega 3, no solo disminuiría el consumo de AINEs, sino que también favorecería la remisión de los síntomas (Proudman et al., 2015).

Con tal perspectiva, los suplementos de aceite de pescado, ricos en EPA y DHA, han demostrado ser capaces de reducir el consumo de medicación a demanda tipo AINEs hasta en un 30%, en dosis incluso inferiores a las anteriormente propuestas, de únicamente 2,2g de Omega 3/día (Galarraga et al., 2008). Por este motivo, se ha propuesto que, el efecto antiinflamatorio asociado a los Omega 3 que acarrearía la modificación de síntomas y uso de medicación, podría estar por debajo de esas cifras de 2,7g/día (Miles & Calder, 2012; Senftleber et al., 2017). Sin embargo, no todos autores apoyan esta hipótesis, e inciden en que dosis superiores a los 3g/día podrían suponer un beneficio más notable (Gioxari et al., 2018).

Al mismo tiempo, ciertos micronutrientes como la vitamina D en formato de suplemento a altas dosis, parece reducir el consumo de analgésicos y antiinflamatorios a demanda en pacientes con AR (Brohult & Jonson, 1973); así como la vitamina E en altas dosis, que parece mejorar el control de los síntomas si se utiliza como coadyuvante farmacológico (Helmy et al., 2001).

En nuestro grupo de pacientes el consumo de medicación a demanda presenta una tendencia lineal y sin notables oscilaciones para el grupo intervención, mientras que el grupo control muestra una mayor variabilidad a lo largo del estudio. Los valores base de consumo de EPA y DHA dietético son más altos en el grupo intervención, siendo ésta una de las posibles explicaciones a la estabilidad de este parámetro. Sin embargo, las oscilaciones en el consumo total de Omega 3 de este grupo a lo largo del tiempo, no se ven reflejadas en modificaciones del consumo de medicación a demanda. Además, en ningún caso se llegan a alcanzar las cifras de consumo propuestas por otros autores.

En relación al consumo de micronutrientes, de nuevo, el consumo de vitamina D se encontraría por encima en el grupo intervención, con unos valores que rondarían el cumplimiento de las cifras de ingestas de referencia. Sin embargo, el grupo control se encontraría en valores de ingesta de vitamina D con riesgo de deficiencia. Este podría ser otro de los factores que pudiesen explicar la alta variabilidad hallada en el consumo de medicación

a demanda para el grupo control. Por el contrario, no habría grandes diferencias en lo que respecta al consumo de vitamina E por sendos grupos.

6.5.2. Relación entre tratamiento farmacológico y estado ponderal

En último lugar, también se ha descrito el efecto que puede tener el estado ponderal y la composición corporal en la efectividad del tratamiento farmacológico. Concretamente, se ha asociado el sobrepeso y la obesidad, así como la grasa corporal, con una peor respuesta al tratamiento, pudiendo incentivar así el consumo de medicación a demanda (Ajeganova et al., 2013; Gremese et al., 2013; Heimans et al., 2013; Klaasen et al., 2011).

En nuestro grupo de pacientes no se observaron cambios estadísticamente significativos en el peso a lo largo del estudio, sin embargo, sí que se aprecia una diferencia notable aunque no significativa entre ambos grupos; siendo el grupo intervención el que presenta mayores tasas de sobrepeso y obesidad.

Pese a las observaciones realizadas por otros autores con anterioridad, la estabilidad en el tratamiento farmacológico, así como la intensidad de éste, fue menor en el grupo intervención, y que a su vez presentaba un mayor porcentaje de sobrepeso. Estos datos podrían concordar con los hallados por otros autores de forma aislada, dónde se ha observado que la obesidad podría tener un cierto efecto protector en pacientes seropositivos (anti-PCC) frente a la destrucción articular de pequeñas articulaciones (Tekaya et al., 2011; Van Der Helm-van Mil et al., 2008).

6.6. Análisis de la calidad de vida

Hay muchos factores que pueden determinar la calidad de vida de un paciente con AR; empezando por la propia actividad de la enfermedad, que a su vez, de forma directa, puede alterar la capacidad funcional, vida social y estado de ánimo de los pacientes (Katchamart et al., 2019; Rosa-Gonçalves et al., 2018; Salaffi et al., 2018). Por ello, se pensó que evaluar la calidad de vida de los pacientes con AR, era también una forma indirecta de estimar la evolución de la enfermedad. Para este fin, se utilizaron *test* genéricos de calidad de vida como el EuroQol-5D, cuestionarios de capacidad funcional como el HAQ, cuestionarios de evaluación psicológica como el SCL-90R, y *test* de registro de actividad física como el IPAQ.

6.6.1. Estado general de salud y capacidad funcional

La calidad de vida de los pacientes fue monitorizada mediante el *test* Euro-Qol 5D, dónde una puntuación máxima de 1 indicaría el mejor estado de salud esperable, y valores por debajo de éste implicarían una peor percepción del estado de salud. Nuestra muestra de pacientes parte de una situación inicial, en la que la calidad de vida cuantificada mediante el cuestionario EuroQol 5D, se localiza en un valor medio de 0.65 para el grupo control, y 0.67 para el grupo intervención. Estos valores, a su vez, se encuentran ligeramente por debajo de los hallados en otras muestras de pacientes diagnosticados con AR; concretamente, el ensayo de Hattori *et al.* sobre un grupo de 1005 pacientes obtuvo una media grupal de 0.74 puntos (Hattori et al., 2018), frente a los 0.76 hallados por Hoshi *et al.* sobre 5284 sujetos (Hoshi et al., 2016). De igual modo, se ha definido como punto de corte “aceptable” de percepción de síntomas, un valor de 0.70 puntos (Kvamme et al., 2010). Estos datos, nos indican que nuestros participantes se encontraban al inicio del estudio en unas condiciones de calidad de vida cercanas a las adecuadas, aunque ligeramente peores que las observadas en otros grupos de pacientes con AR.

A partir de la evaluación inicial, el estado de calidad de vida monitorizado de forma semanal (EuroQol 5D semanal), se mantuvo relativamente estable y sin cambios significativos, únicamente superando los 0.70 puntos durante el primer cuatrimestre por el grupo intervención, y alcanzando un valor total de 0.75 [Tabla 36]. Este dato, a su vez, se relaciona con la mejora significativa en la sintomatología percibida en este grupo durante este periodo, así como con la mejora en la adherencia a la Dieta mediterránea.

Al mismo tiempo, la capacidad funcional es otro de los factores que determinan la calidad de vida, y la propia autonomía del paciente. Concretamente, en nuestro grupo de participantes, y monitorizado mediante el cuestionario HAQ, se identificaron unos valores de 0.875 para el grupo control, y 0.833 para el grupo intervención [Tabla 40]. Los valores de referencia para el cuestionario HAQ oscilan desde 0 a 3 puntos, siendo respectivamente categorizados como “capacidad absoluta de realización de tareas cotidianas” e “incapacidad total de realización de tareas cotidianas”.

Existen diversos factores que determinan el resultado de esta capacidad funcional, entre los que destacan la propia actividad de la enfermedad, la edad, y el sexo del paciente (Norton et al., 2014). En este último caso, el sexo femenino tiene una mayor predisposición a presentar cifras superiores de discapacidad; habitualmente asociado al menor volumen muscular. Este hecho se corrobora en el ensayo de Intriago *et al.* sobre una muestra de 100 participantes, dónde se contrastaron las diferencias entre los valores de hombres y mujeres, siendo de 0.37 y 1.12 puntos, respectivamente (Intriago et al., 2019)

Es por ello, que para comparar nuestra muestra con otras poblaciones, deben de tenerse en cuenta estos factores. Concretamente, hay que considerar que nuestro grupo control posee una mediana de edad de 62 años y está formado por un 85.7% de mujeres; y el grupo intervención, 56 años de mediana y 86.7% de mujeres.

Otros ensayos, como el da Zhou *et al.* sobre un grupo de 807 participantes, con una media de edad de 55 años y una proporción del 81.3% de mujeres, hallaron resultados de capacidad funcional ligeramente mejores que los vistos en nuestra muestra; concretamente, con valores de 0.750 puntos (Zhou et al., 2018). Sin embargo, también podemos encontrar otros ensayos en los cuáles la capacidad funcional percibida es más limitada; como es el estudio de Lillegraven *et al.* sobre una muestra de 1041 sujetos y una proporción de mujeres del 78.2%, y dónde la franja de participantes entre 40-59 años se situó en unos valores de 0.90 puntos, y la franja de 60-74 años en 1.08 puntos (Lillegraven & Kvien, 2007).

Además de la edad y el género, la propia actividad de la enfermedad y el dolor que ésta conlleva, son otros de los factores determinantes en la capacidad funcional. De hecho, se ha constatado que un nivel de dolor inferior a 4.0 puntos cuantificado mediante escalas VAS, se correspondería con una capacidad funcional de HAQ de 0.9 puntos, frente a valores de dolor en escalas VAS superiores a 4.0 puntos, que podrían alcanzar cifras HAQ de 1.5 puntos (Vergne-Salle et al., 2020). En nuestra muestra de participantes, las escalas VAS de dolor cuantificadas de forma semanal muestran un ligero incremento para el grupo intervención, y

un valor relativamente constante para el grupo control; en cualquier caso, el promedio anual para el grupo control fue de 4.09 puntos, frente a los 3.62 puntos del grupo intervención [Tabla 34 y Figura 46]. En ambos casos, parece existir una tendencia similar entre estos valores de dolor y los encontrados en el HAQ semanal; siendo de ligero empeoramiento para el grupo intervención durante el último cuatrimestre, y mantenimiento o ligera mejora para el grupo control.

6.6.1.1. Relación entre dieta, calidad de vida y capacidad funcional.

Algunos estudios han denotado el efecto que podría tener la propia alimentación sobre la calidad de vida y el estado funcional en este tipo de pacientes. Más específicamente, Sköldstam *et al.* advirtió cómo el seguimiento de un patrón dietético mediterráneo podía mejorar los niveles de actividad de la enfermedad, y consecuentemente, el dolor y la capacidad funcional evaluada mediante HAQ (Sköldstam *et al.*, 2003). Estos datos fueron posteriormente confirmados por McKellar *et al.* quién demostró que la adherencia a la Dieta mediterránea podía mejorar niveles de dolor y del HAQ, sobre un grupo de 130 participantes (McKellar *et al.*, 2007). Más recientemente, estos datos han sido reforzados por Ingegnoli *et al.*, encontrando no solo una mejora en la capacidad funcional, sino también para el estado de salud general auto-percibido (Ingegnoli *et al.*, 2020).

En nuestro conjunto de pacientes, la adherencia al patrón de alimentación mediterráneo sigue una progresión similar para ambos grupos, siendo la mejora más notable en el primer cuatrimestre. A pesar de que durante este primer periodo se observa una mejora en la capacidad funcional y calidad de vida para ambos grupos, y que podría correlacionarse con esos cambios de hábitos alimentarios, el comportamiento y la tendencia posterior en estos parámetros de calidad de vida, no serían explicables con los datos observados de adherencia a la DM. Sin embargo, la subcategorización de los grupos en función del DII nos permitió observar una tendencia no significativa, aunque de mejora, tanto para la capacidad funcional como para el estado de salud general en el grupo que presentó un DII medio anual más bajo (antiinflamatorio), frente a los grupos “DII Medio” y “DII Alto”.

Al mismo tiempo, el consumo de vegetales, pescados y mariscos parece asociarse, no solo con la mejora en la actividad de la enfermedad, sino también con la propia capacidad funcional de los pacientes cuantificada mediante HAQ (Murakami *et al.*, 2020). Concretamente, en nuestro grupo de pacientes, y monitorizado mediante FFQ anual al final del estudio, podemos observar cómo para ambos grupos se cubren los requerimientos de estos grupos de alimentos.

6.6.1.2. Relación entre estado ponderal, calidad de vida y capacidad funcional.

Como ya se ha estudiado con anterioridad, tanto la grasa corporal, como el IMC podrían tener un efecto directo sobre la actividad de la enfermedad y la capacidad funcional (Son et al., 2021; Vidal et al., 2015).

En nuestra muestra de pacientes, las curvas y tendencia del HAQ también parecen tener un comportamiento similar a las observadas en el peso y la masa grasa. Observándose en ambas una tendencia suave pero progresivamente descendente de para el grupo control, y una curva de tipo U para el grupo intervención.

6.6.2. Estado psicológico

Cada vez existe más evidencia que relaciona la artritis reumatoide con diferentes trastornos de conducta. Por este motivo, se utilizó el cuestionario SCL-90R para identificar y considerar esta variable. En nuestra muestra de pacientes se realizaron 2 valoraciones, una al inicio y otra al final de estudio.

Como se detalló en el apartado de resultados, al cotejar los datos, únicamente el grupo control experimentó una mejora significativa entre los diferentes parámetros analizados; específicamente, en las escalas de obsesión (OBS), sensibilidad interpersonal (INT), ansiedad fóbica (FOB), además del índice global de severidad (GSI) y el total de síntomas positivos (PST). Estos datos podrían explicarse, en parte, si consideramos que el grupo control fue el único que experimentó un cambio significativo en la sintomatología de principio a fin del estudio, cuantificado mediante SDAI y DAS28-PCR. Por el contrario, el grupo intervención, que aun obteniendo mejoras clínicas en la actividad de la enfermedad, éstas no fueron significativas cuando se compararon los puntos inicial y final; y no presentaron tampoco cambios significativos en el estado psicológico.

De forma más concreta, uno de los factores psicológicos que más se ha estudiado en relación a la artritis reumatoide es la depresión. Más allá de la percepción de limitación física, dolor y fatiga, que podría desencadenar un cuadro afectivo negativo; existe una plausibilidad biológica cada vez más respaldada, que relaciona las alteraciones inflamatorias que se producen durante el desarrollo de la AR y los propios síntomas depresivos (Vallerand et al., 2019). Por un lado, la propia inflamación sistémica es responsable de los cuadros de dolor y fatiga asociados a estos pacientes, y por consiguiente, de su relación indirecta con la depresión; sin embargo, existen

otros mecanismos biológicos adicionales que podrían explicar esta relación de forma más directa (Nerurkar et al., 2019).

Consecuente con esta relación, es esperable que la prevalencia de depresión se vea incrementada en este tipo de pacientes comparados con la población sana. De hecho, el meta-análisis de Matcham *et al.* halló una prevalencia de depresión de entre el 14,8-48% según criterios HADS, y del 38.8% según criterios PHQ-9 (Matcham et al., 2013); datos que fueron confirmados posteriormente por Fu *et al.* encontrando una prevalencia del 48% según criterios HADS, de los cuáles, un 18% correspondería con depresión “mayor” (X. Fu et al., 2017).

A su vez, la propia actividad de la enfermedad del paciente, y el nivel de distintas interleuquinas como IL-6 e IL-17, parece tener una relación directa con las tasas de depresión (Figueiredo-Braga et al., 2018; Y. C. Li et al., 2019). Y de igual modo, ésta depresión presenta una alta correlación inversa con la calidad de vida del paciente (Bardwell et al., 2002), y su propia capacidad funcional (Rogers et al., 2015); ambos, parámetros clave de evolución de la enfermedad.

Al comienzo de nuestro estudio, la prevalencia de síntomas depresivos clínicos evaluados mediante el cuestionario SCL-90R fue del 50% para el grupo control [Tabla 45], y del 40% para el grupo intervención [Tabla 46]; datos que concuerdan con los anteriormente propuestos por otros autores (X. Fu et al., 2017; Matcham et al., 2013).

6.6.3. Actividad física

El estado físico de los pacientes, así como su nivel de actividad física, son parámetros que determinan de forma directa la calidad de vida de los pacientes, y de igual modo, la calidad de vida previa también influirá en la actividad física desarrollada; creando un círculo de retroalimentación.

El efecto que tiene el ejercicio físico sobre la salud de los pacientes con AR ha sido ampliamente documentado. Pese a que todavía no se conoce con exactitud qué tipo de ejercicio sería el más adecuado y las dosis concretas recomendadas (Hu et al., 2021), sí parece existir una relación entre la actividad física desarrollada por estos pacientes, y la mejora del dolor, la calidad de vida, la capacidad funcional, y la fatiga auto-percibida (Cramp et al., 2013; Geneen et al., 2017; E. J. F. Santos et al., 2019); así como con mejoras sobre síntomas depresivos (Kelley et al., 2015; Kelley & Kelley, 2016). Además, estas mejoras son achacables

tanto al ejercicio aeróbico (Baillet et al., 2010), como al ejercicio de fuerza (Baillet et al., 2012). Sin embargo, cabe mencionar que los pacientes con AR realizan habitualmente menos ejercicio que los sujetos sanos, y especialmente si nos referimos a ejercicios de intensidad moderada o vigorosa (Hernández-hernández et al., 2014).

Concretamente, en nuestro estudio se halló una actividad física media inicial para el grupo control de 1311 ± 623 MET-minuto/semana, y de 1438.3 ± 904.1 para el grupo intervención [Tabla 42]. Datos que, a su vez, quedan por debajo de los encontrados por otros autores sobre grupos de pacientes con AR, y que llegan a alcanzar cifras superiores a los 3000 MET-minuto/semana (Hernández-hernández et al., 2014). Sin embargo, cabe destacar que estos datos pueden verse fuertemente influenciados por el género y edad media del grupo de participantes (Mielgo-Ayuso et al., 2016).

En la presente tesis, ambos grupos experimentan un incremento no significativo en la actividad física realizada durante el primer cuatrimestre, que se reduce posteriormente durante el resto del estudio. Hallazgo que podría correlacionarse con la mejora sintomatológica percibida durante este primer periodo, y que concretamente, es más aguda que la observada durante los cuatrimestres siguientes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la mejora sintomatológica derivada de otros factores como la dieta, podría haber llevado a desarrollar más actividad física; aunque no podemos descartar tampoco la idea de que la propia actividad física, fuese uno de los factores que indujeran la mejora en la actividad de la enfermedad de forma independiente.

6.7. Evaluación bioquímica

La evaluación y monitorización bioquímica es imprescindible para valorar la evolución de la enfermedad, así como para estimar el riesgo asociado a otras comorbilidades derivadas de la AR. Entre los parámetros más estudiados se encuentran diferentes factores que pueden afectar al riesgo cardiovascular, especialmente el perfil lipídico; pero también distintos marcadores inflamatorios, que a su vez, algunos de ellos, formaran parte de las ecuaciones de estimación de actividad de la enfermedad.

6.7.1. Marcadores inflamatorios

Cualquiera de los factores involucrados en el proceso inflamatorio; como eicosanoides, agentes quimiotácticos, moléculas de adhesión, reactantes de fase aguda, citoquinas, etc., podrían utilizarse para monitorizar el proceso inflamatorio. Sin embargo, las interleuquinas y las proteínas de fase aguda son las más utilizadas, ya sea por su especificidad o por la economía de su análisis, respectivamente.

Tanto la Proteína C reactiva (PCR), como la Velocidad de sedimentación globular (VSG), son dos marcadores inflamatorios ampliamente utilizados en reumatología clínica (Alperi-López et al., 2014). Además, éstas forman parte de las ecuaciones de evolución de la actividad de la enfermedad anteriormente revisadas, como DAS28 (Daniel Aletaha & Smolen, 2006; Prevoo et al., 1995) y SDAI (J. S. Smolen et al., 2003b).

Los valores medios de PCR hallados para nuestros pacientes al inicio del estudio, fueron de 0.44 ± 0.34 mg/dL para el grupo control, y de 0.49 ± 0.37 para el grupo intervención [Tabla 50], mientras que los niveles de VSG fueron de 20.43 ± 13.61 mm/1h y 24.04 ± 14.27 , respectivamente [Tabla 52]. En el caso de la PCR, dichos valores se localizan por debajo de los observados en otras muestras estatales de pacientes, que rondarían los 1 mg/dL; sin embargo, las cifras de VSG se hallarían en valores similares (23.5 mm/1h) (López-Longo et al., 2018).

A lo largo del estudio se observa una estabilidad en los valores de PCR para ambos grupos, salvo para el grupo intervención en la evaluación de los 8 meses, dónde se incrementan las cifras medias hasta 0.99 mg/dL. De todos modos, cabe destacar que esta variación se encuentra ligada al incremento drástico de los niveles de PCR de un único paciente; por lo que podría concluirse que la variabilidad en las cifras de PCR es prácticamente nula. Contrariamente, los valores de VSG experimentan una reducción progresiva para ambos

grupos, viéndose únicamente alterada por un incremento de los niveles en el grupo control al final del estudio.

Con anterioridad, ya se ha demostrado el efecto que podrían tener las modificaciones dietéticas sobre estos marcadores inflamatorios. Concretamente, y en relación con nuestro tipo de intervención, se ha observado que un patrón dietético mediterráneo podría mejorar los niveles de PCR tanto en población sana (Nordmann et al., 2011; Papadaki et al., 2020), como en pacientes con AR (Sköldstam et al., 2003); y de igual modo, la adherencia a una dieta con carácter antiinflamatorio podría tener también efecto sobre estos marcadores (Cavicchia et al., 2009; Shivappa et al., 2013).

A pesar de ello, en nuestro estudio no parece observarse una relación directa de los marcadores inflamatorios con la alimentación cuando se estudian en función de la pertenencia al grupo control/intervención. En cambio, cuando los pacientes se estratifican en función de su *Dietary Inflammatory Index* (DII), puede observarse cómo los que han llevado una dieta más antiinflamatoria (DII bajo), presentan una mejor evolución en los valores de PCR. Concretamente, el grupo que ha seguido una dieta con “DII bajo” experimentó una reducción de los valores de PCR del 20.44%; frente a los pacientes del DII medio y alto, que experimentan un incremento del 42.56% y 36.23%, respectivamente [Tabla 51]. En el caso de la VSG, el grupo con DII bajo muestra una mejora del 19.27%, frente a un empeoramiento del 16.67% en el grupo “DII medio”, y contrariamente a lo esperado, en el grupo “DII alto” se observa una mejora del 33.13% [Tabla 53]. Salvo para este último caso, el resto de datos corresponden con lo esperado, y previamente documentado por otros autores. De todos modos, y a pesar de estas tendencias, los cambios permanecen sin ser estadísticamente significativos.

Por otro lado, también puede estudiarse el comportamiento de diversas interleuquinas, como reflejo del estado inflamatorio. Entre ellas, la IL-1 β , IL-6, IL-17 y TNF- α han sido las más estudiadas por su relación con la patología reumática (Choy & Payani, 2001; Hochberg et al., 2019).

Concretamente, en nuestro estudio, únicamente se detectaron cambios significativos durante el primer cuatrimestre para las interleuquinas analizadas en el grupo control; correspondiendo con un incremento de la IL-10 y TNF- α , y un descenso de la IL-17 [Tabla 54]. Mientras que los cambios observados en la IL-10 y IL-17 indicarían una mejora del perfil inflamatorio, el aumento de los valores de TNF- α nos ofrecería un resultado contradictorio. Paradójicamente, el grupo intervención, aun manifestando una mejora clínica significativa en los diferentes

índices de actividad de la enfermedad, no obtuvo ningún cambio significativo en las concentraciones de citocinas séricas durante este periodo.

6.7.2. Perfil lipídico

El perfil lipídico es otro de los aspectos que pueden verse alterados por la Artritis reumatoide. De forma más concreta, se ha observado cómo los pacientes con una actividad de la enfermedad elevada, presentan valores de Colesterol total y LDL inferiores a los vistos en la población sana (Boyer et al., 2012; K. P. Liao et al., 2013); y de igual modo, estos pacientes también muestran niveles de colesterol sérico HDL menores, y triglicéridos por encima de las cifras percibidas en pacientes sin AR (de Groot et al., 2015; Filippatos et al., 2013; Georgiadis et al., 2008; Ormseth & Stein, 2016). A pesar de ello, el tratamiento farmacológico utilizado para tratar la AR, y especialmente los inhibidores de TNF- α y el metotrexato, pueden incrementar los niveles de colesterol HDL (Claire Immediato Daien et al., 2012; Navarro-Millán et al., 2013; Rho et al., 2009; Xie et al., 2021).

De forma más detallada, y como ya se ha mencionado en el apartado de resultados, nuestro grupo de pacientes presenta valores ligeramente por encima de las recomendaciones poblacionales para el colesterol total y HDL. Sin embargo, únicamente el grupo intervención mostraría una concentración del colesterol LDL superior a la recomendada (Arnett et al., 2019; Grundy et al., 2019; Perk et al., 2012; Piepoli et al., 2016) [Tabla 47].

Los valores medios de colesterol total iniciales para el grupo control fueron de 204.5 mg/dL, frente a los 211.5 mg/dL en el grupo intervención; datos que a su vez, se encuentran entre los hallados por Boyer *et al.* de 214 mg/dL, y los observados por Liao en 2013, de 185.76 mg/dL (Boyer et al., 2012; K. P. Liao et al., 2013). La evolución de estos valores se mantuvo relativamente constante para el grupo control, y con un ligero descenso no significativo para el grupo intervención a los 4 y 12 meses; no siendo concordante con las variaciones en la medicación, pero coincidiendo con las oscilaciones percibidas en la ingesta de Omega 3.

Al mismo tiempo, los valores medios iniciales de colesterol LDL fueron de 113.9 y 129.9 mg/dL, para el grupo control e intervención, respectivamente. Datos que, de nuevo, se encuentran entre los observados en otras cohortes de pacientes con AR (104.75-128 mg/dL) (Boyer et al., 2012; K. P. Liao et al., 2013). En ambos casos, la evolución de los valores se mantuvo relativamente constante; con oscilaciones máximas de ± 3.3 mg/dL. La diferencia entre ambos

grupos en el punto inicial podría explicarse, al menos en parte, por los propios niveles de actividad de enfermedad, y que se encuentran ligeramente por encima en el grupo control.

Con respecto a los valores medios de colesterol HDL, parten de 71.3 mg/dL en el grupo control, y de 59.6 mg/dL en el grupo intervención. Estos datos corresponden, al menos para el grupo intervención, con los hallados por otros autores (58.41-60 mg/dL) (Boyer et al., 2012; K. P. Liao et al., 2013). Las cifras medias observadas en el grupo control, disminuyen a partir de los 4 meses aunque de forma no significativa, y se mantienen constantes a lo largo del estudio entre 67.6-68.8 mg/dL; datos que podrían ser coincidentes con la reducción de medicación observada a través del PTIS-RA en este primer periodo. De igual modo, las diferencias advertidas en la concentración de colesterol HDL entre ambos grupos, podrían estar asociadas a las diferencias en la medicación prescrita, que es ligeramente superior en el grupo control (Claire Immediato Daïen et al., 2012).

Por otro lado, en el análisis de lipídica de las muestras sanguíneas se observan valores que no reflejan el consumo directo de grasa dietética. Esta discrepancia podría estar asociada al hecho de que existe una distanciaci3n entre la anotaci3n de los registros dietéticos 24h y la toma de muestras sanguíneas, que ronda, como m3nimo, una semana de tiempo. La modificaci3n de grasa dietética, en este caso, ser3a m3s perceptible si se analizasen las reservas grasas y membranas celulares del individuo, antes que el propio suero sangu3neo (Ku et al., 1998).

6.7.3. Riesgo cardiovascular

Como se ha visto anteriormente, los pacientes con AR pueden presentar valores de colesterol total y LDL inferiores a la poblaci3n sana; sin embargo, esto no implica que su riesgo cardiovascular (RCV) sea menor. De hecho, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en estos pacientes, y siendo incluso superior a la observada en sujetos sanos (Choy et al., 2014; Gonzalez et al., 2008); dando lugar a lo que se conoce como “paradoja lipídica” de la AR (Myasoedova et al., 2011). En relaci3n a ello, en nuestra muestra de pacientes podemos observar una alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares; concretamente del 50% de los pacientes en el grupo control, y del 53,30% en el intervenci3n [Tabla 7a].

Con respecto a la valoraci3n lipídica, pese a que pueden utilizarse los valores de las fracciones de colesterol de forma aislada para valorar el riesgo cardiovascular asociado a éstos, la EULAR

recomienda utilizar índices aterogénicos, y concretamente, la relación cT/cHDL (Agca et al., 2016).

En el caso de nuestros pacientes, el cociente cT/cHDL medio en el momento inicial es de 2.99 para el grupo control, y 3.68 para el grupo intervención. Dichos valores se encuentran entre los observados en otros estudios (3.18-3.84) para el caso del grupo intervención; sin embargo, los altos niveles de HDL hallados en el grupo control provocan que este índice aterogénico se vea favorablemente disminuido. A partir de este punto, el grupo control experimenta un ligero incremento en el RCV durante los siguientes 2 cuatrimestres, y que revierte al final del estudio; mientras que el grupo intervención se mantiene estable a lo largo del ensayo, salvo por una ligera disminución al final de éste [Tabla 49].

Además, dentro del contexto de riesgo cardiovascular en la AR, debemos de considerar todos aquellos factores de riesgo tradicionales; como es el caso de la hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la hipercolesterolemia o la obesidad, entre otros (Baghdadi et al., 2015); y siendo que algunos de ellos, son más predominantes en la población reumática, como ocurre con el tabaquismo, la DM2 y el colesterol HDL bajo (Boyer et al., 2011). Sin embargo, el aumento de estos factores de riesgo tradicionales, no explica el excesivo incremento en las tasas de mortalidad CV de pacientes reumáticos.

Actualmente, y como ya queda patente en las recomendaciones de la EULAR para el manejo del riesgo cardiovascular en la AR; dentro de esta patología, además de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, también existen otros, como son los niveles de inflamación, el factor reumatoide positivo o la presencia de anticuerpos anti-CCP (Agca et al., 2016). Estos “nuevos” factores de riesgo representarían, al menos, el 30% del riesgo cardiovascular total en estos pacientes (Crowson et al., 2018). Y es más, la propia actividad de la enfermedad, asociada a los niveles de inflamación, se ha correlacionado con la prevalencia de aterosclerosis en pacientes con AR (Ambrosino et al., 2015). Es por todo ello, que se ha propuesto modificar las ecuaciones de estimación de riesgo cardiovascular para adaptarlas a esta condición (Agca et al., 2016).

De este modo, y considerando la variación en el estado de la enfermedad a lo largo del tiempo en nuestra muestra, es esperable que el RCV se vea reducido para ambos grupos; siendo de forma más lineal para el grupo control.

VII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

A continuación, se describen una serie de limitaciones que se han identificado a la hora de realizar el estudio:

1. La capacidad de reclutamiento de pacientes interesados en seguir un programa de intervención dietética de 1 año de duración fue baja. Hecho que no solo retrasó el inicio del estudio, sino que también limitó el número final de pacientes muy por debajo de los objetivos marcados.
2. Varios pacientes pertenecientes al grupo intervención no alcanzaron a seguir correctamente los cambios dietéticos propuestos; al mismo tiempo que otros pacientes del grupo control cubrieron holgadamente altos estándares de buena alimentación. Este hecho, en conjunto con el bajo número de participantes por cada grupo, pudo distorsionar y enmascarar ciertos resultados de la investigación.
3. Algunos de los pacientes partían de una situación en la que la actividad de la enfermedad se encontraba en estado de remisión, por lo que, incluso aun existiendo beneficio clínico tras la aplicación del tratamiento dietético, no era monitorizable dicho cambio mediante los índices y herramientas utilizadas.
4. Además de la edad y sexo del paciente, existen otros factores que determinan la actividad y evolución de la enfermedad, como el nivel de actividad física, tabaquismo, años desde el diagnóstico, etc. Debido al bajo número de pacientes reclutados, la randomización de los grupos únicamente consideró los factores de edad y sexo, obviando el resto de los mencionados.
5. La intervención dietética propuesta en este estudio se ha basado en un consejo estructurado, dónde existía un cierto grado de libertad en la elección de los alimentos y las cantidades. Las diferencias existentes entre la elección nutricional de los pacientes, así como la adherencia a las pautas podría ser un factor de incertidumbre.

VIII. NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

8. NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

En función de la evidencia actual disponible, y los resultados derivados de esta tesis doctoral, se proponen diferentes líneas de investigación futuras que podrían complementar y profundizar en los hallazgos ya encontrados:

1. La pauta dietética propuesta en esta tesis doctoral persigue monitorizar el cambio sintomatológico a través de un consejo nutricional flexible. Dichas características nos permiten evaluar el cambio durante un periodo más largo de tiempo, además de que se acercan más a las condiciones reales de ingesta, pero puede generar cierta inexactitud debido a esa flexibilidad. Una línea complementaria de investigación sería realizar una intervención dietética basada en las mismas premisas, pero más estricta y durante un periodo de tiempo inferior, donde el control sobre la ingesta fuese mayor.
2. Existen otras patologías reumáticas, que aun siendo de etiopatogenia diferente, presentan un cuadro inflamatorio similar a la AR. Dichas patologías podrían aprovechar un enfoque dietético similar al propuesto en esta tesis para modular la respuesta inflamatoria, y así comprobar el efecto de éste sobre su sintomatología.
3. El grupo control utilizado en este estudio recibió un asesoramiento nutricional de buena alimentación básica. Este hecho nos permitió evaluar si una pauta estrictamente dirigida al control del potencial inflamatorio de la dieta era superior a unas indicaciones de alimentación saludables básicas. Sin embargo, este ensayo podría complementarse con otro grupo que no recibiese ningún tipo de indicación dietética.
4. La capacidad de reclutamiento de pacientes en este estudio fue relativamente limitada, por lo que la replicación de este ensayo con un mayor número de participantes, permitiría esclarecer algunos conceptos que han quedado en duda en este estudio.

IX. CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

En base a los objetivos e hipótesis marcadas en este estudio y los resultados obtenidos, se plantean las siguientes conclusiones:

PRIMERA. Una pauta dietética basada en el control del potencial inflamatorio de la misma, es capaz de reducir los síntomas asociados a la AR, monitorizados mediante la mayoría de los índices de actividad de la enfermedad, como SDAI, DAS28-PCR, DAS28-VSG y CDAI.

SEGUNDA. La estrategia dietética propuesta y el control realizado, mejora la adherencia a la Dieta Mediterránea y permite su mantenimiento a largo plazo.

TERCERA. La intervención dietética propuesta no fue capaz de modificar significativamente la calidad de vida global de los pacientes. Sin embargo, aquellos pacientes que se adhirieron de forma más estricta a un patrón dietético antiinflamatorio, sí mejoraron los valores de este apartado.

CUARTA. Un patrón dietético de predominancia antiinflamatoria parece mejorar la capacidad funcional de los pacientes con AR en comparación con un patrón proinflamatorio, aunque sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

QUINTA. En combinación con el tratamiento farmacológico, un patrón dietético antiinflamatorio podría contribuir en la mejora clínica de los pacientes con AR.

SEXTA. Los valores de PCR y VSG parecen presentar una tendencia de mejora cuando se sigue un patrón dietético antiinflamatorio, frente a uno proinflamatorio; aunque sin encontrarse diferencias significativas entre ellos.

SÉPTIMA. Los cambios positivos percibidos en la actividad de la enfermedad y marcadores inflamatorios tras seguir un patrón dietético antiinflamatorio, podrían disminuir el riesgo cardiovascular asociado a la AR.

X. BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

- Abdulrazaq, M., Innes, J. K., & Calder, P. C. (2017). Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids on arthritic pain: A systematic review. *Nutrition*, 39–40, 57–66. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.12.003>
- Abreu, S., Agostinis-Sobrinho, C., Santos, R., Moreira, C., Lopes, L., Gonçalves, C., Oliveira-Santos, J., Sousa-Sá, E., Rodrigues, B., Mota, J., & Rosário, R. (2019). Association of dairy product consumption with metabolic and inflammatory biomarkers in adolescents: A cross-sectional analysis from the LabMed study. *Nutrients*, 11(10), 2268. <https://doi.org/10.3390/nu11102268>
- Adam, O., Fasse, S., & Ditrich, O. (2009). [Diet in Rheumatic Disease]. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*, 68(7), 549–559. <https://doi.org/10.1007/s00393-009-0507-6>
- Adam, Olaf, Beringer, C., Kless, T., Lemmen, C., Adam, A., Wiseman, M., Adam, P., Klimmek, R., & Forth, W. (2003). Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 23(1), 27–36. <https://doi.org/10.1007/s00296-002-0234-7>
- Afrin, S., Gasparini, M., Forbes-Hernandez, T. Y., Reboredo-Rodriguez, P., Mezzetti, B., Varela-López, A., Giampieri, F., & Battino, M. (2016). Promising Health Benefits of the Strawberry: A Focus on Clinical Studies. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(22), 4435–4449. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b00857>
- Agarwal, S. K., & Brenner, M. B. (2006). Role of adhesion molecules in synovial inflammation. *Current Opinion in Rheumatology*, 18(3), 268–276. <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000218948.42730.39>
- Agca, R., Heslinga, S. C., Rollefstad, S., Heslinga, M., McInnes, I. B., Peters, M. J. L., Kvien, T. K., Dougados, M., Radner, H., Atzeni, F., Primdahl, J., Södergren, A., Wallberg Jonsson, S., Van Rompay, J., Zabalán, C., Pedersen, T. R., Jacobsson, L., De Vlam, K., Gonzalez-Gay, M. A., ... Nurmohamed, M. T. (2016). EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory

joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(1), 17–28.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>

Ajeganova, S., Andersson, M. L., & Hafström, I. (2013). Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: A long-term followup from disease onset. *Arthritis Care and Research*, 65(1), 78–87.
<https://doi.org/10.1002/acr.21710>

Akira, S., & Takeda, K. (2004). Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*, 4(7), 499–511. <https://doi.org/10.1038/nri1391>

Al-Okbi, S. Y. (2014). Nutraceuticals of anti-inflammatory activity as complementary therapy for rheumatoid arthritis. *Toxicology and Industrial Health*, 30(8), 738–749.
<https://doi.org/10.1177/0748233712462468>

Aletaha, D., Landewe, R., Karonitsch, T., Bathon, J., Boers, M., Bombardier, C., Bombardieri, S., Choi, H., Combe, B., Dougados, M., Emery, P., Gomez-Reino, J., Keystone, E., Koch, G., Kvien, T. K., Martin-Mola, E., Matucci-Cerinic, M., Michaud, K., O’Dell, J., ... Felson, D. (2008). Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 67(10), 1360–1364. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.091454>

Aletaha, Daniel, Nell, V. P. K., Stamm, T., Uffmann, M., Pflugbeil, S., Machold, K., & Smolen, J. S. (2005). Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Research & Therapy*, 7(4), 796–806. <https://doi.org/10.1186/ar1740>

Aletaha, Daniel, & Smolen, J. S. (2006). The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 32(1), 9–44. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2005.09.005>

Aletaha, Daniel, Ward, M. M., Machold, K. P., Nell, V. P. K., Stamm, T., & Smolen, J. S. (2005). Remission and active disease in rheumatoid arthritis: Defining criteria for disease activity states. *Arthritis and Rheumatism*, 52(9), 2625–2636. <https://doi.org/10.1002/art.21235>

- Alperi-López, M., Balsa Criado, A., Blanco, R., Hernández, B., Medina Luezas, J., Muñoz, S., Román Ivorra, J., & Nolla, J. (2014). Manual SER de enfermedades reumáticas. In *Elsevier*.
- Alvarez-Nemegyei, J., Buenfil-Rello, F. A., & Pacheco-Pantoja, E. L. (2016). Association Between Body Composition and Inflammatory Activity in Rheumatoid Arthritis. A Systematic Review. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 12(4), 190–195. <https://doi.org/10.1016/j.reumae.2015.09.007>
- Ambrosino, P., Lupoli, R., Minno, A. Di, Tasso, M., Peluso, R., & Di Minno, M. N. D. (2015). Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thrombosis and Haemostasis*, 115(5), 916–930. <https://doi.org/10.1160/TH14-11-0921>
- Amine, E. K., Baba, N. H., Belhadj, M., Deurenberg-Yap, M., Djazayery, A., Forrestre, T., Galuska, D. A., Herman, S., James, W. P. T., M'Buyamba Kabangu, J. R., Katan, M. B., Key, T. J., Kumanyika, S., Mann, J., Moynihan, P. J., Musaiger, A. O., Olwit, G. W., Petkeviciene, J., Prentice, A., ... Yach, D. (2003). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series, No. 916. In *World Health Organization - Technical Report Series (Issue 916)*. <https://doi.org/10.1093/ajcn/60.4.644a>
- Andjelkovic, Z., Vojinovic, J., Pejnovic, N., Popovic, M., Dujic, A., Mitrovic, D., Pavlica, L. J., Stefanovic, D., & Punzi, L. (1999). Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 α (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 17(4), 453–456.
- Aranceta-Bartrina, J., Partearroyo, T., López-Sobaler, A. M., Ortega, R. M., Varela-Moreiras, G., Serra-Majem, L., & Pérez-Rodrigo, C. (2019). Updating the food-based dietary guidelines for the Spanish population: The Spanish society of community nutrition (SENC) proposal. *Nutrients*, 11(11), 2675. <https://doi.org/10.3390/nu11112675>
- Aranceta Bartrina, J., Blay Cortes, G., Carrillo Fernández, L., Fernández García, J. M., Garaulet Aza, M., Gil Hernández, A., Martínez de Victoria, E., Martínez, V., Ortega Anta, R. M., Pérez Rodrigo, C., Quiles Izquierdo, J., Salvador Castel, G., Santiago Neri, S., Serra Majem, L., & Varela Moreira, G. (2018). *Guía de la alimentación saludable para atención primaria*

y colectivos ciudadanos. (pp. 1–29). SENC.

- Arend, W. P., & Firestein, G. S. (2012). Pre-rheumatoid arthritis: Predisposition and transition to clinical synovitis. *Nature Reviews Rheumatology*, 8(10), 573–586. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.134>
- Ariel, A., & Serhan, C. N. (2012). New lives given by cell death: Macrophage differentiation following their encounter with apoptotic leukocytes during the resolution of inflammation. *Frontiers in Immunology*, 3(4), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00004>
- Arita, M., Bianchini, F., Aliberti, J., Sher, A., Chiang, N., Hong, S., Yang, R., Petasis, N. A., & Serhan, C. N. (2005). Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *Journal of Experimental Medicine*, 201(5), 713–722. <https://doi.org/10.1084/jem.20042031>
- Arita, M., Ohira, T., Sun, Y.-P., Elangovan, S., Chiang, N., & Serhan, C. N. (2007). Resolvin E1 Selectively Interacts with Leukotriene B 4 Receptor BLT1 and ChemR23 to Regulate Inflammation. *The Journal of Immunology*, 178(6), 3912–3917. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.6.3912>
- Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., Himmelfarb, C. D., Khera, A., Lloyd-Jones, D., McEvoy, J. W., Michos, E. D., Miedema, M. D., Muñoz, D., Smith, S. C., Virani, S. S., Williams, K. A., Yeboah, J., & Ziaeian, B. (2019). 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. In *Circulation* (Vol. 140, Issue 11). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>
- Arshad, A., Rashid, R., & Benjamin, K. (2007). The effect of disease activity on fat-free mass and resting energy expenditure in patients with rheumatoid arthritis versus noninflammatory arthropathies/soft tissue rheumatism. *Modern Rheumatology*, 17(6), 470–475. <https://doi.org/10.1007/s10165-007-0628-1>
- Asbaghi, O., Sadeghian, M., Nazarian, B., Sarreshtedari, M., Mozaffari-Khosravi, H., Maleki, V.,

- Alizadeh, M., Shokri, A., & Sadeghi, O. (2020). The effect of vitamin E supplementation on selected inflammatory biomarkers in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Scientific Reports*, *10*(17234), 1–17. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41598-020-73741-6>
- Aslam, H., Jacka, F. N., Marx, W., Karatzi, K., Mavrogianni, C., Karaglani, E., Mohebibi, M., Pasco, J. A., O'neil, A., Berk, M., Nomikos, T., Kanellakis, S., Androustos, O., Manios, Y., & Moschonis, G. (2020). The associations between dairy product consumption and biomarkers of inflammation, adipocytokines, and oxidative stress in children: A cross-sectional study. *Nutrients*, *12*(10), 3055. <https://doi.org/10.3390/nu12103055>
- Bae, S. C., Jung, W. J., Lee, E. J., Yu, R., & Sung, M. K. (2009). Effects of antioxidant supplements intervention on the level of plasma inflammatory molecules and disease severity of rheumatoid arthritis patients. *Journal of the American College of Nutrition*, *28*(1), 56–62. <https://doi.org/10.1080/07315724.2009.10719762>
- Baghdadi, L. R., Woodman, R. J., Shanahan, E. M., & Mangoni, A. A. (2015). The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, *10*(2), e0117952. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117952>
- Bagheri-Hosseiniabadi, Z., Imani, D., Yousefi, H., & Abbasifard, M. (2020). Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and risk of rheumatoid arthritis (RA): systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatology*, *3*. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05143-y>
- Baillet, A., Vaillant, M., Guinot, M., Juvin, R., & Gaudin, P. (2012). Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology*, *51*(3), 519–527. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker330>
- Baillet, A., Zeboulon, N., Gossec, L., Combescure, C., Bodin, L. A., Juvin, R., Dougados, M., & Gaudin, P. (2010). Efficacy of cardiorespiratory aerobic exercise in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care and Research*, *62*(7), 984–992. <https://doi.org/10.1002/acr.20146>
- Baker, P. E., Fahey, J. V., & Munck, A. (1981). Prostaglandin inhibition of T-cell proliferation is

mediated at two levels. *Cellular Immunology*, 61(1), 52–61.
[https://doi.org/10.1016/0008-8749\(81\)90353-1](https://doi.org/10.1016/0008-8749(81)90353-1)

Banel, D. K., & Hu, F. B. (2009). Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: A meta-analysis and systematic review. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90(1), 56–63. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27457>

Banning, A., Deubel, S., Kluth, D., Zhou, Z., & Brigelius-Flohé, R. (2005). The GI-GPx gene is a target for Nrf2. *Molecular and Cellular Biology*, 25(12), 4914–4923.
<https://doi.org/10.1128/MCB.25.12.4914-4923.2005>

Bardwell, W. A., Nicassio, P. M., Weisman, M. H., Gevirtz, R., & Bazzo, D. (2002). Rheumatoid Arthritis Severity Scale: A brief, physician-completed scale not confounded by patient self-report of psychological functioning. *Rheumatology*, 41(1), 38–45.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.1.38>

Barra, L., Pope, J., Bessette, L., Haraoui, B., & Bykerk, V. (2011). Lack of seroconversion of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide in patients with early inflammatory arthritis: A systematic literature review. *Rheumatology*, 50(2), 311–316.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq190>

Beaton, G. H. (1994). Approaches to analysis of dietary data: relationship between planned analyses and choice of methodology. *American Journal of Clinical Nutrition*, 59(1 Suppl), 253S-261S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/59.1.253S>

Beker Aydemir, T., Chang, S. M., Guthrie, G. J., Maki, A. B., Ryu, M. S., Karabiyik, A., & Cousins, R. J. (2012). Zinc Transporter ZIP14 Functions in Hepatic Zinc, Iron and Glucose Homeostasis during the Innate Immune Response (Endotoxemia). *PLoS ONE*, 7(10), e48679. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048679>

Beri, D., Malaviya, A. N., Shandilya, R., & Singh, R. R. (1988). Effect of dietary restrictions on disease activity in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 47(1), 69–72.
<https://doi.org/10.1136/ard.47.1.69>

Berk, M., Williams, L. J., Jacka, F. N., O'Neil, A., Pasco, J. A., Moylan, S., Allen, N. B., Stuart, A. L.,

- Hayley, A. C., Byrne, M. L., & Maes, M. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine*, *11*, 200. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>
- Bhalla, A. K., Amento, E. P., Clemens, T. L., Holick, M. F., & Krane, S. M. (1983). Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *57*(6), 1308–1310. <https://doi.org/10.1210/jcem-57-6-1308>
- Bianchi, M. E. (2007). DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *Journal of Leukocyte Biology*, *81*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1189/jlb.0306164>
- Binyamin, K., Herrick, A. L., Carlson, G. L., & Hopkins, S. J. (2011). The effect of disease activity on body composition and resting energy expenditure in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Inflammation Research*, *4*, 61–66. <https://doi.org/10.2147/JIR.S16508>
- Bishayee, A., Bhatia, D., Thoppil, R. J., Darvesh, A. S., Nevo, E., & Lansky, E. P. (2011). Pomegranate-mediated chemoprevention of experimental hepatocarcinogenesis involves Nrf2-regulated antioxidant mechanisms. *Carcinogenesis*, *32*(6), 888–896. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgr045>
- Bjarnason, I., Williams, P., So, A., Zanelli, G. D., Levi, A. J., Gumpel, J. M., Peters, T. J., & Ansell, B. (1984). Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis: effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The Lancet*, *2*(8413), 1171–1174. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)92739-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)92739-9)
- Black, S., Kushner, I., & Samols, D. (2004). C-reactive protein. *Journal of Biological Chemistry*, *279*(47), 48487–48490. <https://doi.org/10.1074/jbc.R400025200>
- Bodine, S. C., & Baehr, L. M. (2014). Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx/atrogen-1. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, *307*(6), E469–E484. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00204.2014>
- Bonaventura, P., Benedetti, G., Albarède, F., & Miossec, P. (2015). Zinc and its role in immunity

and inflammation. *Autoimmunity Reviews*, 14(4), 277–285.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.008>

Bonfiglio, T., & Atwater, E. C. (1969). Heart Disease in Patients With Seropositive Rheumatoid Arthritis: A Controlled Autopsy Study and Review. *Archives of Internal Medicine*, 124(6), 714–719. <https://doi.org/10.1001/archinte.1969.00300220066012>

Bordoni, A., Danesi, F., Dardevet, D., Dupont, D., Fernandez, A. S., Gille, D., Nunes dos Santos, C., Pinto, P., Re, R., Rémond, D., Shahar, D. R., & Vergères, G. (2017). Dairy products and inflammation: A review of the clinical evidence. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(12), 2497–2525. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.967385>

Boyer, J. F., Bongard, V., Cantagrel, A., Jamard, B., Gottenberg, J. E., Mariette, X., Davignon, J. L., Ferrières, J., Ruidavets, J. B., Dallongeville, J., Arveiler, D., Cambon-Thomsen, A., & Constantin, A. (2012). Link between traditional cardiovascular risk factors and inflammation in patients with early arthritis: Results from a French multicenter cohort. *Arthritis Care and Research*, 64(6), 872–880. <https://doi.org/10.1002/acr.21623>

Boyer, J. F., Gourraud, P. A., Cantagrel, A., Davignon, J. L., & Constantin, A. (2011). Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Joint Bone Spine*, 78(2), 179–183. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.07.016>

Bray, C., Bell, L. N., Liang, H., Haykal, R., Kaikow, F., Mazza, J. J., & Yale, S. H. (2016). Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine. *Wisconsin Medical Journal*, 115(6), 317–321.

Brohult, J., & Jonson, B. (1973). Effects of large doses of calciferol on patients with rheumatoid arthritis: A double-blind clinical trial. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2(4), 173–176. <https://doi.org/10.3109/03009747309097085>

Buckley, C. D., Gilroy, D. W., & Serhan, C. N. (2014). Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity*, 40(3), 315–327. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.02.009>

Bullmore, E. (2018). Inflamed depression. *The Lancet*, 392(10154), 1189–1190.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32356-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32356-0)

- Burska, A. N., Sakthiswary, R., & Sattar, N. (2015). Effects of tumour necrosis factor antagonists on insulin sensitivity/resistance in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, *10*(6), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128889>
- Bustamante, M. F., Agustín-Perez, M., Cedola, F., Coras, R., Narasimhan, R., Golshan, S., & Guma, M. (2020). Design of an anti-inflammatory diet (ITIS diet) for patients with rheumatoid arthritis. *Contemporary Clinical Trials Communications*, *17*, 100524. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2020.100524>
- Buyken, A. E., Goletzke, J., Joslowski, G., Felbick, A., Cheng, G., Herder, C., & Brand-Miller, J. C. (2014). Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: Systematic review of observational and interventional studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, *99*(4), 813–833. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.074252>
- Bystrom, J., Evans, I., Newson, J., Stables, M., Toor, I., Van Rooijen, N., Crawford, M., Colville-Nash, P., Farrow, S., & Gilroy, D. W. (2008). Resolution-phase macrophages possess a unique inflammatory phenotype that is controlled by cAMP. *Blood*, *112*(10), 4117–4127. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-12-129767>
- Calder, P. C. (2006). n-3 Polyunsaturated fatty acids , inflammation , and inflammatory. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *83*(6), 1505S-1519S.
- Calder, P. C. (2011). Fatty acids and inflammation: The cutting edge between food and pharma. *European Journal of Pharmacology*, *668*(Suppl 1), S50-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.05.085>
- Calder, P. C., & Yaqoob, P. (2013). *Diet , immunity and inflammation* (P. C. Calder & P. Yaqoob (eds.); 1st Editio). Woodhead Publishing. <https://doi.org/doi.org/10.1016/B978-0-85709-037-9.50029-1>.
- Canhão, H., Rodrigues, A. M., Gregório, M. J., Dias, S. S., Gomes, J. A. M., Santos, M. J., Faustino, A., Costa, J. A., Allaart, C., Gvozdenovic, E., van der Heijde, D., Machado, P., Branco, J. C., Fonseca, J. E., & Silva, J. A. (2018). Common evaluations of disease activity in

- rheumatoid arthritis reach discordant classifications across different populations. *Frontiers in Medicine*, 5, 40. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00040>
- Canter, P. H., Wider, B., & Ernst, E. (2007). The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: A systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology*, 46(8), 1223–1233. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem116>
- Carmona, L. (2002). The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology*, 41(1), 88–95. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.1.88>
- Carr, A. C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 9(11), 1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
- Carter, R. A., O'Donnell, K., Sachthep, S., Cicuttini, F., Boyd, A. W., & Wicks, I. P. (2001). Characterization of a human synovial cell antigen: VCAM-1 and inflammatory arthritis. *Immunology and Cell Biology*, 79(5), 419–428. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1711.2001.01019.x>
- Casas, R., Sacanella, E., & Estruch, R. (2014). The Immune Protective Effect of the Mediterranean Diet against Chronic Low-grade Inflammatory Diseases. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 14(4), 245–254.
- Caughey, G. E., Mantzioris, E., Gibson, R. A., Cleland, L. G., & James, M. J. (1996). The effect on human tumor necrosis factor α and interleukin 1β production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *American Journal of Clinical Nutrition*, 63(1), 116–122. <https://doi.org/10.1093/ajcn/63.1.116>
- Cavicchia, P. P., Steck, S. E., Hurley, T. G., Hussey, J. R., Ma, Y., Ockene, I. S., & Hebert, J. R. (2009). A New Dietary Inflammatory Index Predicts Interval Changes in Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein. *The Journal of Nutrition*, 139, 2365–2372. <https://doi.org/10.3945/jn.109.114025>
- Chakrabarti, S., Jahandideh, F., & Wu, J. (2014). Food-derived bioactive peptides on inflammation and oxidative stress. *BioMed Research International*, 2014, 608979. <https://doi.org/10.1155/2014/608979>

- Chakrabarti, S., & Wu, J. (2015). Milk-derived tripeptides IPP (Ile-Pro-Pro) and VPP (Val-Pro-Pro) promote adipocyte differentiation and inhibit inflammation in 3T3-F442A cells. *PLoS One*, *10*(2), e0117492. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117492>
- Charo, I. F., & Ransohoff, R. M. (2006). Mechanisms of disease: The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *New England Journal of Medicine*, *354*(6), 610–621. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052723>
- Chen, G.-Q., Peng, C.-L., Lian, Y., Wang, B.-W., Chen, P.-Y., & Wang, G.-P. (2021). Association Between Dietary Inflammatory Index and Mental Health: A Systematic Review and Dose–Response Meta-Analysis. *Frontiers in Nutrition*, *8*, 163. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.662357>
- Chiavaroli, L., Lee, D., Ahmed, A., Cheung, A., Khan, T. A., Blanco, S., Mejia, Mirrahimi, A., Jenkins, D. J. A., Livesey, G., Wolever, T. M. S., Rahelić, D., Kahleová, H., Salas-Salvadó, J., Kendall, C. W. C., & Sievenpiper, J. L. (2021). Effect of low glycaemic index or load dietary patterns on glycaemic control and cardiometabolic risk factors in diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The British Medical Journal*, *374*, 1651. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1651>
- Chiavaroli, L., Vigiouliouk, E., Nishi, S. K., Mejia, S. B., Rahelić, D., Kahleová, H., Salas-Salvadó, J., Kendall, C. W. C., & Sievenpiper, J. L. (2019). DASH dietary pattern and cardiometabolic outcomes: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients*, *11*(2), 338. <https://doi.org/10.3390/nu11020338>
- Choy, E., Ganeshalingam, K., Semb, A. G., Szekanecz, Z., & Nurmohamed, M. (2014). Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (United Kingdom)*, *53*(12), 2143–2154. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu224>
- Choy, E., & Payani, G. (2001). Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*, *344*(12), 907–916.
- Cleland, L. G., James, M. J., & Proudman, S. M. (2006). Fish oil: What the prescriber needs to

know. *Arthritis Research and Therapy*, 8(1), 202. <https://doi.org/10.1186/ar1876>

- Comee, L., Taylor, C. A., Nahikian-Nelms, M., Ganesan, L. P., & Krok-Schoen, J. L. (2019). Dietary patterns and nutrient intake of individuals with rheumatoid arthritis and osteoarthritis in the United States. *Nutrition*, 67–68, 110533. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.06.014>
- Craddock, J. C., Neale, E. P., Peoples, G. E., & Probst, Y. C. (2018). Vegetarian-Based Dietary Patterns and their Relation with Inflammatory and Immune Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 10(3), 433–451. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy103>.
- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., Pratt, M., Ekelund, U., Yngve, A., Sallis, J. F., & Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(8), 1381–1395. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>
- Craig, S. M., Yu, F., Curtis, J. R., Alarcón, G. S., Conn, D. L., Jonas, B., Callahan, L. F., Smith, E. A., Moreland, L., Bridges, S. L., & Mikuls, T. R. (2010). Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in african americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 37(2), 275–281. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090705>
- Cramp, F., Hewlett, S., Almeida, C., Kirwan, J. R., Choy, E. H. S., Chalder, T., Pollock, J., & Christensen, R. (2013). Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008322.pub2>
- Cross, M. J., Smith, E. U. R., Zochling, J., & March, L. M. (2009). Differences and Similarities Between Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis: Epidemiology. *Clin Exp Rheumatol.*, 27(4 Suppl 55), S36-42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19822044/>
- Crowson, C. S., Rollefstad, S., Ik Dahl, E., Kitas, G. D., van Riel, P. L. C. M., Gabriel, S. E., Matteson, E. L., Kvien, T. K., Douglas, K., Sandoo, A., Arts, E., Wållberg-Jonsson, S., Innala, L., Karpouzas, G., Dessein, P. H., Tsang, L., El-Gabalawy, H., Hitchon, C., Pascual Ramos, V.,

- ... Semb, A. G. (2018). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(1), 48–54. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211735>
- Cunningham, N. R., & Kashikar-Zuck, S. (2013). Nonpharmacological treatment of pain in rheumatic diseases and other musculoskeletal pain conditions. *Current Rheumatology Reports*, 15(2), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s11926-012-0306-y>
- Czumaj, A., & Śledziński, T. (2020). Biological role of unsaturated fatty acid desaturases in health and disease. *Nutrients*, 12(2), 356. <https://doi.org/10.3390/nu12020356>
- Daïen, Claire I., & Sellam, J. (2015). Obesity and inflammatory arthritis: Impact on occurrence, disease characteristics and therapeutic response. *RMD Open*, 1(1), e000012. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000012>
- Daïen, Claire Immediato, Duny, Y., Barnetche, T., Daurès, J. P., Combe, B., & Morel, J. (2012). Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: A systematic review with meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71(6), 862–868. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201148>
- Darlington, L. G., Ramsey, N. W., & Mansfield, J. R. (1986). Placebo-Controlled, Blind Study of Dietary Manipulation Therapy in Rheumatoid Arthritis. *The Lancet*, 1(8475), 236–238. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)90774-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90774-9)
- das Chagas-Medeiros, M. M., Gurgel-Barreto de Oliveira, B. M., Medeiros de Cerqueira, J. V., de Souza-Quixadá, R. T., & Xavier de Oliveira, Í. M. (2015). Correlation of rheumatoid arthritis activity indexes (Disease Activity Score 28 measured with ESR and CRP, Simplified Disease Activity Index and Clinical Disease Activity Index) and agreement of disease activity states with various cut-off points in a Nor. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 55(6), 477–484. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.12.005>
- Davidson, E. A., Pickens, C. A., & Fenton, J. I. (2018). Increasing dietary EPA and DHA influence estimated fatty acid desaturase activity in systemic organs which is reflected in the red blood cell in mice. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 69(2), 183–191. <https://doi.org/10.1080/09637486.2017.1348494>

- De Carvalho Vidigal, F., Guedes Cocate, P., Pereira, L. G., De Cássia, R., & Alfenas, G. (2012). The role of hyperglycemia in the induction of oxidative stress and inflammatory process. *Nutrición Hospitalaria*, *27*(5), 1391–1398. <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.5.5917>
- de Groot, L., Jager, N. A., Westra, J., Smit, A. J., Kallenberg, C. G. M., Posthumus, M. D., & Bijl, M. (2015). Does reduction of disease activity improve early markers of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients? *Rheumatology*, *54*(7), 1257–1261. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu459>
- De Rooy, D. P. C., Van Nies, J. A. B., Kapetanovic, M. C., Kristjansdottir, H., Andersson, M. L. E., Forslind, K., Van Der Heijde, D. M. F. M., Gregersen, P. K., Lindqvist, E., Huizinga, T. W. J., Gröndal, G., Svensson, B., & Van Der Helm-Van Mil, A. H. M. (2014). Smoking as a risk factor for the radiological severity of rheumatoid arthritis: A study on six cohorts. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *73*(7), 1384–1387. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203940>
- Della Corte, K. W., Perrar, I., Penczynski, K. J., Schwingshackl, L., Herder, C., & Buyken, A. E. (2018). Effect of dietary sugar intake on biomarkers of subclinical inflammation: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Nutrients*, *10*(5), 606. <https://doi.org/10.3390/nu10050606>
- Deopurkar, R., Ghanim, H., Friedman, J., Abuaysheh, S., Sia, C. L., Mohanty, P., Viswanathan, P., Chaudhuri, A., & Dandona, P. (2010). Differential effects of cream, glucose, and orange juice on inflammation, endotoxin, and the expression of toll-like receptor-4 and suppressor of cytokine signaling-3. *Diabetes Care*, *33*(5), 991–997. <https://doi.org/10.2337/dc09-1630>
- Derogatis, L. . (1977). SCL-90-R: Administration, Scoring & Procedures. Manual II. *Clinical Psychometric Research*.
- Derosa, G., Maffioli, P., Simental-Mendía, L. E., Bo, S., & Sahebkar, A. (2016). Effect of curcumin on circulating interleukin-6 concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological Research*, *111*, 394–404. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.004>

- Di Giuseppe, D., Discacciati, A., Orsini, N., & Wolk, A. (2014). Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: A dose-response meta-analysis. *Arthritis Research and Therapy*, *16*(2), R61. <https://doi.org/10.1186/ar4498>
- Di Liberto, D., Locati, M., Caccamo, N., Vecchi, A., Meraviglia, S., Salerno, A., Sireci, G., Nebuloni, M., Caceres, N., Cardona, P. J., Dieli, F., & Mantovani, A. (2008). Role of the chemokine decoy receptor D6 in balancing inflammation, immune activation, and antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Journal of Experimental Medicine*, *205*(9), 2075–2084. <https://doi.org/10.1084/jem.20070608>
- Diamanti, A. P., Panebianco, C., Salerno, G., Di Rosa, R., Salemi, S., Sorgi, M. L., Meneguzzi, G., Mariani, M. B., Rai, A., Iacono, D., Sesti, G., Paziienza, V., & Laganà, B. (2020). Impact of mediterranean diet on disease activity and gut microbiota composition of rheumatoid arthritis patients. *Microorganisms*, *8*(12), 1989. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8121989>
- Dima, C., Assadpour, E., Dima, S., & Jafari, S. M. (2020). Bioavailability of nutraceuticals: Role of the food matrix, processing conditions, the gastrointestinal tract, and nanodelivery systems. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, *19*(3), 954–994. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12547>
- Dissick, A., Redman, R. S., Jones, M., Rangan, B. V., Reimold, A., Griffiths, G. R., Mikuls, T. R., Amdur, R. L., Richards, J. S., & Kerr, G. S. (2010). Association of Periodontitis With Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. *Journal of Periodontology*, *81*(2), 223–230. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090309>
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry*, *67*(5), 446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
- Durnin, J. V., & Womersley, J. (1974). Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *The British Journal of Nutrition*, *32*(1), 77–97. <https://doi.org/doi:10.1079/bjn19740060>.

- Duró-Pujol, J. C. (2010). *Reumatología clínica* (J. C. Duró-Pujol (ed.); 1a ed.). Elsevier.
- Edmonds, S. E., Winyard, P. G., Guo, R., Kidd, B., Merry, P., Langrish-Smith, A., Hansen, C., Ramm, S., & Blake, D. R. (1997). Putative analgesic activity of repeated oral doses of vitamin E in the treatment of rheumatoid arthritis. Results of a prospective placebo controlled double blind trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *56*(11), 649–655. <https://doi.org/10.1136/ard.56.11.649>
- EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, N. and A. (2012). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. *EFSA Journal*, *10*(2), 2557. [66 pp.]. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2557>
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and A. (NDA). (2010). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. In *EFSA Journal* (Vol. 8, Issue 3, p. 1462 [77 pp.]). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1462>
- Efthimiou, P. (2019). Absolute rheumatology review. In P. Efthimiou (Ed.), *Absolute Rheumatology Review*. Springer Nature Switzerland AG. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-23022-7>
- Eichelmann, F., Schwingshackl, L., Fedirko, V., & Aleksandrova, K. (2016). Effect of plant-based diets on obesity-related inflammatory profiles: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Obesity Reviews*, *17*(11), 1067–1079. <https://doi.org/10.1111/obr.12439>
- Elkan, A. C., Engvall, I. L., Tengstrand, B., Cederholm, T., & Hafström, I. (2008). Malnutrition in women with rheumatoid arthritis is not revealed by clinical anthropometrical measurements or nutritional evaluation tools. *European Journal of Clinical Nutrition*, *62*(10), 1239–1247. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602845>
- Elkan, Ann Charlotte, Engvall, I. L., Cederholm, T., & Hafström, I. (2009). Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: Feasibility of anthropometry, Mini Nutritional Assessment and body composition techniques. *European Journal of Nutrition*, *48*(5), 315–322.

<https://doi.org/10.1007/s00394-009-0017-y>

Elkan, Ann Charlotte, Håkansson, N., Frostegård, J., Cederholm, T., & Hafström, I. (2009). Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low levels of atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine but not with dietary fat in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Arthritis Research and Therapy*, *11*(2), 1–11. <https://doi.org/10.1186/ar2643>

Elkan, Ann Charlotte, Sjöberg, B., Kolsrud, B., Ringertz, B., Hafström, I., & Frostegård, J. (2008a). Gluten-free vegan diet induces decreased LDL and oxidized LDL levels and raised atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine in patients with rheumatoid arthritis: A randomized study. *Arthritis Research and Therapy*, *10*(2), R34. <https://doi.org/10.1186/ar2388>

Elkan, Ann Charlotte, Sjöberg, B., Kolsrud, B., Ringertz, B., Hafström, I., & Frostegård, J. (2008b). Gluten-free vegan diet induces decreased LDL and oxidized LDL levels and raised atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine in patients with rheumatoid arthritis: A randomized study. *Arthritis Research and Therapy*, *10*(2), 1–8. <https://doi.org/10.1186/ar2388>

Ellinger, S., & Stehle, P. (2016). Impact of cocoa consumption on inflammation processes—a critical review of randomized controlled trials. *Nutrients*, *8*(6), 1–26. <https://doi.org/10.3390/nu8060321>

Ellulu, M. S. (2017). Obesity, cardiovascular disease, and role of vitamin C on inflammation: a review of facts and underlying mechanisms. *Inflammopharmacology*, *25*(3), 313–328. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0314-7>

Ellulu, M. S., Rahmat, A., Patimah, I., Khaza' Ai, H., & Abed, Y. (2015). Effect of vitamin C on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults: A randomized controlled trial. *Drug Design, Development and Therapy*, *9*, 3405–3412. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S83144>

Esmon, C. T. (2005). The interactions between inflammation and coagulation. *British Journal of Haematology*, *131*(4), 417–430. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x>

- Esteve-Vives, J., Batlle-Gualda, E., & Reig, A. (1993). Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *The Journal of Rheumatology*, *20*(12), 2116–2122.
- Euroqol-Group. (1990). EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*, *16*(3), 199–208. [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(90\)90421-9](https://doi.org/10.1016/0168-8510(90)90421-9)
- Fadok, V. A., Bratton, D. L., & Henson, P. M. (2001). Phagocyte receptors for apoptotic cells: recognition, uptake, and consequences. *Journal of Clinical Investigation*, *108*(7), 957–962. <https://doi.org/10.1172/jci14122>
- Fadok, V. A., Bratton, D. L., Konowal, A., Freed, P. W., Westcott, J. Y., & Henson, P. M. (1998). Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF- β , PGE₂, and PAF. *Journal of Clinical Investigation*, *101*(4), 890–898. <https://doi.org/10.1172/JCI1112>
- Fang, Y., Zhu, J., Fan, J., Sun, L., Cai, S., Fan, C., Zhong, Y., & Li, Y. (2021). Dietary Inflammatory Index in relation to bone mineral density, osteoporosis risk and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*, *32*(4), 633–643. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05578-8>
- Favalli, E. G., Biggioggero, M., Crotti, C., Becciolini, A., Raimondo, M. G., & Meroni, P. L. (2019). Sex and Management of Rheumatoid Arthritis. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, *56*(3), 333–345. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8672-5>
- Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación, y D. (FESNAD). (2010). Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) para la Población Española, 2010. *Actividad Dietética*, *14*(4), 196–197.
- Feehan, K. T., & Gilroy, D. W. (2019). Is Resolution the End of Inflammation? *Trends in Molecular Medicine*, *25*(3), 198–214. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.01.006>
- Felson, D. T., Smolen, J. S., Wells, G., Zhang, B., Van Tuyl, L. H. D., Funovits, J., Aletaha, D.,

- Allaart, C. F., Bathon, J., Bombardieri, S., Brooks, P., Brown, A., Matucci-Cerinic, M., Choi, H., Combe, B., De Wit, M., Dougados, M., Emery, P., Furst, D., ... Boers, M. (2011). American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(3), 404–413. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.149765>
- Feng, X., Xu, X., Shi, Y., Liu, X., Liu, H., Hou, H., Ji, L., Li, Y., Wang, W., Wang, Y., & Li, D. (2019). Body Mass Index and the Risk of Rheumatoid Arthritis: An Updated Dose-Response Meta-Analysis. *BioMed Research International*, 3579081. <https://doi.org/10.1155/2019/3579081>
- Fernández-Real, J. M., Broch, M., Vendrell, J., & Ricart, W. (2003). Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition. *Diabetes Care*, 26(5), 1362–1368. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1362>
- Figueiredo-Braga, M., Cornaby, C., Cortez, A., Bernardes, M., Terroso, G., Figueiredo, M., Mesquita, C. D. S., Costa, L., & Poole, B. D. (2018). Influence of biological therapeutics, cytokines, and disease activity on depression in rheumatoid arthritis. *Journal of Immunology Research*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5954897>
- Filippatos, T. D., Derdemezis, C. S., Voulgari, P. V., Tsimihodimos, V., Elisaf, M. S., Tselepis, A. D., & Drosos, A. A. (2013). Effects of 12 months of treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs on low and high density lipoprotein subclass distribution in patients with early rheumatoid arthritis: A pilot study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 42(3), 169–175. <https://doi.org/10.3109/03009742.2012.745013>
- Firestein, G. S. (2003). Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, 423(6937), 356–361. <https://doi.org/10.1038/nature01661>
- Firestein, G. S., Gabriel, S. E., McInnes, I. B., & O'Dell, J. R. (2017). *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology* (G. S. Firestein, S. E. Gabriel, I. B. McInnes, & J. R. O'Dell (eds.); Tenth edit). Philadelphia, PA : Elsevier.
- Firestein, G. S., & Zvaifler, N. J. (1987). Peripheral blood and synovial fluid monocyte activation in inflammatory arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 30(8), 864–871.

<https://doi.org/10.1002/art.1780300804>

Fischer, S., & Weber, P. C. (1983). Thromboxane A₃ (TXA₃) is formed in human platelets after dietary eicosapentaenoic acid (C₂₀:5 ω 3). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *116*(3), 1091–1099.

Fleischmann, R., Van Der Heijde, D., Koenig, A. S., Pedersen, R., Szumski, A., Marshall, L., Bananis, E., & Kvien, T. K. (2015). How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index? *Annals of the Rheumatic Diseases*, *74*(6), 1132–1137. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204920>

Forman, H. J., & Torres, M. (2002). Reactive oxygen species and cell signaling: Respiratory burst in macrophage signaling. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *166*(12 II), S4-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.2206007>

Forsyth, C., Kouvari, M., D’Cunha, N. M., Georgousopoulou, E. N., Panagiotakos, D. B., Mellor, D. D., Kellett, J., & 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>

Fowler, M. E., & Akinyemiju, T. F. (2017). Meta-analysis of the association between dietary inflammatory index (DII) and cancer outcomes. *International Journal of Cancer*, *141*(11), 2215–2227. <https://doi.org/10.1002/ijc.30922>

Fransen, J., & van Riel, P. L. C. M. (2005). The Disease Activity Score and the EULAR Response Criteria. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *23*(5 Suppl 39), S93-9.

Fraser, D. A., Thoen, J., Reseland, J. E., Førre, & Kjeldsen-Kragh, J. (1999). Decreased CD4+ lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation. *Clinical Rheumatology*, *18*(5), 394–401. <https://doi.org/10.1007/s100670050125>

Fries, J. F., Spitz, P., Kraines, R. G., & Holman, H. R. (1980). Measurement of Patient Outcome in

- Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 23(2), 137–145.
<https://doi.org/10.1002/art.1780230202>
- Fritsche, A., Joost, H.-G., Pischon, T., Schulze, M. B., Boeing, H., Montonen, J., Schleicher, E., & Steffen, A. (2013). Consumption of red meat and whole-grain bread in relation to biomarkers of obesity, inflammation, glucose metabolism and oxidative stress. *European Journal of Nutrition*, 52(1), 337–345. <https://doi.org/10.1007/s00394-012-0340-6>
- Fu, J., Ling, S., Liu, Y., Yang, J., Naveh, S., Hannah, M., Gilon, C., Zhang, Y., & Holoshitz, J. (2013). A Small Shared Epitope–Mimetic Compound Potently Accelerates Osteoclast-Mediated Bone Damage in Autoimmune Arthritis. *The Journal of Immunology*, 191(5), 2096–2103. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203231>
- Fu, X., Li, Z. J., Yang, C. J., Feng, L., Sun, L., Yao, Y., & Huang, Y. T. (2017). The prevalence of depression in rheumatoid arthritis in China: A systematic review. *Oncotarget*, 8(32), 53623–53630. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17323>
- Fukuda, W., Yamazaki, T., Akaogi, T., Hayashi, H., Kusakabe, T., Tsubouchi, Y., Kawahito, Y., Inoue, M., & Yoshikawa, T. (2005). Malnutrition and disease progression in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*, 15(2), 104–107. <https://doi.org/10.1007/s10165-004-0377-3>
- Galarraga, B., Ho, M., Youssef, H. M., Hill, A., McMahon, H., Hall, C., Ogston, S., Nuki, G., & Belch, J. J. F. (2008). Cod liver oil (n-3 fatty acids) as a non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 47(5), 665–669. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken024>
- García-Arellano, A., Martínez-González, M. A., Ramallal, R., Salas-Salvadó, J., Hébert, J. R., Corella, D., Shivappa, N., Forga, L., Schröder, H., Muñoz-Bravo, C., Estruch, R., Fiol, M., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Ros, E., Rekondo, J., Toledo, E., Razquin, C., Ruiz-Canela, M., ... Sáez, G. (2019). Dietary inflammatory index and all-cause mortality in large cohorts: The SUN and PREDIMED studies. *Clinical Nutrition*, 38(3), 1221–1231. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.003>
- García-González, A., Gaxiola-Robles, R., & Zenteno-Savín, T. (2015). Oxidative stress in patients

with rheumatoid arthritis. *Revista de Investigacion Clinica; Organo Del Hospital de Enfermedades de La Nutricion*, 67(1), 46–53. <https://doi.org/10.33899/mjn.2018.160078>

Geneen, L. J., More, R. A., Clarke, C., Martin, D., Colvin, L. A., & Smith, B. H. (2017). Physical activity and exercise for chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD011279. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011279.pub3>

George, E. S., Marshall, S., Mayr, H. L., Trakman, G. L., Tatuca-Babet, O. A., Lassemillante, A. C. M., Bramley, A., Reddy, A. J., Forsyth, A., Tierney, A. C., Thomas, C. J., Itsiopoulos, C., & Marx, W. (2019). The effect of high-polyphenol extra virgin olive oil on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(17), 2772–2795. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1470491>

Georgiadis, A. N., Voulgari, P. V., Argyropoulou, M. I., Alamanos, Y., Elisaf, M., Tselepis, A. D., & Drosos, A. A. (2008). Early Treatment Reduces the Cardiovascular Risk Factors in Newly Diagnosed Rheumatoid Arthritis Patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 38(1), 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.09.008>

Gilroy, D., & De Maeyer, R. (2015). New insights into the resolution of inflammation. *Seminars in Immunology*, 27(3), 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2015.05.003>

Gioxari, A., Kaliora, A. C., Marantidou, F., & Panagiotakos, D. P. (2018). Intake of ω -3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*, 45, 114-124.e4. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.06.023>

Goldberg, R. J., & Katz, J. (2007). A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain*, 129(1–2), 210–223. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.01.020>

Gómez-Vaquero, C., Nolla, J. M., Fiter, J., Ramon, J. M., Concustell, R., Valverde, J., & Roig-Escofet, D. (2001). Nutritional status in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 68(5), 403–409. [https://doi.org/10.1016/S1297-319X\(01\)00296-2](https://doi.org/10.1016/S1297-319X(01)00296-2)

Gonzalez, A., Icen, M., Kremers, H. M., Crowson, C. S., Davis, J. M., Therneau, T. M., Roger, V. L., & Gabriel, S. E. (2008). Mortality trends in rheumatoid arthritis: The role of

rheumatoid factor. *Journal of Rheumatology*, 35(6), 1009–1014.

González de Rivera, J. L., Derogatis, L. R., de las Cuevas, C., Gracia Marco, R., Rodríguez-Pulido, F., Henry-Benítez, M., & Monterrey, A. L. (1989). The spanish version of the SCL-90-R. Normative data in the general population. *Clinical Psychometric Research, Towson*.

Gremese, E., Carletto, A., Padovan, M., Atzeni, F., Raffener, B., Giardina, A. R., Favalli, E. G., Erre, G. L., Gorla, R., Galeazzi, M., Foti, R., Cantini, F., Salvarani, C., Olivieri, I., Lapadula, G., & Ferraccioli, G. (2013). Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis: An approach to a personalized medicine. *Arthritis Care and Research*, 65(1), 94–100. <https://doi.org/10.1002/acr.21768>

Grieger, J. A., Miller, M. D., & Cobiac, L. (2014). Investigation of the effects of a high fish diet on inflammatory cytokines, blood pressure, and lipids in healthy older Australians. *Food and Nutrition Research*, 58, 1–11. <https://doi.org/10.3402/fnr.v58.20369>

Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S., Braun, L. T., De Ferranti, S., Faiella-Tommasino, J., Forman, D. E., Goldberg, R., Heidenreich, P. A., Hlatky, M. A., Jones, D. W., Lloyd-Jones, D., Lopez-Pajares, N., Ndumele, C. E., Orringer, C. E., Peralta, C. A., ... Yeboah, J. (2019). 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. In *Circulation* (Vol. 139, Issue 25). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>

Guasch-Ferré, M., Li, J., Hu, F. B., Salas-Salvadó, J., & Tobias, D. K. (2018). Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: An updated meta-analysis and systematic review of controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, 108(1), 174–187. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy091>

Guo, R.-F., & Ward, P. A. (2005). Role of C5a in Inflammatory Responses. *Annual Review of Immunology*, 23(1), 821–852. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115835>

Gupta, S. C., Kim, J. H., Kannappan, R., Reuter, S., Dougherty, P. M., & Aggarwal, B. B. (2011).

Role of nuclear factor-kB-mediated inflammatory pathways in cancer-related symptoms and their regulation by nutritional agents. *Experimental Biology and Medicine*, 236(6), 658–671. <https://doi.org/10.1258/ebm.2011.011028>

Hafström, I., Ringertz, B., Spångberg, A., Von Zweigbergk, L., Brannemark, S., Nylander, I., Rönnelid, J., Laasonen, L., & Klareskog, L. (2001). A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: The effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens. *Rheumatology*, 40(10), 1175–1179. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.10.1175>

Hafström, Ingjald, Ringertz, B., Gyllenhammar, H., Palmblad, J., & Harms-Ringdahl, M. (1988). Effects of fasting on disease activity, neutrophil function, fatty acid composition, and leukotriene biosynthesis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 31(5), 585–592. <https://doi.org/10.1002/art.1780310502>

Hagfors, L., Leanderson, P., Sköldstam, L., Andersson, J., & Johansson, G. (2003). Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition Journal*, 2, 5. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-2-5>

Haghighatdoost, F., Bellissimo, N., Totossy De Zepetnek, J. O., & Rouhani, M. H. (2017). Association of vegetarian diet with inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutrition*, 20(15), 2713–2721. <https://doi.org/10.1017/S1368980017001768>

Hajhashemi, P., Azadbakht, L., Hashemipor, M., Kelishadi, R., & Esmailzadeh, A. (2014). Whole-grain intake favorably affects markers of systemic inflammation in obese children: A randomized controlled crossover clinical trial. *Molecular Nutrition and Food Research*, 58(6), 1301–1308. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300582>

Hajhashemi, P., & Haghighatdoost, F. (2019). Effects of Whole-Grain Consumption on Selected Biomarkers of Systemic Inflammation: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American College of Nutrition*, 38(3), 275–285. <https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1490935>

- Hänninen, O., Kaartinen, K., Rauma, A. L., Nenonen, M., Törrönen, R., Häkkinen, S., Adlercreutz, H., & Laakso, J. (2000). Antioxidants in vegan diet and rheumatic disorders. *Toxicology*, *155*(1–3), 45–53. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(00\)00276-6](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(00)00276-6)
- Harizi, H., Corcuff, J. B., & Gualde, N. (2008). Arachidonic-acid-derived eicosanoids: roles in biology and immunopathology. *Trends in Molecular Medicine*, *14*(10), 461–469. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2008.08.005>
- Harris, E. D., Budd, R. C., Genovese, M. C., Firestein, G. S., Sergent, J. S., & Sledge, C. B. (2006). *Kelley Tratado de Reumatología, Volumen III: Vol. III* (Séptima ed). Elsevier Sa.
- Hattori, Y., Katayama, M., Kida, D., & Kaneko, A. (2018). Hospital Anxiety and Depression Scale Score Is an Independent Factor Associated with the EuroQoL 5-Dimensional Descriptive System in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology*, *24*(6), 308–312. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000735>
- Haugeberg, G., Hansen, I. J. W., Soldal, D. M., & Sokka, T. (2015). Ten years of change in clinical disease status and treatment in rheumatoid arthritis: Results based on standardized monitoring of patients in an ordinary outpatient clinic in southern Norway. *Arthritis Research and Therapy*, *17*(1), 219. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0716-0>
- Haugen, M. A., Kjeldsen-Kragh, J., & Førre, O. (1994). A pilot study of the effect of an elemental diet in the management of rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *12*(3), 275–279.
- Healy, D. A., Wallace, F. A., Miles, E. A., Calder, P. C., & Newsholme, P. (2000). Effect of low-to-moderate amounts of dietary fish oil on neutrophil lipid composition and function. *Lipids*, *35*(7), 763–768. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed5&NEWS=N&AN=2000285251>
- Heimans, L., Van Den Broek, M., Le Cessie, S., Siegerink, B., Riyazi, N., Han, K. H., Kerstens, P. J. S. M., Huizinga, T. W. J., Lems, W. F., & Allaart, C. F. (2013). Association of high body mass index with decreased treatment response to combination therapy in recent-onset rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care and Research*, *65*(8), 1235–1242.

<https://doi.org/10.1002/acr.21978>

Heinle, K., Adam, A., Gradl, M., Wiseman, M., & Adam, O. (1997). [Selenium concentration in erythrocytes of patients with rheumatoid arthritis. Clinical and laboratory chemistry infection markers during administration of selenium]. *Medizinische Klinik, 92*, 29–32.

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>

Helliwell, M., Coombes, E. J., Moody, B. J., Batstone, G. F., & Robertson, J. C. (1984). Nutritional status in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases, 43*, 386–390. <https://doi.org/10.1136/ard.43.3.386>

Helmy, M., Shohayeb, M., Helmy, M. H., & El-Bassiouni, E. A. (2001). Antioxidants as adjuvant therapy in rheumatoid disease: A preliminary study. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research, 51*(4), 293–298. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300040>

Hensvold, A. H., Magnusson, P. K. E., Joshua, V., Hansson, M., Israelsson, L., Ferreira, R., Jakobsson, P. J., Holmdahl, R., Hammarström, L., Malmström, V., Askling, J., Klareskog, L., & Catrina, A. I. (2015). Environmental and genetic factors in the development of anticitrullinated protein antibodies (ACPAs) and ACPA-positive rheumatoid arthritis: An epidemiological investigation in twins. *Annals of the Rheumatic Diseases, 74*(2), 375–380. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203947>

Hernández-hernández, V., Ferraz-amaro, I., & Díaz-gonzález, F. (2014). Influence of disease activity on the physical activity of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology, 53*(4), 722–731. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket422>

Hezaveh, Z. S., Sikaroudi, M. K., Vafa, M., Clayton, Z. S., & Soltani, S. (2019). Effect of egg consumption on inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of the Science of Food and Agriculture, 99*(15), 6663–6670. <https://doi.org/10.1002/jsfa.9903>.

Higgins, M. J., Mackie, S. L., Thalayasingam, N., Bingham, S. J., Hamilton, J., & Kelly, C. A.

- (2013). The effect of vitamin D levels on the assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 32(6), 863–867. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2174-x>
- Hochberg, M. C., Gravallesse, E. M., Silman, A. J., Smolen, J. S., Weinblatt, M. E., & Weisman, M. H. (2019). *Rheumatology* (M. C. Hochberg (ed.); Seventh Ed). Elsevier Inc.
- Hodge, A. M., Bassett, J. K., Shivappa, N., Hébert, J. R., English, D. R., Giles, G. G., & Severi, G. (2016). Dietary inflammatory index, Mediterranean diet score, and lung cancer: a prospective study. *Cancer Causes and Control*, 27(7), 907–917. <https://doi.org/10.1007/s10552-016-0770-1>
- Hoesel, B., & Schmid, J. A. (2013). The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *Molecular Cancer*, 12(86). <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-86>
- Holst-Jensen, S. E., Pfeiffer-Jensen, M., Monsrud, M., Tarp, U., Buus, A., Hessel, I., Thorling, E., & Stengaard-Pedersen, K. (1998). Treatment of rheumatoid arthritis with a peptide diet: A randomized, controlled trial. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 27(5), 329–336. <https://doi.org/10.1080/03009749850154339>
- Hong, S., Gronert, K., Devchand, P. R., Moussignac, R. L., & Serhan, C. N. (2003). Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells: Autacoids in anti-inflammation. *Journal of Biological Chemistry*, 278(17), 14677–14687. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300218200>
- Hoshi, D., Tanaka, E., Igarashi, A., Inoue, E., Kobayashi, A., Sugimoto, N., Shidara, K., Sato, E., Seto, Y., Nakajima, A., Momohara, S., Taniguchi, A., Tsutani, K., & Yamanaka, H. (2016). Profiles of EQ-5D utility scores in the daily practice of Japanese patients with rheumatoid arthritis; Analysis of the IORRA database. *Modern Rheumatology*, 26(1), 40–45. <https://doi.org/10.3109/14397595.2015.1059983>
- Hosseini, B., Berthon, B. S., Saedisomeolia, A., Starkey, M. R., Collison, A., Wark, P. A. B., & Wood, L. G. (2018). Effects of fruit and vegetable consumption on inflammatory biomarkers and immune cell populations: a systematic literature review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 108(1), 136–155.

<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy082>

- Hu, H., Xu, A., Gao, C., Wang, Z., & Wu, X. (2021). The effect of physical exercise on rheumatoid arthritis: An overview of systematic reviews and meta-analysis. *Journal of Advanced Nursing*, 77(2), 506–522. <https://doi.org/10.1111/jan.14574>
- Huang, Y., Li, W., Su, Z., & Kong, A.-N. T. (2015). The complexity of the Nrf2 pathway: Beyond the antioxidant response. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 26(12), 1401–1413. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.08.001>
- Hughes, D. A., & Pinder, A. C. (2000). n-3 Polyunsaturated fatty acids inhibit the antigen-presenting function of human monocytes. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71(1 SUPPL.), 357S-360S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.1.357s>
- Humphreys, J. H., Warner, A., Costello, R., Lunt, M., Verstappen, S. M. M., & Dixon, W. G. (2017). Quantifying the hepatotoxic risk of alcohol consumption in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(9), 1509–1514. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210629>
- Hung, C. N., Huang, H. P., Wang, C. J., Liu, K. L., & Lii, C. K. (2014). Sulforaphane inhibits TNF- α -induced adhesion molecule expression through the rho A/ROCK/NF- κ B signaling pathway. *Journal of Medicinal Food*, 17(10), 1095–1102. <https://doi.org/10.1089/jmf.2013.2901>
- Hurst, N. P., Jobanputra, P., Hunter, M., Lambert, M., Lochhead, A., & Brown, H. (1994). Validity of euroqol-a generic health status instrument-in patients with rheumatoid arthritis: Economic and health outcomes research group. *Rheumatology*, 33(7), 655–662. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/33.7.655>
- Hurst, N. P., Kind, P., Ruta, D., Hunter, M., & Stubbings, a. (1997). Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *British Journal of Rheumatology*, 36(5), 551–559. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.5.551>
- Hwang, D. H., Kim, J.-A., & Lee, J. Y. (2016). Mechanisms for the activation of Toll like receptor 2/4 by saturated fatty acids and inhibition by docosahexaenoic acid. *European Journal of*

- Pharmacology*, 15(785), 24–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.024>.
- Im, D. S. (2012). Omega-3 fatty acids in anti-inflammation (pro-resolution) and GPCRs. *Progress in Lipid Research*, 51(3), 232–237. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2012.02.003>
- Imboden, J. B. (2009). The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *The Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 4, 417–434. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092254>
- Ingegnoli, F., Schioppa, T., Scotti, I., Ubiali, T., De Lucia, O., Murgio, A., Marano, G., Boracchi, P., & Caporali, R. (2020). Adherence to Mediterranean diet and patient perception of rheumatoid arthritis. *Complementary Therapies in Medicine*, 52, 102519. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102519>
- Intriago, M., Maldonado, G., Cárdenas, J., & Ríos, C. (2019). Clinical Characteristics in Patients with Rheumatoid Arthritis: Differences between Genders. *Scientific World Journal*. <https://doi.org/10.1155/2019/8103812>
- ISAK. (2011). *International Standards For Anthropometric Assessment*. International Society for the Advancement of Kinanthropometry.
- Jafarnejad, S., Boccardi, V., Hosseini, B., Taghizadeh, M., & Hamedifard, Z. (2018). A Meta-analysis of Randomized Control Trials: The Impact of Vitamin C Supplementation on Serum CRP and Serum hs-CRP Concentrations. *Current Pharmaceutical Design*, 24(30), 3520–3528. <https://doi.org/10.2174/1381612824666181017101810>
- Jalali, M., Mahmoodi, M., Moosavian, S. P., Jalali, R., Ferns, G., Mosallanezhad, A., Imanieh, M. H., & Mosallanezhad, Z. (2020). The effects of ginger supplementation on markers of inflammatory and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Phytotherapy Research*, 34(8), 1723–1733. <https://doi.org/10.1002/ptr.6638>
- Jamieson, T., Cook, D. N., Nibbs, R. J. B., Rot, A., Nixon, C., Mclean, P., Alcami, A., Lira, S. A., Wiekowski, M., & Graham, G. J. (2005). The chemokine receptor D6 limits the inflammatory response in vivo. *Nature Immunology*, 6(4), 403–411. <https://doi.org/10.1038/ni1182>

- Jandari, S., Mosalmanzadeh, N., Shadmand Foumani Moghadam, M. R., Soleimani, D., Shivappa, N., Hébert, J. R., Jokar, M., Karamati, M., Abedi, S. S., Malek, N., & Rezvani, R. (2021). Dietary inflammatory index and healthy eating index-2015 are associated with rheumatoid arthritis. *Public Health Nutrition*, 1–21. <https://doi.org/10.1017/S1368980021001105>
- Jaswal, S., Mehta, H. C., Sood, A. K., & Kaur, J. (2003). Antioxidant status in rheumatoid arthritis and role of antioxidant therapy. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 338(1–2), 123–129. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.08.011>
- Jayedi, A., Emadi, A., & Shab-Bidar, S. (2018). Dietary inflammatory index and site-specific cancer risk: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Advances in Nutrition*, 9(4), 388–403. <https://doi.org/10.1093/ADVANCES/NMY015>
- Jenkins, J. K., Hardy, K. J., & McMurray, R. W. (2002). The pathogenesis of rheumatoid arthritis: A guide to therapy. *American Journal of the Medical Sciences*, 323(4), 171–180. <https://doi.org/10.1097/00000441-200204000-00002>
- Jiang, J., Li, K., Wang, F., Yang, B., Fu, Y., Zheng, J., & Li, D. (2016). Effect of Marine-Derived n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Major Eicosanoids: A Systematic Review and Meta-Analysis from 18 Randomized Controlled Trials. *PloS One*, 11(1), e0147351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147351>
- 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. <https://doi.org/10.3109/09637486.2014.959898>
- Jump, D. B., & Clarke, S. D. (1999). Regulation of gene expression by dietary fat. *Annual Review of Nutrition*, 19, 63–90. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.19.1.63>
- Kacsur, C., Mader, R., Ben-Amotz, A., & Levy, Y. (2002). Plasma anti-oxidants and rheumatoid arthritis. *Harefuah*, 141(2), 148–150.

- Kahmann, L., Uciechowski, P., Warmuth, S., Plümäkers, B., Gressner, A. M., Malavolta, M., Mocchegiani, E., & Rink, L. (2008). Zinc supplementation in the elderly reduces spontaneous inflammatory cytokine release and restores T cell functions. *Rejuvenation Research, 11*(1), 227–237. <https://doi.org/10.1089/rej.2007.0613>
- Kalupahana, N. S., Moustaid-Moussa, N., & Claycombe, K. J. (2012). Immunity as a link between obesity and insulin resistance. *Molecular Aspects of Medicine, 33*(1), 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.10.011>
- Karatay, S., Erdem, T., Yildirim, K., Melikoglu, M. A., Ugur, M., Cakir, E., Akcay, F., & Senel, K. (2004). The effect of individualized diet challenges consisting of allergenic foods on TNF- α and IL-1 β levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology, 43*(11), 1429–1433. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh366>
- Katchamart, W., Narongroeknawin, P., Chanapai, W., & Thaweeratthakul, P. (2019). Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatology, 3*, 34. <https://doi.org/10.1186/s41927-019-0080-9>
- Kavanagh, R., Workman, E., Nash, P., Smith, M., Hazleman, B. L., & Hunter, J. O. (1995). The effects of elemental diet and subsequent food reintroduction on rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology, 34*(3), 270–273. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/34.3.270>
- Kavitha, K., Thiyagarajan, P., Rathna, J., Mishra, R., & Nagini, S. (2013). Chemopreventive effects of diverse dietary phytochemicals against DMBA-induced hamster buccal pouch carcinogenesis via the induction of Nrf2-mediated cytoprotective antioxidant, detoxification, and DNA repair enzymes. *Biochimie, 95*(8), 1629–1639. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.05.004>
- Kelley, G. A., & Kelley, K. S. (2016). Exercise reduces depressive symptoms in adults with arthritis: Evidential value. *World Journal of Rheumatology, 6*(2), 23–29. <https://doi.org/10.5499/WJR.v6.i2.23>
- Kelley, G. A., Kelley, K. S., & Hootman, J. M. (2015). Effects of exercise on depression in adults with arthritis: A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials.

Arthritis Research and Therapy, 17(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0533-5>

Kelly, C. J., Colgan, S. P., & Frank, D. N. (2012). Of microbes and meals: the health consequences of dietary endotoxemia. *Nutrition in Clinical Practice*, 27(2), 215–225. <https://doi.org/10.1177/0884533611434934>.

Keystone, E. C. (2005). B cells in rheumatoid arthritis: From hypothesis to the clinic. *Rheumatology*, 44(SUPPL. 2), 8–12. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh617>

Khanna, S., Jaiswal, K. S., & Gupta, B. (2017). Managing Rheumatoid Arthritis with Dietary Interventions. *Frontiers in Nutrition*, 4(52). <https://doi.org/10.3389/fnut.2017.00052>

Khuda-Bukhsh, A. R., Das, S., & Saha, S. K. (2014). Molecular approaches toward targeted cancer prevention with some food plants and their products: Inflammatory and other signal pathways. *Nutrition and Cancer*, 66(2), 194–205. <https://doi.org/10.1080/01635581.2014.864420>

Khurana, R., & Berney, S. M. (2005). Clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Pathophysiology*, 12(3), 153–165. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2005.07.009>

Kianifard, T., & Chopra, A. (2018). In the absence of specific advice, what do patients eat and avoid? Results from a community based diet study in patients suffering from rheumatoid arthritis (RA) with a focus on potassium. *Clinical Nutrition ESPEN*, 28, 214–221. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.07.008>

Kiener, H. P., Niederreiter, B., Lee, D. M., Jimenez-Boj, E., Smolen, J. S., & Brenner, M. B. (2009). Cadherin-11 Promotes Invasive Behavior of Fibroblast-like Synoviocytes. *Arthritis and Rheumatology*, 60(5), 1305–1310. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>

Kim, N. D., Chou, R. C., Seung, E., Tager, A. M., & Luster, A. D. (2006). A unique requirement for the leukotriene B4 receptor BLT1 for neutrophil recruitment in inflammatory arthritis. *Journal of Experimental Medicine*, 203(4), 829–835. <https://doi.org/10.1084/jem.20052349>

Kjeldsen-Kragh, J., Borchgrevink, C. F., Laerum, E., Haugen, M., Eek, M., F o rre, O., Mowinkel,

- P., & Hovi, K. (1991). Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *The Lancet*, *338*(8772), 899–902. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91770-U](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91770-U)
- Kjeldsen-Kragh, J., Haugen, M., Borchgrevink, C. F., & Førre. (1994). Vegetarian diet for patients with rheumatoid arthritis - Status: Two years after introduction of the diet. *Clinical Rheumatology*, *13*(3), 475–482. <https://doi.org/10.1007/BF02242946>
- Kjeldsen-Kragh, J., Lund, J. A., Riise, T., Finnanger, B., Haaland, K., Finstad, R., Mikkelsen, K., & Førre, O. (1992). Dietary omega-3 fatty acid supplementation and naproxen treatment in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, *19*(10), 1531–1536.
- Klaasen, R., Wijbrandts, C. A., Gerlag, D. M., & Tak, P. P. (2011). Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, *63*(2), 359–364. <https://doi.org/10.1002/art.30136>
- Klein-Platat, C., Drai, J., Oujaa, M., Schlienger, J. L., & Simon, C. (2005). Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents. *American Journal of Clinical Nutrition*, *82*(6), 1178–1184. <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.6.1178>
- Kode, A., Rajendrasozhan, S., Caito, S., Yang, S. R., Megson, I. L., & Rahman, I. (2008). Resveratrol induces glutathione synthesis by activation of Nrf2 and protects against cigarette smoke-mediated oxidative stress in human lung epithelial cells. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, *294*(3), 478–489. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00361.2007>
- Kohli, P., & Levy, B. D. (2009). Resolvins and protectins: Mediating solutions to inflammation. *British Journal of Pharmacology*, *158*, 960–971. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00290.x>
- Korbecki, J., Bobiński, R., & Dutka, M. (2019). Self-regulation of the inflammatory response by peroxisome proliferator-activated receptors. *Inflammation Research*, *68*(6), 443–458. <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01231-1>

- Koushki, M., Dashatan, N. A., & Meshkani, R. (2018). Effect of Resveratrol Supplementation on Inflammatory Markers: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Therapeutics*, 40(7), 1180-1192.e5. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.05.015>
- Kremer, J. M., & Weinblatt, M. E. (2018). Correspondence: Quantifying the hepatotoxic risk of alcohol consumption in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(1), e4. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211632>
- Kris-Etherton, P. M. (2014). Walnuts decrease risk of cardiovascular disease: A summary of efficacy and biologic mechanisms. *Journal of Nutrition*, 144(4 Suppl), 547-554. <https://doi.org/10.3945/jn.113.182907>
- Ku, C. Y., Gower, B. A., Nagy, T. R., & Goran, M. I. (1998). Relationships between dietary fat, body fat, and serum lipid profile in prepubertal children. *Obesity Research*, 6(6), 400-407. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1998.tb00371.x>
- Kure, I., Nishiumi, S., Nishitani, Y., Tanoue, T., Ishida, T., Mizuno, M., Fujita, T., Kutsumi, H., Arita, M., Azuma, T., & Yoshida, M. (2010). Lipoxin A4 reduces lipopolysaccharide-induced inflammation in macrophages and intestinal epithelial cells through inhibition of nuclear factor- κ B activation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 332(2), 541-548. <https://doi.org/10.1124/jpet.109.159046>
- Kushi, L. H. (1994). Gaps in epidemiologic methods: design considerations for studies that use. *American Journal of Clinical Nutrition*, 59(1 Suppl), 180S-184S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/59.1.180S>
- Kvamme, M. K., Kristiansen, I. S., Lie, E., & Kvien, T. K. (2010). Identification of cutpoints for acceptable health status and important improvement in patient-reported outcomes, in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatology*, 37(1), 26-31. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090449>
- Laas, K., Roine, R. P., Räsänen, P., Sintonen, H., Leirisalo-Repo, M., Blom, M., Kekomäki, M., Koivisto, A. M., & Ryyänänen, O. P. (2009). Health-related quality of life in patients with common rheumatic diseases referred to a university clinic. *Rheumatology International*,

29(3), 267–273. <https://doi.org/10.1007/s00296-008-0673-x>

Labonté, M. È., Couture, P., Richard, C., Desroches, S., & Lamarche, B. (2013). Impact of dairy products on biomarkers of inflammation: A systematic review of randomized controlled nutritional intervention studies in overweight and obese adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, 97(4), 706–717. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.052217>

Labontè, M. È., Cyr, A., Abdullah, M. M., Lépine, M. C., Vohl, M. C., Jones, P., Couture, P., & Lamarche, B. (2014). Dairy product consumption has no impact on biomarkers of inflammation among men and women with low-grade systemic inflammation. *Journal of Nutrition*, 144(11), 1760–1767. <https://doi.org/10.3945/jn.114.200576>

Lan, Y.-L., Lou, J.-C., Lyu, W., & Zhang, B. (2019). Update on the synergistic effect of HSL and insulin in the treatment of metabolic disorders. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 10, 1–10. <https://doi.org/10.1177/2042018819877300>

Lapić, I., Padoan, A., Bozzato, D., & Plebani, M. (2020). Erythrocyte sedimentation rate and c-reactive protein in acute inflammation: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *American Journal of Clinical Pathology*, 153(1), 14–29. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz142>

Lauber, K., Blumenthal, S. G., Waibel, M., & Wesselborg, S. (2004). Clearance of apoptotic cells: Getting rid of the corpses. *Molecular Cell*, 14(3), 277–287. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(04\)00237-0](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(04)00237-0)

Lee, D., Kiener, H., Agarwal, S., Noss, E., Watts, G., Chisaka, O., Takeichi, M., & Brenner, M. (2007). Cadherin-11 in Synovial Lining formation and pathology in arthritis. *Science*, 315(February), 1006–1010.

Lee, D. M., & Weinblatt, M. E. (2001). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 358, 903–911.

Lee, H. Y., Park, S. H., Lee, M., Kim, H. J., Ryu, S. Y., Kim, N. D., Hwang, B. Y., Hong, J. T., Han, S. B., & Kim, Y. (2012). 1-Dehydro-[10]-gingerdione from ginger inhibits IKK β activity for NF- κ B activation and suppresses NF- κ B-regulated expression of inflammatory genes. *British Journal of Pharmacology*, 167(1), 128–140. <https://doi.org/10.1111/j.1476->

5381.2012.01980.x

- Lee, J. Y., Sohn, K. H., Rhee, S. H., & Hwang, D. (2001). Saturated Fatty Acids, but Not Unsaturated Fatty Acids, Induce the Expression of Cyclooxygenase-2 Mediated through Toll-like Receptor 4. *Journal of Biological Chemistry*, 276(20), 16683–16689. <https://doi.org/10.1074/jbc.M011695200>
- Lee, S. G., Kim, B., Yang, Y., Pham, T. X., Park, Y. K., Manatou, J., Koo, S. I., Chun, O. K., & Lee, J. Y. (2014). Berry anthocyanins suppress the expression and secretion of proinflammatory mediators in macrophages by inhibiting nuclear translocation of NF- κ B independent of NRF2-mediated mechanism. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(4), 404–411. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.12.001>
- Lee, T. H., Hoover, R. L., Williams, J. D., Sperling, R. I., Ravalese, J., Spur, B. W., Robinson, D. R., Corey, E. J., Lewis, R. A., & Austen, K. F. (1985). Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *New England Journal of Medicine*, 312(19), 1217–1224. <https://doi.org/10.1056/NEJM198505093121903>
- Lee, Y. H., & Bae, S. C. (2016). Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: A meta-analysis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 34(5), 827–833.
- Lee, Y. H., & Bae, S. C. (2018). Correlation between circulating VEGF levels and disease activity in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*, 77(3), 240–248. <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0229-5>
- Lee, Y. H., Bae, S. C., & Song, G. G. (2012). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis. *Archives of Medical Research*, 43(5), 356–362. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.06.011>
- Leipe, J., Skapenko, A., Lipsky, P. E., & Schulze-Koops, H. (2005). Regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*, 7(3), 93–99. <https://doi.org/10.1186/ar1718>

- Levy, B. D., Clish, C. B., Schmidt, B., Gronert, K., & Serhan, C. N. (2001). Lipid mediator class switching during acute inflammation: Signals in resolution. *Nature Immunology*, *2*(7), 612–619. <https://doi.org/10.1038/89759>
- Lewis, E. D., Meydani, S. N., & Wu, D. (2019). Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life*, *71*(4), 487–494. <https://doi.org/10.1002/iub.1976>
- Ley, S. H., Sun, Q., Willett, W. C., Eliassen, A. H., Wu, K., Pan, A., Grodstein, F., & Hu, F. B. (2014). Associations between red meat intake and biomarkers of inflammation and glucose metabolism in women. *American Journal of Clinical Nutrition*, *99*(2), 352–360. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.075663>
- Li, D., Hao, X., Li, J., Wu, Z., Chen, S., Lin, J., Li, X., Dong, Y., Na, Z., Zhang, Y., Dai, H., & Song, Y. (2018). Dose-response relation between dietary inflammatory index and human cancer risk: Evidence from 44 epidemiologic studies involving 1,082,092 participants. *American Journal of Clinical Nutrition*, *107*(3), 371–388. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx064>
- Li, X., Bi, X., Wang, S., Zhang, Z., Li, F., & Zhao, A. Z. (2019). Therapeutic potential of ω -3 polyunsaturated fatty acids in human autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, *10*, 2241. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02241>
- Li, Y. C., Chou, Y. C., Chen, H. C., Lu, C. C., & Chang, D. M. (2019). Interleukin-6 and interleukin-17 are related to depression in patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, *22*(6), 980–985. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13529>
- Liao, K. P., Cai, T., Gainer, V., Murphy, S., Cagan, A., Churchill, S., Shaw, S., Kohane, I., Plenge, R. M., & Karlson, E. W. (2013). Lipid and lipoprotein levels and trends in rheumatoid arthritis compared to the general population. *Arthritis Care and Research*, *65*(12), 2046–2050. <https://doi.org/10.1002/acr.22091>.Lipid
- Liao, Z., Dong, J., Wu, W., Yang, T., Wang, T., Guo, L., Chen, L., Xu, D., & Wen, F. (2012). Resolvin D1 attenuates inflammation in lipopolysaccharide-induced acute lung injury through a process involving the PPAR γ /NF- κ B pathway. *Respiratory Research*, *13*(1), 110. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-110>

- Lillegraven, S., & Kvien, T. K. (2007). Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, *21*(5), 827–840. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.05.004>
- Lima-Garcia, J. F., Dutra, R. C., Da Silva, K. A. B. S., Motta, E. M., Campos, M. M., & Calixto, J. B. (2011). The precursor of resolvin D series and aspirin-triggered resolvin D1 display anti-hyperalgesic properties in adjuvant-induced arthritis in rats. *British Journal of Pharmacology*, *164*(2), 278–293. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01345.x>
- Lin, J., Liu, J., Davies, M. L., & Chen, W. (2016). Serum Vitamin D level and rheumatoid arthritis disease activity: Review and meta-analysis. *PLoS ONE*, *11*(1), e0146351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146351>
- Lin, N., Shi, J. J., Li, Y. M., Zhang, X. Y., Chen, Y., Calder, P. C., & Tang, L. J. (2016). What is the impact of n-3 PUFAs on inflammation markers in Type 2 diabetic mellitus populations?: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids in Health and Disease*, *15*, 33. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0303-7>
- Lisitsina, T. A., Vel'tishchev, D. I., Krasnov, V. N., & Nasonov, E. L. (2014). [Clinical and Pathogenetic Relationships Between Immuno-Inflammatory Rheumatic Diseases and Psychic Disorders]. *Klin Med (Mosk)*, *92*(1), 12–21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25265654/>
- Littler, A. J., Buckley, C. D., Wordsworth, P., Collins, I., Martinson, J., & Simmons, D. L. (1997). A distinct profile of six soluble adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-3, VCAM-1, E-selectin, L-selectin and P-selectin) in rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology*, *36*(2), 164–169. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.2.164>
- Liu, C., Feng, X., Li, Q., Wang, Y., Li, Q., & Hua, M. (2016). Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*, *86*, 100–109. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.06.028>
- Liu, F. H., Liu, C., Gong, T.-T., Gao, S., Sun, H., Jiang, Y.-T., Zhang, J.-Y., Zhang, M., Gao, C., Li, X.-Y., Zhao, Y.-H., & Wu, Q.-J. (2021). Dietary Inflammatory Index and Health Outcomes: An Umbrella Review of Systematic Review and Meta-Analyses of Observational Studies.

Frontiers in Nutrition, 8, 190. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.647122>

Liu, J., Zhang, Z., Chai, L., Che, Y., Min, S., & Yang, R. (2013). Identification and characterization of a unique leucine-rich repeat protein (LRRC33) that inhibits Toll-like receptor-mediated NF- κ B activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 434(1), 28–34. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.03.071>

Liu, T., Zhang, L., Joo, D., & Sun, S. C. (2017). NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2(17023). <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>

Liu, Y., Hazlewood, G. S., Kaplan, G. G., Eksteen, B., & Barnabe, C. (2017). Impact of Obesity on Remission and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care and Research*, 69(2), 157–165. <https://doi.org/10.1002/acr.22932>

Liu, Y., Ho, R. C. M., & Mak, A. (2012). Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. *Journal of Affective Disorders*, 139(3), 230–239. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.003>

López-Longo, F. J., Seoane-Mato, D., Martín-Martínez, M. A., Sánchez-Alonso, F., Escudero, C., Chozas, N., Maries, I., Fernandez, A., Medina, F., Ureña, I., Irigoyen, V., Lopez, M., Espiño, P., Manrique, S., Collantes, E., Font, P., Ruiz, D., Granados, M., Pozuelo, M. J., ... Cifuentes, A. (2018). Variability in the prescription of biological drugs in rheumatoid arthritis in Spain: a multilevel analysis. *Rheumatology International*, 38(4), 589–598. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-3933-4>

Lou-Bonafonte, J. M., Peralta, C., & Roselló, R. (2021). *PTIS_RA-1.3 a Score for treatment intensity quantification in patients with rheumatoid arthritis. Registration of the intellectual property.*

Lupoli, R., Pizzicato, P., Scalera, A., Ambrosino, P., Amato, M., Peluso, R., & Di Minno, M. N. D. (2016). Impact of body weight on the achievement of minimal disease activity in patients with rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Research and Therapy*, 18(1), 297. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1194-8>

- Ma, Y., Zhang, X., Fan, D., Xia, Q., Wang, M., & Pan, F. (2019). Common trace metals in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, *56*, 81–89. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.07.007>
- Maccarini Zarpellon, R. S., Messaggi Dias, M., & Skare, T. L. (2014). Perfil nutricional na artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, *54*(1), 68–72. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.01.007>
- Macedo Rogero, M., & Calder, P. C. (2018). Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients*, *10*(4), 432. <https://doi.org/10.3390/nu10040432>
- Magee, P., Pearson, S., Whittingham-Dowd, J., & Allen, J. (2012). PPAR γ as a molecular target of EPA anti-inflammatory activity during TNF- α -impaired skeletal muscle cell differentiation. *Journal of Nutritional Biochemistry*, *23*(11), 1440–1448. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.09.005>
- Mahon, B. D., Wittke, A., Weaver, V., & Cantorna, M. T. (2003). The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, *89*(5), 922–932. <https://doi.org/10.1002/jcb.10580>
- Makrygiannakis, D., Hermansson, M., Ulfgren, A. K., Nicholas, A. P., Zendman, A. J. W., Eklund, A., Gmnewald, J., Skold, C. M., Klareskog, L., & Catrina, A. I. (2008). Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *67*(10), 1488–1492. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.075192>
- Mangge, H., Hermann, J., & Schauenstein, K. (1999). Diet and rheumatoid arthritis - A review. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, *28*(4), 201–209. <https://doi.org/10.1080/03009749950155553>
- Marcheselli, V. L., Hong, S., Lukiw, W. J., Tian, X. H., Gronert, K., Musto, A., Hardy, M., Gimenez, J. M., Chiang, N., Serhan, C. N., & Bazan, N. G. (2003). Novel Docosanoids Inhibit Brain Ischemia-Reperfusion-mediated Leukocyte Infiltration and Pro-inflammatory Gene Expression. *Journal of Biological Chemistry*, *278*(44), 43807–43817. <https://doi.org/10.1074/jbc.M305841200>

- Markaki, A. G., Gkiouras, K., Papakitsos, C., Grammatikopoulou, M. G., Papatsaraki, A., Ioannou, R., Tsagkari, A., Papamitsou, T., & Bogdanos, D. P. (2020). Disease Activity, Functional Ability and Nutritional Status in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Study in Greece. *Mediterranean Journal of Rheumatology*, *31*(4), 406–411. <https://doi.org/10.31138/mjr.31.4.406>
- Marotte, H., & Miossec, P. (2008). Prevention of bone mineral density loss in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF α therapy. *Biologics: Targets and Therapy*, *2*(4), 663–669. <https://doi.org/10.2147/btt.s2338>
- Marshall, S., Petocz, P., Duve, E., Abbott, K., Cassettari, T., Blumfield, M., & Fayet-Moore, F. (2020). The Effect of Replacing Refined Grains with Whole Grains on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with GRADE Clinical Recommendation. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, *120*(11), 1859-1883.e31. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.06.021>
- Martínez-González, M. A., García-Arellano, A., Toledo, E., Salas-Salvadó, J., Buil-Cosiales, P., Corella, D., Covas, M. I., Schröder, H., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Fiol, M., Ruiz-Gutiérrez, V., Lapetra, J., Lamuela-Raventos, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Muñoz, M. A., Wärnberg, J., Ros, E., & 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>
- Mas, E., Croft, K. D., Zahra, P., Barden, A., & Mori, T. A. (2012). Resolvins D1, D2, and other mediators of self-limited resolution of inflammation in human blood following n-3 fatty acid supplementation. *Clinical Chemistry*, *58*(10), 1476–1484. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.190199>
- Maska, L., Anderson, J., & Michaud, K. (2011). Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment. *Arthritis Care and Research*, *63*(Suppl. 11), 4–13. <https://doi.org/10.1002/acr.20620>

- Mataix Verdú, J. (2002). *Nutrición y Alimentación Humana* (Ergón (ed.); 1ª Edición).
- Matcham, F., Rayner, L., Steer, S., & Hotopf, M. (2013). The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (United Kingdom)*, 52(12), 2136–2148. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket169>
- Matsumoto, Y., Shivappa, N., Sugioka, Y., Tada, M., Okano, T., Mamoto, K., Inui, K., Habu, D., Hebert, J. R., & Koike, T. (2021). Change in dietary inflammatory index score is associated with control of long-term rheumatoid arthritis disease activity in a Japanese cohort: the TOMORROW study. *Arthritis Research and Therapy*, 23(1), 105. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02478-y>
- Mattingly, P. C., & Mowat, A. G. (1982). Zinc sulphate in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 41(5), 456–457. <https://doi.org/10.1136/ard.41.5.456>
- Mayr, H. L., Tierney, A. C., Thomas, C. J., Ruiz-Canela, M., Radcliffe, J., & Itsiopoulos, C. (2018). Mediterranean-type diets and inflammatory markers in patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Research*, 50, 10–24. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2017.10.014>
- Mazidi, M., Rezaie, P., Ferns, G. A., & Gao, H. K. (2016). Impact of different types of tree nut, peanut, and soy nut consumption on serum C-reactive protein (CRP): A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Medicine (Baltimore)*, 95(44), e5165. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005165>
- Mazidi, M., Rezaie, P., Ferns, G. A., & Vatanparast, H. (2017). Impact of probiotic administration on serum C-reactive protein concentrations: Systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Nutrients*, 9(1), 20. <https://doi.org/10.3390/nu9010020>
- McDougall, J., Bruce, B., Spiller, G., Westerdahl, J., & McDougall, M. (2002). Effects of a very low-fat, vegan diet in subjects with rheumatoid arthritis. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 8(1), 71–75. <https://doi.org/10.1089/107555302753507195>
- McInnes, I. B., & Schett, G. (2011). Mechanism of Disease The Pathogenesis of Rheumatoid

Arthritis. *New England Journal of Medicine*, 365(23), 2205–2219.

McKellar, G., Morrison, E., McEntegart, a, Hampson, R., Tierney, a, Mackle, G., Scoular, J., Scott, J. a, & 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*, 66(9), 1239–1243. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.065151>

McCloughlin, R. F., Berthon, B. S., Jensen, M. E., Baines, K. J., & Wood, L. G. (2017). Short-chain fatty acids, prebiotics, synbiotics, and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(3), 930–945. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.156265>. Short-chain

Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428–435. <https://doi.org/10.1038/nature07201>

Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. *Cell*, 140(6), 771–776. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.006>

Mehta, N. N., McGillicuddy, F. C., Anderson, P. D., Hinkle, C. C., Shah, R., Pruscino, L., Tabita-Martinez, J., Sellers, K. F., Rickels, M. R., & Reilly, M. P. (2010). Experimental endotoxemia induces adipose inflammation and insulin resistance in humans. *Diabetes*, 59(1), 172–181. <https://doi.org/10.2337/db09-0367>

Meijssen, S., Castro Cabezas, M., Ballieux, C. G. M., Derksen, R. J., Bilecen, S., & Erkelens, D. W. (2001). Insulin mediated inhibition of hormone sensitive lipase activity in vivo in relation to endogenous catecholamines in healthy subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(9), 4193–4197. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7794>

Menkes, C. J., Job, C., Buneaux, F., & Delbarre, F. (1981). [Treatment of rheumatoid arthritis with zinc sulfate. Results of a double-blind trial]. *Revue Du Rhumatisme et Des Maladies Ostéo-Articulaires*, 43(3), 223–227.

Michalsen, A., Riegert, M., Lüdtkke, R., Bäcker, M., Langhorst, J., Schwickert, M., & Dobos, G. J. (2005). Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal

microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 5, 22. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-5-22>

Mielgo-Ayuso, J., Aparicio-Ugarriza, R., Castillo, A., Ruiz, E., Ávila, J. M., Aranceta-Batrina, J., Gil, Á., Ortega, R. M., Serra-Majem, L., Varela-Moreiras, G., & González-Gross, M. (2016). Physical activity patterns of the spanish population are mostly determined by sex and age: Findings in the ANIBES study. *PLoS ONE*, 11(2), e0149969. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149969>

Milajerdi, A., Mousavi, S. M., Sadeghi, A., Salari-Moghaddam, A., Parohan, M., Larijani, B., & Esmailzadeh, A. (2020). The effect of probiotics on inflammatory biomarkers: a meta-analysis of randomized clinical trials. *European Journal of Nutrition*, 59(2), 633–649. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01931-8>

Milajerdi, A., Saneei, P., Larijani, B., & Esmailzadeh, A. (2018). The effect of dietary glycemic index and glycemic load on inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, 107(4), 593–606. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx042>

Miles, E. a., & Calder, P. C. (2012). Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *British Journal of Nutrition*, 107(S2), S171–S184. <https://doi.org/10.1017/S0007114512001560>

Mocellin, M. C., Camargo, C. Q., Nunes, E. A., Fiates, G. M. R., & Trindade, E. B. S. M. (2016). A systematic review and meta-analysis of the n-3 polyunsaturated fatty acids effects on inflammatory markers in colorectal cancer. *Clinical Nutrition*, 35(2), 359–369. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.04.013>

Mocellin, M. C., Fernandes, R., Chagas, T. R., & Trindade, E. B. S. M. (2018). A meta-analysis of n-3 polyunsaturated fatty acids effects on circulating acute-phase protein and cytokines in gastric cancer. *Clinical Nutrition*, 37(3), 840–850. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.05.008>

- Mofrad, M. D., Milajerdi, A., Koohdani, F., Surkan, P. J., & Azadbakht, L. (2019). Garlic supplementation reduces circulating C-reactive protein, tumor necrosis factor, and interleukin-6 in Adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Nutrition*, *149*(4), 605–618. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy310>
- Mohammadi-Sartang, M., Mazloom, Z., Sherafatmanesh, S., Ghorbani, M., & Firoozi, D. (2017). Effects of supplementation with quercetin on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, *71*(9), 1033–1039. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.55>
- Mohr, A. E., Basile, A. J., Crawford, M. S., Sweazea, K. L., & Carpenter, K. C. (2020). Probiotic Supplementation Has a Limited Effect on Circulating Immune and Inflammatory Markers in Healthy Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, *120*(4), 548–564. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2019.08.018>
- Mohseni, R., Abbasi, S., Mohseni, F., Rahimi, F., & Alizadeh, S. (2019). Association between Dietary Inflammatory Index and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrition and Cancer*, *71*(3), 359–366. <https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1516787>
- Moosavian, S. P., Rahimlou, M., Saneei, P., & Esmailzadeh, A. (2020). Effects of dairy products consumption on inflammatory biomarkers among adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *30*(6), 872–888. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.01.011>
- Mor, A., Abramson, S. B., & Pillinger, M. H. (2005). The fibroblast-like synovial cell in rheumatoid arthritis: A key player in inflammation and joint destruction. *Clinical Immunology*, *115*(2), 118–128. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2004.12.009>
- Moradi, S., Hadi, A., Mohammadi, H., Asbaghi, O., Zobeiri, M., Marx, W., & Entezari, M. H. (2020). Dietary Inflammatory Index and the Risk of Frailty Among Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Research on Aging*. <https://doi.org/10.1177/0164027520948176>
- Moreira, A. P. B., Texeira, T. F. S., Ferreira, A. B., Do Carmo Gouveia Peluzio, M., & De Cássia

- Gonçalves Alfenas, R. (2012). Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *British Journal of Nutrition*, *108*(5), 801–809. <https://doi.org/10.1017/S0007114512001213>
- Morgan, B. P., & Gasque, P. (1997). Extrahepatic complement biosynthesis: Where, when and why? *Clinical and Experimental Immunology*, *107*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1997.d01-890.x>
- Morgan, S. L., Anderson, A. M., Hood, S. M., Matthews, P. A., Lee, J. Y., & Alarcón, G. S. (1997). Nutrient intake patterns, body mass index, and vitamin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care and Research*, *10*(1), 9–17. <https://doi.org/10.1002/art.1790100103>
- Morgan, S. L., Hine, R. J., Vaughn, W. H., & Brown, A. (1993). Dietary intake and circulating vitamin levels of rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Care and Research*, *6*(1), 4–10. <https://doi.org/10.1002/art.1790060103>
- Mousavi, S. M., Djafarian, K., Mojtahed, A., Varkaneh, H. K., & Shab-Bidar, S. (2018). The effect of zinc supplementation on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Pharmacology*, *834*(44), 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.019>
- Müller-Ladner, U., Kriegsmann, Jör., Gay, R. E., Koopman, W. J., Gay, S., & Chatham, W. W. (1995). Progressive joint destruction in a human immunodeficiency virus-infected patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, *38*(9), 1328–1332. <https://doi.org/10.1002/art.1780380922>
- Müller, H., De Toledo, F. W., & Resch, K. L. (2001). Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, *30*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1080/030097401750065256>
- Murakami, I., Murakami, K., Hashimoto, M., Tanaka, M., Ito, H., Fujii, T., Torii, M., Ikeda, K., Kuwabara, A., Tanaka, K., Yoshida, A., Akizuki, S., Nakashima, R., Yoshifuji, H., Ohmura, K., Usui, T., Morita, S., & Mimori, T. (2020). Intake frequency of vegetables or seafoods negatively correlates with disease activity of rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*, *15*(2),

e0228852. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228852>

- Myasoedova, E., Crowson, C. S., Kremers, H. M., Roger, V. L., Fitz-gibbon, P. D., Therneau, T. M., & Gabriel, S. E. (2011). Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *70*(3), 482–487. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.135871.LIPID>
- Namazi, N., Larijani, B., & Azadbakht, L. (2018). Dietary Inflammatory Index and its Association with the Risk of Cardiovascular Diseases, Metabolic Syndrome, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormone and Metabolic Research*, *50*(5), 345–358. <https://doi.org/10.1055/a-0596-8204>
- Navarro-Millán, I., Charles-Schoeman, C., Yang, S., Bathon, J. M., Bridges, S. L., Chen, L., Cofield, S. S., Dell'Italia, L. J., Moreland, L. W., O'Dell, J. R., Paulus, H. E., & Curtis, J. R. (2013). Changes in Lipoproteins Associated with Treatment with Methotrexate or Combination Therapy in Early Rheumatoid Arthritis: Results from the TEAR Trial. *Arthritis & Rheumatism*, *65*(6), 1430–1438. <https://doi.org/10.1002/art.37916>
- Navarro, S. L., Schwarz, Y., Song, X., Wang, C. Y., Chen, C., Trudo, S. P., Kristal, A. R., Kratz, M., Eaton, D. L., & Lampe, J. W. (2014). Cruciferous vegetables have variable effects on biomarkers of systemic inflammation in a randomized controlled trial in healthy young adults. *Journal of Nutrition*, *144*(11), 1850–1857. <https://doi.org/10.3945/jn.114.197434>
- 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>
- Neale, E. P., Tapsell, L. C., Guan, V., & Batterham, M. J. (2017). The effect of nut consumption on markers of inflammation and endothelial function: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*, *7*(11), e016863. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016863>
- Nell-Duxneuner, V., Machold, K., Stamm, T., Eberl, G., Heinzl, H., Hoefler, E., Smolen, J. S., & Steiner, G. (2010). Autoantibody profiling in patients with very early rheumatoid arthritis: A follow-up study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *69*(1), 169–174.

<https://doi.org/10.1136/ard.2008.100677>

- Nerurkar, L., Siebert, S., McInnes, I. B., & Cavanagh, J. (2019). Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective. *The Lancet Psychiatry*, *6*(2), 164–173. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30255-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30255-4)
- Nielen, M. M. J., Van Schaardenburg, D., Reesink, H. W., Van De Stadt, R. J., Van Der Horst-Bruinsma, I. E., De Koning, M. H. M. T., Habibuw, M. R., Vandenbroucke, J. P., & Dijkmans, B. A. C. (2004). Specific Autoantibodies Precede the Symptoms of Rheumatoid Arthritis: A Study of Serial Measurements in Blood Donors. *Arthritis and Rheumatism*, *50*(2), 380–386. <https://doi.org/10.1002/art.20018>
- Nieman, K. M., Anderson, B. D., & Cifelli, C. J. (2020). The Effects of Dairy Product and Dairy Protein Intake on Inflammation: A Systematic Review of the Literature. *Journal of the American College of Nutrition*, 1–12. <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1800532>
- Nordic Council of Ministers. (2014). Nordic Nutrition Recommendations 2012: Integrating nutrition and physical activity. In *Nord, Nordic Council of Ministers, Copenhagen K*. <https://doi.org/https://doi.org/10.6027/Nord2014-002>.
- Nordmann, A. J., Suter-Zimmermann, K., Bucher, H. C., Shai, I., Tuttle, K. R., Estruch, R., & Briel, M. (2011). Meta-analysis comparing mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *American Journal of Medicine*, *124*(9), 841–851. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.04.024>
- Norton, S., Fu, B., Scott, D. L., Deighton, C., Symmons, D. P. M., Wailoo, A. J., Tosh, J., Lunt, M., Davies, R., Young, A., & Verstappen, S. M. M. (2014). Health Assessment Questionnaire disability progression in early rheumatoid arthritis: Systematic review and analysis of two inception cohorts. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *44*(2), 131–144. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.003>
- Noss, E. H., Chang, S. K., Watts, G. F. M., & Brenner, B. (2011). Cadherin-11 engagement modulates matrix metallo proteinase production by rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis and Rheumatology*, *63*(12), 3768–3778. <https://doi.org/10.1002/art.30630.Cadherin-11>

- Nunnally, J. C. (1978). *Psychometric theory* (2nd ed.). New York: McGraw-Hill.
- O'Connor, L. E., Kim, J. E., Clark, C. M., Zhu, W., & Campbell, W. W. (2020). Effects of Total Red Meat Intake on Glycemic Control and Inflammatory Biomarkers: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in Nutrition*, *nmaa096*.
- Oguro, N., Yajima, N., & Miwa, Y. (2020). Age and quality of life in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Modern Rheumatology*, *30*(1), 44–49. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1551274>
- Oh, D. Y., Talukdar, S., Bae, E. J., Imamura, T., Morinaga, H., Fan, W. Q., Li, P., Lu, W. J., Watkins, S. M., & Olefsky, J. M. (2010). GPR120 Is an Omega-3 Fatty Acid Receptor Mediating Potent Anti-inflammatory and Insulin-Sensitizing Effects. *Cell*, *142*(5), 687–698. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.07.041>
- Ohno, T., Aune, D., & Heath, A. K. (2020). Adiposity and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Scientific Reports*, *10*(1), 16006. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71676-6>
- Olivares Martínez, E., Hernández Ramírez, D. F., Núñez-Álvarez, C. A., & Cabiedes, J. (2011). Proteínas citrulinadas en artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*, *7*(1), 68–71. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2009.09.010>
- Oliviero, F., Spinella, P., Fiocco, U., Ramonda, R., Sfriso, P., & Punzi, L. (2015). How the Mediterranean diet and some of its components modulate inflammatory pathways in arthritis. *Swiss Medical Weekly*, *145*, w14190. <https://doi.org/10.4414/smw.2015.14190>
- Olsen, M. N., Tangvik, R. J., & Halse, A. K. (2020). Evaluation of nutritional status and methods to identify nutritional risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Nutrients*, *12*(11), 3571. <https://doi.org/10.3390/nu12113571>
- Ormseth, M. J., & Stein, C. M. (2016). HDL Function in Rheumatoid Arthritis. *Current Opinion in Lipidology*, *27*(1), 67–75. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000256>

- Ou, Q., Zheng, Z., Zhao, Y., & Lin, W. (2020). Impact of quercetin on systemic levels of inflammation: a meta-analysis of randomised controlled human trials. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, *71*(2), 152–163. <https://doi.org/10.1080/09637486.2019.1627515>
- Paleolog, E. M. (2002). Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research*, *4*, S81–S90. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-06551-1.00090-7>
- Paleolog, E. M. (2009). The vasculature in rheumatoid arthritis: Cause or consequence? *International Journal of Experimental Pathology*, *90*(3), 249–261. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2009.00640.x>
- Paleolog, E. M., Young, S., Stark, A. C., McCloskey, R. V., Feldmann, M., & Maini, R. N. (1998). Modulation of angiogenic vascular endothelial growth factor by tumor necrosis factor α and interleukin-1 in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, *41*(7), 1258–1265. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199807\)41:7<1258::AID-ART17>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199807)41:7<1258::AID-ART17>3.0.CO;2-1)
- Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., & Stefanadis, C. (2006). Dietary patterns: A Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *16*(8), 559–568. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.08.006>
- Panahi, Y., Hosseini, M. S., Khalili, N., Naimi, E., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2015). Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial and an updated meta-analysis. *Clinical Nutrition*, *34*(6), 1101–1108. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.12.019>
- Papadaki, A., Nolen-Doerr, E., & Mantzoros, C. S. (2020). The effect of the mediterranean diet on metabolic health: A systematic review and meta-analysis of controlled trials in adults. *Nutrients*, *12*(11), 3342. <https://doi.org/10.3390/nu12113342>
- Papadaki, A., Wood, L., Sebire, S. J., & Jago, R. (2015). Adherence to the Mediterranean diet among employees in South West England: Formative research to inform a web-based, work-place nutrition intervention. *Preventive Medicine Reports*, *2*, 223–228. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2015.03.009>

- Parkin, J., & Bryony, C. (2017). Overview of the Immune System. *Lancet*, 357(9270), 63–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04904-7)
- Pasco, J. A., Nicholson, G. C., Williams, L. J., Jacka, F. N., Henry, M. J., Kotowicz, M. A., Schneider, H. G., Leonard, B. E., & Berk, M. (2010). Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *The British Journal of Psychiatry*, 197(5), 372–377. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.076430>
- Pastor, Ó., Guzmán-Lafuente, P., Serna, J., Muñoz-Hernández, M., Neyra, A. L., García-Rozas, P., García-Seisdedos, D., Alcázar, A., Lasunción, M. A., Busto, R., & Ferreiro, A. L. (2019). A comprehensive evaluation of omega-3 fatty acid supplementation in cystic fibrosis patients using lipidomics. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 63, 197–205. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.09.026>
- Patel, S., Farragher, T., Berry, J., Bunn, D., Silman, A., & Symmons, D. (2007). Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 56(7), 2143–2149. <https://doi.org/10.1002/art.22722>
- Peretz, A., Siderova, V., & Neve, J. (2001). Selenium supplementation in rheumatoid arthritis investigated in a double blind, placebo-controlled trial. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 30(4), 208–212. <https://doi.org/10.1080/030097401316909549>
- Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Ž., Verschuren, M., Albus, C., Benlian, P., Boysen, G., Cifkova, R., Deaton, C., Ebrahim, S., Fisher, M., Germano, G., Hobbs, R., Hoes, A., Karadeniz, S., Mezzani, A., Prescott, E., ... Wolpert, C. (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Journal*, 33(13), 1635–1701. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs092>
- Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M. T., Corrà, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F. D. R., Løchen, M. L., Löllgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., ... Gale, C. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 37(29), 2315–2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>

- Pineda-Juárez, J. A., Lozada-Mellado, M., Ogata-Medel, M., Hinojosa-Azaola, A., Santillán-Díaz, C., Llorente, L., Orea-Tejeda, A., Alcocer-Varela, J., Espinosa-Morales, R., González-Contreras, M., & Castillo-Martínez, L. (2018). Body composition evaluated by body mass index and bioelectrical impedance vector analysis in women with rheumatoid arthritis. *Nutrition, 53*, 49–53. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.01.004>
- Podas, T., Nightingale, J. M. D., Oldham, R., Roy, S., Sheehan, N. J., & Mayberry, J. F. (2007). Is rheumatoid arthritis a disease that starts in the intestine? A pilot study comparing an elemental diet with oral prednisolone. *Postgraduate Medical Journal, 83*(976), 128–131. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.050245>
- Poulsen, N. B., Lambert, M. N. T., & Jeppesen, P. B. (2020). The Effect of Plant Derived Bioactive Compounds on Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Molecular Nutrition and Food Research, 64*(18). <https://doi.org/10.1002/mnfr.202000473>
- Prevoo, M. L. L., Van'T Hof, M. A., Kuper, H. H., Van Leeuwen, M. A., Van De Putte, L. B. A., & Van Riel, P. L. C. M. (1995). Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism, 38*(1), 44–48. <https://doi.org/10.1002/art.1780380107>
- Proudman, S. M., Cleland, L. G., & James, M. J. (2008). Dietary Omega-3 Fats for Treatment of Inflammatory Joint Disease: Efficacy and Utility. *Rheumatic Disease Clinics of North America, 34*(2), 469–479. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2008.03.003>
- Proudman, S. M., James, M. J., Spargo, L. D., Metcalf, R. G., Sullivan, T. R., Rischmueller, M., Flabouris, K., Wechalekar, M. D., Lee, A. T., & Cleland, L. G. (2015). Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: A randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use. *Annals of the Rheumatic Diseases, 74*(1), 89–95. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204145>
- Provedini, D. M., Tsoukas, C. D., Deftos, L. J., & Manolagas, S. C. (1983). 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science, 221*(4616), 1181–1183. <https://doi.org/10.1126/science.6310748>

- Puente-Torres, L., Hurtado-Torres, G. F., Abud-Mendoza, C., & Bravo-Ramírez, A. (2009). Evaluación del estado nutricional en una población mexicana de pacientes adultos con artritis reumatoide. *Nutricion Hospitalaria*, *24*(2), 233–238.
- Radner, H., Chatzidionysiou, K., Nikiphorou, E., Gossec, L., Hyrich, K. L., Zabalán, C., Van Eijk-Hustings, Y., Williamson, P. R., Balanescu, A., Burmester, G. R., Carmona, L., Dougados, M., Finckh, A., Haugeberg, G., Hetland, M. L., Oliver, S., Porter, D., Raza, K., Ryan, P., ... Askling, J. (2018). 2017 EULAR recommendations for a core data set to support observational research and clinical care in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *77*(4), 476–479. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212256>
- Rahimlou, M., Jahromi, N. B., Hasanyani, N., & Ahmadi, A. R. (2019). Effects of Flaxseed Interventions on Circulating Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in Nutrition*, *10*(6), 1108–1119.
- Rahmani, S., Sadeghi, O., Sadeghian, M., Sadeghi, N., Larijani, B., & Esmailzadeh, A. (2020). The Effect of Whole-Grain Intake on Biomarkers of Subclinical Inflammation: A Comprehensive Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in Nutrition*, *11*(1), 52–65. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz063>
- Rantapää-Dahlqvist, S., De Jong, B. A. W., Berglin, E., Hallmans, G., Wadell, G., Stenlund, H., Sundin, U., & Van Venrooij, W. J. (2003). Antibodies Against Cyclic Citrullinated Peptide and IgA Rheumatoid Factor Predict the Development of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, *48*(10), 2741–2749. <https://doi.org/10.1002/art.11223>
- Rasker, J. J., & Kardaun, S. H. (1982). Lack of beneficial effect of zinc sulphate in rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, *11*(3), 168–170. <https://doi.org/10.3109/03009748209098185>
- Rebro, S. M., Patterson, R. E., Kristal, A. R., & Cheney, C. L. (1998). The effect of keeping feed records on eating patterns. In *Journal of the American Dietetic Association* (Vol. 98, Issue 10, pp. 1163–1165). [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(98\)00269-7](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(98)00269-7)
- Recchiuti, A., Krishnamoorthy, S., Fredman, G., Chiang, N., & Serhan, C. N. (2011). MicroRNAs

in resolution of acute inflammation: identification of novel resolvin DI-miRNA circuits. *The FASEB Journal*, 25(2), 544–560. <https://doi.org/10.1096/fj.10-169599>

Reina, D., Gómez-Vaquero, C., Díaz-Torné, C., Solé, J. M. N., & Wane, D. (2019). Assessment of nutritional status by dual X-Ray absorptiometry in women with rheumatoid arthritis: A case-control study. *Medicine (United States)*, 98(6), e14361. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014361>

Rho, Y. H., Oeser, A., Chung, C. P., Milne, G. L., & Stein, C. M. (2009). Drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis: Relationship between current use and cardiovascular risk factors. *Archives of Drug Information*, 2(2), 34–40. <https://doi.org/10.1111/j.1753-5174.2009.00019.x>

Rocha, D. M., Caldas, A. P., Oliveira, L. L., Bressan, J., & Hermsdorff, H. H. (2016). Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. *Atherosclerosis*, 244, 211–215. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.015>

Rogers, H. L., Brotherton, H. T., Olivera Plaza, S. L., Segura Durán, M. A., & Peña Altamar, M. L. (2015). Depressive and anxiety symptoms and social support are independently associated with disease-specific quality of life in Colombian patients with rheumatoid arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 55(5), 406–413. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2015.01.005>

Ros, E., López-Miranda, J., Picó, C., Rubio, M. Á., Babio, N., Sala-Vila, A., Pérez-Jiménez, F., Escrich, E., Bulló, M., Solanas, M., Hernández, A. G., & Salas-Salvadó, J. (2015). Consenso sobre las grasas y aceites en la alimentación de la población española adulta: postura de la Federación Española de Sociedades de Alimentación, Nutrición y Dietética (FESNAD). *Nutricion Hospitalaria*, 32(2), 435–477. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.32.2.9202>

Rosa-Gonçalves, D., Bernardes, M., & Costa, L. (2018). Quality of life and functional capacity in patients with rheumatoid arthritis – Cross-sectional study. *Reumatologia Clinica*, 14(6), 360–366. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.03.002>

Rubbert-Roth, A., & Finckh, A. (2009). Treatment options in patients with rheumatoid arthritis

failing initial TNF inhibitor therapy: A critical review. *Arthritis Research and Therapy*, 11(SUPPL. 1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/ar2666>

Rubio, M. A., Salas-Salvadó, J., Barbany, M., Moreno, B., Aranceta, J., Bellido, D., Blay, V., Carraro, R., Formiguera, X., Foz, M., de Pablos, P., García-Luna, P. P., Griera, J. L., López de la Torre, M., Alfredo Martínez, J., Remesar, X., Tebar, J., & Vidal, J. (2007). Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Revista Española de Obesidad*, 5(3), 135–175.

Ruiz-Canela, M., Bes-Rastrollo, M., & Martínez-González, M. A. (2016). The role of dietary inflammatory index in cardiovascular disease, metabolic syndrome and mortality. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(8), E1265. <https://doi.org/10.3390/ijms17081265>

Ruiz-Núñez, B., Dijck-Brouwer, D. A. J., & Muskiet, F. A. J. (2016). The relation of saturated fatty acids with low-grade inflammation and cardiovascular disease. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 36, 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.12.007>

Saboori, S., Shab-Bidar, S., Speakman, J. R., Yousefi Rad, E., & Djafarian, K. (2015). Effect of Vitamin E supplementation on serum C-reactive protein level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(8), 867–873. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.296>

Sadeghian, M., Sadeghi, O., & Esmailzadeh, A. (2019). Findings From the Meta-analysis on Whole-Grain Consumption and Biomarkers of Systemic Inflammation Are Misleading. *Journal of the American College of Nutrition*, 38(7), 657–658. <https://doi.org/10.1080/07315724.2019.1579117>

Sahebkar, A., Cicero, A. F. G., Simental-Mendía, L. E., Aggarwal, B. B., & Gupta, S. C. (2016). Curcumin downregulates human tumor necrosis factor- α levels: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological Research*, 107, 234–242. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.03.026>

Sakhaei, R., Ramezani-Jolfaie, N., Mohammadi, M., & Salehi-Abargouei, A. (2019). The healthy Nordic dietary pattern has no effect on inflammatory markers: A systematic review and

meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Nutrition*, 58, 140–148. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.06.020>

Salaffi, F., Di Carlo, M., Carotti, M., Farah, S., Ciapetti, A., & Gutierrez, M. (2018). The impact of different rheumatic diseases on health-related quality of life: A comparison with a selected sample of healthy individuals using SF-36 questionnaire, EQ-5D and SF-6D utility values. *Acta Biomedica*, 89(4), 541–557. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i4.7298>

Salehi-Abargouei, A., Saraf-Bank, S., Bellissimo, N., & Azadbakht, L. (2015). Effects of non-soy legume consumption on C-reactive protein: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*, 31(5), 631–639. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.10.018>

Sanna, A., Firinu, D., Zavattari, P., & Valera, P. (2018). Zinc status and autoimmunity: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 10(1), 68. <https://doi.org/10.3390/nu10010068>

Santillán-Díaz, C., Ramírez-Sánchez, N., Espinosa-Morales, R., Orea-Tejeda, A., Llorente, L., Rodríguez-Guevara, G., & Castillo-Martínez, L. (2018). Prevalence of rheumatoid cachexia assessed by bioelectrical impedance vector analysis and its relation with physical function. *Clinical Rheumatology*, 37(3), 607–614. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3889-x>

Santos, E. J. F., Duarte, C., Marques, A., Cardoso, D., Apóstolo, J., da Silva, J. A. P., & Barbieri-Figueiredo, M. (2019). Effectiveness of non-pharmacological and non-surgical interventions for rheumatoid arthritis: an umbrella review. *JBIS Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*, 17(7), 1494–1531. <https://doi.org/10.11124/JBISRIR-D-18-00020>

Santos, F. L., Esteves, S. S., da Costa Pereira, A., Yancy, W. S., & Nunes, J. P. L. (2012). Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obesity Reviews*, 13(11), 1048–1066. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01021.x>

Savill, J. (1997). Apoptosis in resolution of inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, 61(4), 375–380. <https://doi.org/10.1002/jlb.61.4.375>

- Scherer, H. U., Häupl, T., & Burmester, G. R. (2020). The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*, *110*(January), 102400. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102400>
- Schett, G., & Gravallesse, E. (2012). Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.*, *8*(11), 656–664. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.153.Bone>
- Schett, G., & Teitelbaum, S. L. (2009). Osteoclasts and arthritis. *Journal of Bone and Mineral Research*, *24*(7), 1142–1146. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090533>
- Schmid, A., Petry, N., Walther, B., Bütikofer, U., Luginbühl, W., Gille, D., Chollet, M., McTernan, P. G., Gijs, M. A. M., Vionnet, N., Pralong, F. P., Laederach, K., & Vergères, G. (2015). Inflammatory and metabolic responses to high-fat meals with and without dairy products in men. *The British Journal of Nutrition*, *113*(12), 1853–1861. <https://doi.org/10.1017/s0007114515000677>
- Schwab, J. M., Chiang, N., Makoto, A., & Serhan, C. N. (2007). Resolvin E1 and Protectin D1 Activate Inflammation-Resolution Programs. *Nature*, *447*(7146), 869–874. <https://doi.org/10.1038/nature05877>
- Schwingshackl, L., & Hoffmann, G. (2014). Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: A systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *24*(9), 929–939. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.03.003>
- Schwingshackl, Lukas, Christoph, M., & Hoffmann, G. (2015). Effects of olive oil on markers of inflammation and endothelial function—A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, *7*(9), 7651–7675. <https://doi.org/10.3390/nu7095356>
- Schwingshackl, Lukas, & Hoffmann, G. (2013). Long-term effects of low glycemic index/load vs. high glycemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *23*(8), 699–706. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.04.008>

- Scientific Advisory Committee on Nutrition. (2015). Carbohydrates and Health. *TSO The Stationary Office*, 1–369.
- Senftleber, N. K., Nielsen, S. M., Andersen, J. R., Bliddal, H., Tarp, S., Lauritzen, L., Furst, D. E., Suarez-Almazor, M. E., Lyddiatt, A., & Christensen, R. (2017). Marine oil supplements for arthritis pain: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Nutrients*, *9*(1), 42. <https://doi.org/10.3390/nu9010042>
- SER “Sociedad Española de Reumatología.” (2011). *Actualización de la GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE EN ESPAÑA* (Issue v7, pp. 1–445). SER (Sociedad Española de Reumatología).
- Serhan, C. N. (2010). Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: To resolve or not? *American Journal of Pathology*, *177*(4), 1576–1591. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100322>
- Serhan, C. N. (2014). Novel Pro-Resolving Lipid Mediators in Inflammation Are Leads for Resolution Physiology. *Nature*, *510*(7503), 92–101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>.Novel
- Serhan, C. N., Brain, S. D., Buckley, C. D., Gilroy, D. W., Haslett, C., Neill, L. a J. O., Perretti, M., Rossi, A. G., & John, L. (2011). Resolution of inflammation : state of the art , definitions and terms. *The FASEB Journal*, *21*(2), 325–332. <https://doi.org/10.1096/fj.06-7227rev.Resolution>
- Serhan, C. N., & Chiang, N. (2004). Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution: Entrée for resolomics. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, *30*(1), 69–95. [https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(03\)00117-0](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(03)00117-0)
- Serhan, C. N., Chiang, N., Dalli, J., & Levy, B. D. (2015). Lipid mediators in the resolution of inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *7*(2), 1–20. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016311>
- Serhan, C. N., Clish, C. B., Brannon, J., Colgan, S. P., Chiang, N., & Gronert, K. (2000). Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from

- omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *Journal of Experimental Medicine*, 192(8), 1197–1204. <https://doi.org/10.1084/jem.192.8.1197>
- Serhan, C. N., Dalli, J., Karamnov, S., Choi, A., Park, C., Xu, Z., Ji, R., Zhu, M., & Petasis, N. A. (2012). Macrophage proresolving mediator maresin 1 stimulates tissue regeneration and controls pain. *The FASEB Journal*, 26(4), 1755–1765. <https://doi.org/10.1096/fj.11-201442>
- Serhan, C. N., Hong, S., Gronert, K., Colgan, S. P., Devchand, P. R., Mirick, G., & Moussignac, R. L. (2002). Resolvins: A family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *Journal of Experimental Medicine*, 196(8), 1025–1037. <https://doi.org/10.1084/jem.20020760>
- Serhan, C. N., Ward, P. A., & Gilroy, D. K. (2010). *Fundamentals of Inflammation* (C. N. Serhan, P. A. Ward, & D. K. Gilroy (eds.)). Cambridge University Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1017/CBO9781139195737>
- Shiraishi, H., Yoshida, H., Saeki, K., Miura, Y., Watanabe, S., Ishizaki, T., Hashimoto, M., Takaesu, G., Kobayashi, T., & Yoshimura, A. (2008). Prostaglandin E2 is a major soluble factor produced by stromal cells for preventing inflammatory cytokine production from dendritic cells. *International Immunology*, 20(9), 1219–1229. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxn078>
- Shivappa, N., Godos, J., Hébert, J. R., Wirth, M. D., Piuri, G., Speciani, A. F., & Grosso, G. (2017). Dietary inflammatory index and colorectal cancer risk—a meta-analysis. *Nutrients*, 9(9), 1043. <https://doi.org/10.3390/nu9091043>
- Shivappa, N., Hébert, J. R., Veronese, N., Caruso, M. G., Notarnicola, M., Maggi, S., Stubbs, B., Firth, J., Fornaro, M., & Solmi, M. (2018). The relationship between the dietary inflammatory index (DII®) and incident depressive symptoms: A longitudinal cohort study. *Journal of Affective Disorders*, 235, 39–44. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.014>
- Shivappa, N., Steck, S. E., Hurley, T. G., Hussey, J. R., & Hébert, J. R. (2013). Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public*

Health Nutrition, 17(8), 1689–1696. <https://doi.org/10.1017/S1368980013002115>.

Shweiki, D., Itin, A., Soffer, D., & Keshet, E. (1992). Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*, 359, 843–845.

Siljehav, V., Olsson Hofstetter, A., Jakobsson, P. J., & Herlenius, E. (2012). MPGES-1 and prostaglandin e 2: Vital role in inflammation, hypoxic response, and survival. *Journal of Biological Chemistry*, 72(5), 460–467. <https://doi.org/10.1038/pr.2012.119>

Silva-Fernández, L., Macía-Villa, C., Seoane-Mato, D., Cortés-Verdú, R., Romero-Pérez, A., Quevedo-Vila, V., Fábregas-Canales, D., Antón-Pagés, F., Añez, G., Brandy, A., Martínez-Dubois, C., Rubio-Muñoz, P., Sánchez-Piedra, C., Díaz-González, F., & Bustabad-Reyes, S. (2020). The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Scientific Reports*, 10(1), 21551. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76511-6>

Silva Franco, A., Quadrante Freitas, T., Bernardo, W. M., & Pereira, R. M. R. (2017). Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases. *Medicine (Baltimore)*, 96(23), e7024. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007024>

Simkin, P. A. (1976). Oral Zinc Sulphate in Rheumatoid Arthritis. *The Lancet*, 2(7985), 539–542. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)91793-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)91793-1)

Simonetto, M., Infante, M., Sacco, R. L., Rundek, T., & Della-Morte, D. (2019). A novel anti-inflammatory role of omega-3 PUFAs in prevention and treatment of atherosclerosis and vascular cognitive impairment and dementia. *Nutrients*, 11(10), 2279. <https://doi.org/10.3390/nu11102279>

Siri, W. E. (1993). Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. *Nutrition*, 9(5), 480–491; discussion 480, 492. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8286893>

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. <https://doi.org/10.1136/ard.62.3.208>

- Slama, I. Ben, Allali, F., Lakhdar, T., El Kabbaj, S., Medrare, L., Ngeuleu, A., Rkain, H., & Hajjaj - Hassouni, N. (2015). Reliability and validity of CDAI and SDAI indices in comparison to DAS-28 index in Moroccan patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *16*, 268. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0718-8>
- Smedslund, G., Byfuglien, M. G., Olsen, S. U., & Hagen, K. B. (2010). Effectiveness and Safety of Dietary Interventions for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Dietetic Association*, *110*(5), 727–735. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.02.010>
- Smolen, J., Aletaha, D., Barton, A., Burmester, G. R., Emery, P., Firestein, G. S., Kavanaugh, A., McInnes, I. B., Solomon, D. H., Strand, V., & Yamamoto, K. (2018). Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*, *4*, 1–23. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>
- Smolen, J., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, *388*(10055), 2023–2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
- Smolen, J. S., Breedveld, F. C., Schiff, M. H., Kalden, J. R., Emery, P., Eberl, G., van Riel, P. L., & Tugwell, P. (2003a). A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology*, *42*(2), 244–257. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg072>
- Smolen, J. S., Breedveld, F. C., Schiff, M. H., Kalden, J. R., Emery, P., Eberl, G., van Riel, P. L., & Tugwell, P. (2003b). A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology*, *42*(2), 244–257. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg072>
- Smolen, Josef S., & Aletaha, D. (2014). Scores for all seasons: SDAI and CDAI. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *32*(5 Suppl 85), S75–S79.
- Smolen, Josef S., Landewé, R. B. M., Bijlsma, J. W. J., Burmester, G. R., Dougados, M., Kerschbaumer, A., McInnes, I. B., Sepriano, A., Van Vollenhoven, R. F., De Wit, M., Aletaha, D., Aringer, M., Askling, J., Balsa, A., Boers, M., Den Broeder, A. A., Buch, M. H., Buttgerit, F., Caporali, R., ... Van Der Heijde, D. (2020). EULAR recommendations for the

management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(6), 685–S699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>

Soltani, S., Chitsazi, M. J., & Salehi-Abargouei, A. (2018). The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) on serum inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. In *Clinical Nutrition* (Vol. 37, Issue 2). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.018>

Son, K. M., Kang, S. H., Seo, Y. H., & Kim, H. A. (2021). Association of body composition with disease activity and disability in rheumatoid arthritis. *Korean Journal of Internal Medicine*, 36(1), 214–222. <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.006>

Song, G. G., Bae, S. C., & Lee, Y. H. (2012). Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Clinical Rheumatology*, 31(12), 1733–1739. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2080-7>

Soubrier, M., Chamoux, N. B., Tatar, Z., Couderc, M., Dubost, J. J., & Mathieu, S. (2014). Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 81(4), 298–302. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.01.009>

Spector, T. D. (1990). Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.*, 16(3), 513–537. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2217956/>

Sperling, R. I., Benincaso, A. I., Knoell, C. T., Larkin, J. K., Austen, K. F., & Robinson, D. R. (1993). Dietary ω -3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *Journal of Clinical Investigation*, 91(2), 651–660. <https://doi.org/10.1172/JCI116245>

Stahl, E. A., Raychaudhuri, S., Remmers, E. F., Xie, G., Eyre, S., Thomson, B. P., Li, Y., Kurreeman, F. A. S., Zhernakova, A., Hinks, A., Guiducci, C., Chen, R., Alfredsson, L., Amos, C. I., Ardlie, K. G., Barton, A., Bowes, J., Brouwer, E., Burtt, N. P., ... Plenge, R. M. (2010). Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nature Genetics*, 42(6), 508–514. <https://doi.org/10.1038/ng.582>

- Steckhan, N., Hohmann, C. D., Kessler, C., Dobos, G., Michalsen, A., & Cramer, H. (2016). Effects of different dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition, 32*(3), 338–348. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.010>
- Steiner, G. (2007). Auto-antibodies and autoreactive T-cells in rheumatoid arthritis: Pathogenetic players and diagnostic tools. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology, 32*(1), 23–35. <https://doi.org/10.1007/BF02686079>
- Stephensen, C. B. (2001). Vitamin A, infection, and immune function. *Annual Review of Nutrition, 21*, 167–192. <https://doi.org/doi:10.1146/annurev.nutr.21.1.167>.
- Stolarczyk, E. (2017). Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Current Opinion in Pharmacology, 37*, 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.08.006>
- Stone, J., Doube, A., Dudson, D., & Wallace, J. (1997). Inadequate calcium, folic acid, vitamin E, zinc, and selenium intake in rheumatoid arthritis patients: Results of a dietary survey. *Seminars in Arthritis and Rheumatism, 27*(3), 180–185. [https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(97\)80018-2](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(97)80018-2)
- Straub, R. (2014). Insulin resistance, selfish brain, and selfish immune system: an evolutionarily positively selected program used in chronic inflammatory diseases. *Arthritis Research & Therapy, 16*(Suppl 2), S4. <http://arthritis-research.com/content/16/S2/S4>
- Straub, R. (2015). The Origin of Chronic Inflammatory Systemic Diseases and their Sequelae. In *The Origin of Chronic Inflammatory Systemic Diseases and their Sequelae* (1st Editio). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/C2014-0-04588-1>
- Straub, R. H., Cutolo, M., Buttgerit, F., & Pongratz, G. (2010). Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *Journal of Internal Medicine, 267*(6), 543–560. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02218.x>
- Sun, Y., Yang, T., Leak, R. K., Chen, J., & Zhang, F. (2017). Preventive and Protective Roles of

Dietary Nrf2 Activators Against Central Nervous System Diseases. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 16(3), 326–338.
<https://doi.org/10.2174/1871527316666170102120211>

Sutcliffe, J. T., Wilson, L. D., de Heer, H. D., Foster, R. L., & Carnot, M. J. (2015). C-reactive protein response to a vegan lifestyle intervention. *Complementary Therapies in Medicine*, 23(1), 32–37. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2014.11.001>

Svensson, B., Andersson, M. L. E., Bala, S. V., Forslind, K., & Hafström, I. (2013). Long-term sustained remission in a cohort study of patients with rheumatoid arthritis: Choice of remission criteria. *BMJ Open*, 3(9), e003554. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003554>

Tabrizi, R., Tamtaji, O. R., Lankarani, K. B., Mirhosseini, N., Akbari, M., Dadgostar, E., Peymani, P., & Asemi, Z. (2018). The effects of resveratrol supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food and Function*, 9(12), 6116–6128. <https://doi.org/10.1039/c8fo01259h>

Tabrizi, R., Vakili, S., Akbari, M., Mirhosseini, N., Lankarani, K. B., Rahimi, M., Mobini, M., Jafarnejad, S., Vahedpoor, Z., & Asemi, Z. (2019). The effects of curcumin-containing supplements on biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytotherapy Research*, 33(2), 253–262. <https://doi.org/10.1002/ptr.6226>

Taghizadeh, M., Hamedifard, Z., & Jafarnejad, S. (2019). Effect of garlic supplementation on serum C-reactive protein level: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytotherapy Research*, 33(2), 243–252. <https://doi.org/10.1002/ptr.6225>

Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*, 140(6), 805–820. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>

Tanner, S., Dufault, B., Smolik, I., Meng, X., Anaparti, V., Hitchon, C., Robinson, D. B., Robinson, W., Sokolove, J., Lahey, L., Ferucci, E. D., & El-Gabalawy, H. (2019). A Prospective Study of

- the Development of Inflammatory Arthritis in the Family Members of Indigenous North American People With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatology*, 71(9), 1494–1503. <https://doi.org/10.1002/art.40880>
- Tarp, U., Overvad, K., Thorling, E. B., Graudal, H., & Hansen, J. C. (1985). Selenium Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 14, 364–368. <https://doi.org/https://doi.org/10.3109/03009748509102039>
- Tarp, U., Stengaard-Pedersen, K., Hansen, J. C., & Thorling, E. B. (1992). Glutathione redox cycle enzymes and selenium in severe rheumatoid arthritis: Lack of antioxidative response to selenium supplementation in polymorphonuclear leucocytes. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 51(9), 1044–1049. <https://doi.org/10.1136/ard.51.9.1044>
- Tarp, Ulrik, Overvad, K., Hansen, J. C., & Thorling, E. B. (1985). Low selenium level in severe rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 14(2), 97–101. <https://doi.org/10.3109/03009748509165490>
- Taylor, P. C., & Sivakumar, B. (2005). Hypoxia and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 17(3), 293–298. <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000155361.83990.5b>
- Tedeschi, S. K., & Costenbader, K. H. (2016). Is There a Role for Diet in the Therapy of Rheumatoid Arthritis? *Current Rheumatology Reports*, 18(5), 23. <https://doi.org/10.1007/s11926-016-0575-y>
- Tekaya, R., Sahli, H., Zribi, S., Mahmoud, I., Chiraz Ben Hadj, Y., Abdelmoula, L., Chaabouni, L., & Zouari, R. (2011). Obesity has a protective effect on radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *La Tunisie Medicale*, 89(5), 462–465.
- Terao, C., Ohmura, K., Ikari, K., Kawaguchi, T., Takahashi, M., Setoh, K., Nakayama, T., Kosugi, S., Sekine, A., Tabara, Y., Taniguchi, A., Momohara, S., Yamanaka, H., Yamada, R., Matsuda, F., & Mimori, T. (2014). Effects of smoking and shared epitope on the production of anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese adult population. *Arthritis Care and Research*, 66(12), 1818–1827. <https://doi.org/10.1002/acr.22385>

- Tetlow, L. C., Smith, S. J., Mawer, E. B., & Woolley, D. E. (1999). Vitamin D receptors in the rheumatoid lesion: Expression by chondrocytes, macrophages, and synoviocytes. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *58*(2), 118–121. <https://doi.org/10.1136/ard.58.2.118>
- Thiele, K., Huscher, D., Bischoff, S., Späthling-Mestekemper, S., Backhaus, M., Aringer, M., Kohlmann, T., & Zink, A. (2013). Performance of the 2011 ACR/EULAR preliminary remission criteria compared with DAS28 remission in unselected patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *72*(7), 1194–1199. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201821>
- Thompson, F., & Subar, A. (2008). Dietary assessment methodology. In *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease* (2^a ed). San Diego: Elsevier Academic Press.
- Tizaoui, K., & Hamzaoui, K. (2015). Association between VDR polymorphisms and rheumatoid arthritis disease: Systematic review and updated meta-analysis of case-control studies. *Immunobiology*, *220*(6), 807–816. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2014.12.013>
- Tolkien, K., Bradburn, S., & Murgatroyd, C. (2019). An anti-inflammatory diet as a potential intervention for depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, *38*(5), 2045–2052. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.11.007>
- Trappe, T. A., & Liu, S. Z. (2013). Effects of prostaglandins and COX-inhibiting drugs on skeletal muscle adaptations to exercise. *Journal of Applied Physiology*, *115*(6), 909–919. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00061.2013>
- U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. (2020). Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. 9th Edition. In *Available at DietaryGuidelines.gov*.
- Ulven, S. M., Holven, K. B., Gil, A., & Rangel-Huerta, O. D. (2019). Milk and Dairy Product Consumption and Inflammatory Biomarkers: An Updated Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Advances in Nutrition*, *10*(suppl_2), S239–S250. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy072>
- Vadell, A. K. E., Bärebring, L., Hulander, E., Gjertsson, I., Lindqvist, H. M., & Winkvist, A. (2020).

- Anti-inflammatory Diet in Rheumatoid Arthritis (ADIRA) - A randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 111(6), 1203–1213. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa019>
- Valencia, X., Higgins, J. M. G., Kiener, H. P., Lee, D. M., Podrebarac, T. A., Dascher, C. C., Watts, G. F. M., Mizoguchi, E., Simmons, B., Patel, D. D., Bhan, A. K., & Brenner, M. B. (2004). Cadherin-11 provides specific cellular adhesion between fibroblast-like synoviocytes. *Journal of Experimental Medicine*, 200(12), 1673–1679. <https://doi.org/10.1084/jem.20041545>
- Vallerand, I. A., Patten, S. B., & Barnabe, C. (2019). Depression and the risk of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 31(3), 279–284. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000597>
- van Bussel, B. C. T., Henry, R. M. A., Schalkwijk, C. G., Ferreira, I. I., Feskens, E. J. M., Streppel, M. T., Smulders, Y. M., Twisk, J. W. R., & Stehouwer, C. D. A. (2011). Fish consumption in healthy adults is associated with decreased circulating biomarkers of endothelial dysfunction and inflammation during a 6-year follow-Up. *Journal of Nutrition*, 141(9), 1719–1725. <https://doi.org/10.3945/jn.111.139733>
- Van Der Helm-van Mil, A. H. M., Van Der Kooij, S. M., Allaart, C. F., Toes, R. E. M., & Huizinga, T. W. J. (2008). A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 67(6), 769–774. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.078832>
- Van Doornum, S., McColl, G., & Wicks, I. P. (2002). Accelerated atherosclerosis: An extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis and Rheumatism*, 46(4), 862–873. <https://doi.org/10.1002/art.10089>
- van Gestel, A. M., Prevoo, M. L. L., van't Hof, M. A., van Rijswijk, M. H., van de Putte, L. B. A., & van Riel, P. L. C. M. (1996). Development and validation of the european league against rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: Comparison with the preliminary american college of rheumatology and the world health organization/international league against rheumatism cri. *Arthritis & Rheumatism*, 39(1), 34–40. <https://doi.org/10.1002/art.1780390105>

- Van Gestel, Anke M., Haagsma, C. J., & Van Riel, P. L. C. M. (1998). Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis and Rheumatism*, 41(10), 1845–1850. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199810\)41:10<1845::AID-ART17>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199810)41:10<1845::AID-ART17>3.0.CO;2-K)
- van Vugt, R. M., Rijken, P. J., Rietveld, A. G., van Vugt, A. C., & Dijkmans, B. A. C. (2008). Antioxidant intervention in rheumatoid arthritis: Results of an open pilot study. *Clinical Rheumatology*, 27(6), 771–775. <https://doi.org/10.1007/s10067-008-0848-6>
- Veldman, C. M., Cantorna, M. T., & DeLuca, H. F. (2000). Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in the immune system. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 374(2), 334–338. <https://doi.org/10.1006/abbi.1999.1605>
- Vergne-Salle, P., Pouplin, S., Trouvin, A. P., Bera-Louville, A., Soubrier, M., Richez, C., Javier, R. M., Perrot, S., & Bertin, P. (2020). The burden of pain in rheumatoid arthritis: Impact of disease activity and psychological factors. *European Journal of Pain*, 24(10), 1979–1989. <https://doi.org/10.1002/ejp.1651>
- Vidal, C., Barnetche, T., Morel, J., Combe, B., & Daïen, C. (2015). Association of body mass index categories with disease activity and radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: A systematic review and metaanalysis. *Journal of Rheumatology*, 42(12), 2261–2269. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150224>
- Vitaglione, P., Mennella, I., Ferracane, R., Rivellese, A. A., Giacco, R., Ercolini, D., Gibbons, S. M., La Storia, A., Gilbert, J. A., Jonnalagadda, S., Thielecke, F., Gallo, M. A., Scalfi, L., & Fogliano, V. (2015). Whole-grain wheat consumption reduces inflammation in a randomized controlled trial on overweight and obese subjects with unhealthy dietary and lifestyle behaviors: Role of polyphenols bound to cereal dietary fiber. *American Journal of Clinical Nutrition*, 101(2), 251–261. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.088120>
- Vranou, P., Gkoutzourelas, A., Athanatou, D., Zafiriou, E., Grammatikopoulou, M. G., & Bogdanos, D. P. (2020). Let Food Be Thy Medicine: The Case of The Mediterranean Diet in Rheumatoid Arthritis. *Mediterranean Journal of Rheumatology*, 31(3), 325. <https://doi.org/10.31138/mjr.31.3.325>

- Wagner, A. E., Terschluessen, A. M., & Rimbach, G. (2013). Health Promoting Effects of Brassica-Derived Phytochemicals: From Chemopreventive and Anti-Inflammatory Activities to Epigenetic Regulation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013(964539). <https://doi.org/10.1155/2013/964539>
- Wang, J., Zhou, Y., Chen, K., Jing, Y., He, J., Sun, H., & Hu, X. (2019). Dietary inflammatory index and depression: A meta-analysis. *Public Health Nutrition*, 22(4), 654–660. <https://doi.org/10.1017/S1368980018002628>
- Wang, L., Liu, C., Zhou, C., Zhuang, J., Tang, S., Yu, J., Tian, J., Feng, F., Liu, L., Zhang, T., & Sun, C. (2019). Meta-analysis of the association between the dietary inflammatory index (DII) and breast cancer risk. *European Journal of Clinical Nutrition*, 73(4), 509–517. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0196-9>
- Wang, S. Y., Feng, R., Lu, Y., Bowman, L., & Ding, M. (2005). Inhibitory effect on activator protein-1, nuclear factor-kappaB, and cell transformation by extracts of strawberries (*Fragaria × ananassa* Duch.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(10), 4187–4193. <https://doi.org/10.1021/jf0478049>
- Wang, X., Yan, Q., Liao, Q., Li, M., Zhang, P., Santos, H. O., Kord-Varkaneh, H., & Abshirini, M. (2020). Effects of intermittent fasting diets on plasma concentrations of inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*, 79–80, 110974. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110974>
- Wells, G., Becker, J. C., Teng, J., Dougados, M., Schiff, M., Smolen, J., Aletaha, D., & Van Riel, P. L. C. M. (2009). Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythr. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(6), 954–960. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.084459>
- White, C. M., Pasupuleti, V., Roman, Y. M., Li, Y., & Hernandez, A. V. (2019). Oral turmeric/curcumin effects on inflammatory markers in chronic inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological*

Research, 146, 104280. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104280>

Willemze, A., Trouw, L. A., Toes, R. E. M., & Huizinga, T. W. J. (2012). The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. *Nature Reviews Rheumatology*, 8(3), 144–152. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.204>

Winkvist, A., Bärebring, L., Gjertsson, I., Ellegård, L., & Lindqvist, H. M. (2018). A randomized controlled cross-over trial investigating the effect of anti-inflammatory diet on disease activity and quality of life in rheumatoid arthritis: The Anti-inflammatory Diet in Rheumatoid Arthritis (ADIRA) study protocol. *Nutrition Journal*, 17(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0354-x>

World Health Organisation. (2007). Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation. In *WHO technical report series ; no. 935*.

World Health Organisation. (2008). *Waist Circumference and Waist–Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva*. (Issue December). <http://www.who.int>

Wu, P., Chen, K., & Tsai, W. (2020). The Mediterranean Dietary Pattern and Inflammation in Older Adults : A Systematic Review and Meta-analysis. *Advances in Nutrition*, 116.

Xiao, Y., Xia, J., Ke, Y., Cheng, J., Yuan, J., Wu, S., Lv, Z., Huang, S., Kim, J. H., Wong, S. Y. shan, Yeoh, E. kiong, Colditz, G. A., & Su, X. (2018). Effects of nut consumption on selected inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*, 54, 129–143. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.02.017>

Xie, B., He, J., Liu, Y., Liu, T., & Liu, C. (2021). A meta-analysis of HDL cholesterol efflux capacity and concentration in patients with rheumatoid arthritis. *Lipids in Health and Disease*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01444-6>

Xin, L., Yang, X., Cai, G., Fan, D., Xia, Q., Liu, L., Hu, Y., Ding, N., Xu, S., Wang, L., Li, X., Zou, Y., & Pan, F. (2015). Serum Levels of Copper and Zinc in Patients with Rheumatoid Arthritis: a Meta-analysis. *Biological Trace Element Research*, 168(1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0325-4>

- Xin, W., Wei, W., & Li, X. (2012). Effects of fish oil supplementation on inflammatory markers in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders*, 12, 77. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-12-77>
- Xu, H., Sjogren, P., Arnlov, J., Banerjee, T., Cederholm, T., Riserus, U., Lindholm, B., Lind, L., & Carrero, J. J. (2015). A Proinflammatory Diet Is Associated with Systemic Inflammation and Reduced Kidney Function in Elderly Adults. *Journal of Nutrition*, 145(4), 729–735. <https://doi.org/10.3945/jn.114.205187>
- Xu, Y., Wan, Q., Feng, J., Du, L., Li, K., & Zhou, Y. (2018). Whole grain diet reduces systemic inflammation: A meta-analysis of 9 randomized trials. *Medicine (United States)*, 97(43), e12995. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012995>
- Youm, Y.-H., Nguyen, K. Y., Grant, R. W., Goldberg, E. L., Bodogai, M., Kim, D., D'agostino, D., Planavsky, N., Lupfer, C., Kanneganti, T. D., Kang, S., Horvath, T. L., Fahmy, T. M., Crawford, P. A., Biragyn, A., Alnemri, E., & Dixit, V. D. (2015). Ketone body β -hydroxybutyrate blocks the NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease HHS Public Access. *Nature Medicine*, 21(3), 263–269. <https://doi.org/10.1038/nm.3804.Ketone>
- Young, A., & Koduri, G. (2007). Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 21(5), 907–927. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.05.007>
- Yu, N., Han, F., Lin, X., Tang, C., Ye, J., & Cai, X. (2016). The Association Between Serum Selenium Levels with Rheumatoid Arthritis. *Biological Trace Element Research*, 172(1), 46–52. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0558-2>
- Yu, Z., Malik, V. S., Keum, N. N., Hu, F. B., Giovannucci, E. L., Stampfer, M. J., Willett, W. C., Fuchs, C. S., & Bao, Y. (2016). Associations between nut consumption and inflammatory Biomarkers. *American Journal of Clinical Nutrition*, 104(3), 722–728. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.134205>
- Zakeri, Z., Sandoughi, M., Mashhadi, M. A., Raeesi, V., & Shahbakhsh, S. (2016). Serum vitamin

D level and disease activity in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 19(4), 343–347. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12181>

Zampelas, A., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Das, U. N., Chrysohoou, C., Skoumas, Y., & Stefanadis, C. (2005). Fish consumption among healthy adults is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease: The ATTICA study. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(1), 120–124. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.048>

Zhou, Y., Wang, X., An, Y., Zhang, X., Han, S., Li, X., Wang, L., Wang, C., Wang, Y., Yang, R., Wang, G., Lu, X., Zhu, P., Chen, L., Liu, J., Jin, H., Liu, X., Sun, L., Wei, P., ... Li, Z. (2018). Disability and health-related quality of life in Chinese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 21(9), 1709–1715. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13345>

Zhu, C., Yan, H., Zheng, Y., Santos, H. O., Macit, M. S., & Zhao, K. (2020). Impact of Cinnamon Supplementation on cardiometabolic Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 53(6), 102517. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102517>

Zhu, Y., Li, Q., & Xu, X. (2020). Dietary inflammatory index and the risk of prostate cancer: a dose-response meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(7), 1001–1008. <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0500-3>

Zibaenezhad, M. J., Ghavipisheh, M., Attar, A., & Aslani, A. (2017). Comparison of the effect of omega-3 supplements and fresh fish on lipid profile: A randomized, open-labeled trial. *Nutrition and Diabetes*, 7(12), 1. <https://doi.org/10.1038/s41387-017-0007-8>

ANEXOS

ANEXOS

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO I	Aprobación CEICA
ANEXO II	Hoja de información al paciente.
ANEXO III	Consentimiento informado.
ANEXO IV	Cuestionario de Frecuencia de Consumo. Predimed.
ANEXO V	Registro dietético 24 horas.
ANEXO VI	Mediterranean Diet Adherence Screener.
ANEXO VII	Dietary Inflammatory Index (DII)
ANEXO VIII	Simple Disease Activity Index (SDAI).
ANEXO IX	Pharmacological treatment intensity score for rheumatoid arthritis.
ANEXO X	Health Assessment Questionnaire (HAQ)
ANEXO XI	EuroQol-5D
ANEXO XII	Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R)
ANEXO XIII	Cuadernillo seguimiento semanal
ANEXO XIV	Planilla dietética
ANEXO XV	Listado de alimentos

ANEXO I

APROBACIÓN CEICA



**Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. PI16/0213

14 de septiembre de 2016

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 14/09/2016, Acta Nº 15/2016 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Evaluación de la dieta en pacientes con enfermedades reumáticas. Propuesta de una dieta antiinflamatoria y valuación de la misma

Investigador Principal: José Manuel Lou Bonafonte. Universidad de Zaragoza

Versión protocolo: 02/09/2016

Versión documento de información y consentimiento al participante: 02/09/2016

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el tratamiento de los datos y los documentos para solicitar el consentimiento informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 14 de septiembre de 2016

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

ANEXO II

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

En el presente proyecto de tesis de la Universidad de Zaragoza titulado “Evaluación de la dieta en pacientes con enfermedades reumáticas. Propuesta de una dieta antiinflamatoria y evaluación de la misma”, se pretende evaluar el efecto de la dieta, y particularmente su potencial inflamatorio, sobre la sintomatología de enfermedades reumáticas tales como Artritis Reumatoide y Espondilitis Anquilosante. Así como proponer una estrategia dietética acorde.

Los métodos que se utilizarán para valorar, tanto la ingesta dietética como la sintomatología de la enfermedad y el progreso de la misma, serán siempre no invasivos, mediante la utilización de test, cuestionarios validados y valoración antropométrica. A salvedad de las analíticas sanguíneas que se realizarán a través de su médico reumatólogo. Debido a que el riesgo que se estima por la utilización de estas técnicas es mínimo, no se ha considerado la opción de contratación de un seguro.

La participación en el estudio es totalmente voluntaria, por lo que puede retirarse en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones, y sin que ello repercuta en su atención médica habitual. Así mismo, las indicaciones individuales de su médico o especialista en reumatología, no deben abandonarse en ningún caso.

Se considera que en un futuro, los beneficiarios del estudio podrían acceder a los resultados de la investigación, que pretende adecuar una correcta estrategia dietética para los pacientes de las enfermedades citadas previamente.

Los datos obtenidos en los análisis del estudio, así como los datos clínicos que se manejen, serán tratados con total confidencialidad y serán utilizados únicamente con fines científicos. Para asegurar la garantía de dicho anonimato, se utilizará un código únicamente conocido por el investigador. El mismo proceso será utilizado con las muestras sanguíneas obtenidas, que en ningún momento serán relacionadas con datos que puedan identificarle.

Según la Ley Orgánica 15/99 de Protección de datos de Carácter Personal y a la Ley 41/02 de Autonomía del Paciente, el acceso a los datos del paciente únicamente es posible con el consentimiento expreso y revocable del mismo. Por este motivo se le solicita que de forma expresa conste en la hoja que firma que da su consentimiento para que personas diferentes a su médico habitual tengan acceso a sus datos, de igual manera que conste que dicho consentimiento es revocable.

Las personas encargadas de dicho estudio de investigación, estarán a su disposición para cualquier duda o problema que pueda surgir.

Javier Tenas Gonzalvo, email: javiartenas@hotmail.com, teléfono: 680344165

José Manuel Lou Bonafonte, email: mlou@unizar.es, teléfono: 630767372

Fernando Gimeno Marco, email: fergimen@unizar.es, teléfono: 657694965

En Zaragoza, a 02 de Septiembre 2016

Preguntas Frecuentes

1. Introducción:

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un proyecto de investigación que estamos realizando en el Dpto. de Farmacología y Fisiología de la Universidad de Zaragoza; con la participación de los servicios de Reumatología del Hospital San Jorge (Huesca), junto a profesores de la FCCSYD (Huesca) y diversos profesionales del SALUD. El presente proyecto se titula "Evaluación de la dieta en pacientes con enfermedades reumáticas. Propuesta de una dieta antiinflamatoria y evaluación de la misma". Su participación es importante para obtener el conocimiento que necesitamos, pero antes de tomar una decisión debe:

- Leer este documento entero
- Entender la información que contiene el documento
- Hacer todas las preguntas que considere necesarias
- Consultar con su médico-persona de confianza
- Tomar una decisión meditada
- Firmar el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de este documento y del consentimiento firmado. Por favor, consérvelos por si lo necesitara en un futuro.

2. ¿Por qué se le pide participar?

Se le solicita su colaboración porque uno de los objetivos del estudio es investigar los patrones nutricionales en pacientes con enfermedades reumáticas y evaluar el hipotético efecto coadyuvante de una dieta antiinflamatoria sobre la sintomatología de la enfermedad de pacientes con diversas enfermedades reumáticas.

3. ¿Cuál es el objeto de este estudio?

En el presente proyecto de tesis de la Universidad de Zaragoza, se pretende evaluar el efecto de la dieta, y particularmente su potencial inflamatorio/antiinflamatorio, sobre la sintomatología de enfermedades reumáticas tales como Artritis Reumatoide y Espondilitis Anquilosante. Así como proponer una estrategia dietética acorde.

4. ¿Qué tengo que hacer si decido participar?

Recuerde que su participación es voluntaria y si decide no participar esto no afectará a su asistencia o a su relación con el investigador y su equipo.

La participación consiste en:

- 1.- Seguir de la forma más ordenada y estricta posible las indicaciones del personal investigador.
- 2.- Permitir la obtención de una pequeña muestra de sangre cada 4 meses, a la que se le realizará un análisis bioquímico y hematológico rutinario necesario para el control de la evolución de su enfermedad. De esta muestra se congelará dos alícuotas de suero sanguíneo a -80°C para su posterior análisis de diversos biomarcadores en el caso de conseguir financiación adicional para el estudio que se pretende realizar.

5. ¿Qué riesgos o molestias supone?

Su participación no conlleva ningún riesgo que consideremos destacar.

Las molestias que supone el estudio derivan del control más exhaustivo de la evolución de la enfermedad y se le solicitará una participación activa del control de la enfermedad.

6. ¿Obtendré algún beneficio por mi participación?

Se trata de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento. Con su participación usted contribuirá al avance del conocimiento y al beneficio social.

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación. El mayor control de su enfermedad y de la dieta llevada a cabo podrían contribuir teóricamente en una mejora de sus síntomas.

7. ¿Cómo se van a gestionar mis datos personales?

Toda la información recogida se tratará conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 15/99, de protección de datos de carácter personal. En la base de datos del estudio no se incluirán datos personales: ni su nombre, ni su nº de historia clínica ni ningún dato que le pueda identificar. Se le identificará por un código que sólo el equipo investigador podrá relacionar con su nombre.

En lo relativo al estudio que se va a realizar y en el que se le solicita su participación, Sólo sus médicos especialistas (Dra Roselló y Dra Blanca García), el Dr. Lou-Bonafonte y el Doctorando J. Tenas, miembros del el equipo investigador, tendrán acceso a los datos de su historia clínica, y nadie ajeno al centro o al grupo de investigación podrá consultar su historial.

Para ejercer su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición respecto a sus datos obtenidos durante el estudio debe ponerse en contacto con el investigador principal.

Las conclusiones del estudio se presentarán en congresos y publicaciones científicas pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

8. ¿Cómo se van a tratar mis muestras biológicas?

Como ya le hemos explicado en el apartado 4, dentro de este estudio vamos a recoger las siguientes muestras biológicas: Muestra de sangre.

Dichas muestras serán analizadas en el Servicio de Bioquímica clínica y de Hematología del HCU y en el CIBA; y se estudiarán parámetros bioquímicos, hematológicos, y biomarcadores de interés como la ATX.

Una vez terminada la investigación vinculada al proyecto sus muestras o el material sobrante serán destruidos.

9. ¿Quién financia el estudio?

En la actualidad, este proyecto no tiene ninguna financiación ajena a los miembros del grupo de investigación, aunque en un futuro se podría solicitar en diversas convocatorias de ayuda a la investigación.

El conocimiento derivado de este estudio puede generar en un futuro beneficios comerciales que pertenecerán al equipo investigador. Los participantes no tendrán derecho a reclamar parte de ese beneficio.

10. ¿Se me informará de los resultados del estudio?

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados.

En ocasiones al realizar un proyecto de investigación se encuentran hallazgos inesperados que pueden ser relevantes para la salud del participante. En el caso de que esto ocurra nos pondremos en contacto con usted para que pueda acudir a su médico habitual.

11. ¿Puedo cambiar de opinión?

Tal como se ha señalado, su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria (sólo para proyectos en el ámbito asistencial). Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio.

Si usted desea retirarse del estudio se eliminarán los datos recogidos y las muestras biológicas no utilizadas en ese momento.

12. ¿Qué pasa si me surge alguna duda durante mi participación?

En caso de duda o para cualquier consulta relacionada con su participación puede ponerse en contacto con el investigador responsable, D. José Manuel Lou Bonafonte, en el teléfono 630 767372 (10'00-14'00) o por correo electrónico en la dirección mlou@unizar.es

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

ANEXO III

CONSENTIMIENTO INFORMADO A PACIENTES

Título del PROYECTO:

Yo, (nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mi asistencia médica

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio **y para que se utilice mi información tal como se ha descrito en el documento de información.**

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: SI NO (marque lo que desee)

En caso de respuesta afirmativa, indique su email de contacto:

Acepto que las muestras derivadas de este estudio puedan ser utilizadas en futuras investigaciones, siempre relacionadas con éste: SI NO (marque lo que desee)

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos puedan ser revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable en cualquier momento.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

.....

.....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha:

.....

.....

ANEXO IV

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO. *Estudio Predimed.*

IDENTIFICACIÓN DEL PARTICIPANTE

NODO

- 01. Andalucía-Málaga
- 02. Andalucía-Sevilla-San Pablo
- 03. Andalucía-Sevilla-V. Rocio
- 04. Baleares
- 05. Catalunya-Barna Norte
- 06. Catalunya-Barna Sur
- 07. Catalunya-Reus-Tarragona
- 08. Madrid Norte
- 09. Madrid Sur
- 10. Navarra
- 11. País Vasco
- 12. Valencia

marque así

así no marque

NODO	CENTRO	MÉDICO	PACIENTE	VISITA
0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
1 1	1 1	1 1	1 1	1 1
2 2	2 2	2 2	2 2	2 2
3 3	3 3	3 3	3 3	3 3
4 4	4 4	4 4	4 4	4 4
5 5	5 5	5 5	5 5	5 5
6 6	6 6	6 6	6 6	6 6
7 7	7 7	7 7	7 7	7 7
8 8	8 8	8 8	8 8	8 8
9 9	9 9	9 9	9 9	9 9

PÁGINA

1

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

		CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO							
		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA		
			1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6
I. LACTEOS	1. Leche entera (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Leche semidesnatada (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Leche descremada (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Leche condensada (1 cucharada)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	5. Nata o crema de leche (1/2 taza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	6. Batidos de leche (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	7. Yogurt entero (1, 125 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	8. Yogurt descremado (1, 125 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	9. Petit suisse (1, 55 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	10. Requesón o cuajada (1/2 taza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	11. Queso en porciones o cremoso (1, porción 25 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	12. Otros quesos: curados, semicurados (Manchego, Bola, Emmental...) (50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	13. Queso blanco o fresco (Burgos, cabra...) (50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	14. Natillas, flan, puding (1, 130 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	15. Helados (1 cucurucho)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un plato o ración de 100-150 gr, excepto cuando se indique otra cosa		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA		
		1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
II. HUEVOS, CARNES, PESCADOS	16. Huevos de gallina (uno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	17. Pollo o pavo CON piel (1 ración o pieza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	18. Pollo o pavo SIN piel (1 ración o pieza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	19. Carne de ternera o vaca (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	20. Carne de cerdo (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	21. Carne de cordero (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	22. Conejo o liebre (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	23. Hígado (ternera, cerdo, pollo) (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	24. Otras vísceras (sesos, corazón, mollejas) (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	25. Jamón serrano o paletilla (1 loncha, 30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	26. Jamón York, jamón cocido (1 loncha, 30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	27. Carnes procesadas (salchichón, chorizo, morcilla, mortadela, salchichas, butifarra, sobrasada, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	28. Patés, foie-gras (25 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	29. Hamburguesa (una, 50 gr.), albóndigas (3 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	30. Tocino, bacon, panceta (50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	31. Pescado blanco: mero, lenguado, besugo, merluza, pescadilla,... (1 plato, pieza o ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	32. Pescado azul: sardinas, atún, bonito, caballa, salmón (1 plato, pieza o ración 130 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	33. Pescados salados: bacalao, salazones (1 ración, 60 gr. en seco)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	34. Ostras, almejas, mejillones y similares (6 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	35. Calamares, pulpo, chipirones, jibia (sepia) (1 ración, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	36. Crustáceos: gambas, langostinos, cigalas, etc. (4-5 piezas, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	37. Pescados y mariscos enlatados al natural (sardinas, anchoas, bonito, atún) (1 lata pequeña o media lata normal, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	38. Pescados y mariscos en aceite (sardinas, anchoas, bonito, atún) (1 lata pequeña o media lata normal, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

Página
2


	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO							
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA		
		1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6
Un plato o ración de 200 grs, excepto cuando se indique								
III. VERDURAS Y HORTALIZAS								
39. Acelgas, espinacas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40. Col, coliflor, brócoles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41. Lechuga, endivias, escarola (100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42. Tomate crudo (1, 150 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43. Zanahoria, calabaza (100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44. Judías verdes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45. Berenjenas, calabacines, pepinos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46. Pimientos (150 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47. Espárragos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48. Gazpacho andaluz (1 vaso, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49. Otras verduras (alcachofa, puerro, cardo, apio)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50. Cebolla (media unidad, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51. Ajo (1 diente)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52. Perejil, tomillo, laurel, orégano, etc. (una pizca)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
53. Patatas fritas comerciales (1 bolsa, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
54. Patatas fritas caseras (1 ración, 150 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55. Patatas asadas o cocidas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
56. Setas, niscalos, champiñones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO							
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA		
		1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6
Una pieza o ración								
IV. FRUTAS								
57. Naranja (una), pomelo (una), o mandarinas (dos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58. Plátano (uno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
59. Manzana o pera (una)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
60. Fresas/fresones (6 unidades, 1 plato postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
61. Cerezas, picotas, ciruelas (1 plato de postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
62. Melocotón, albaricoque, nectarina (una)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
63. Sandía (1 tajada, 200-250 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
64. Melón (1 tajada, 200-250 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
65. Kiwi (1 unidad, 100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
66. Uvas (un racimo, 1 plato postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
67. Aceitunas (10 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
68. Frutas en almibar o en su jugo (2 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
69. Dátiles, higos secos, uvas-pasas, ciruelas-pasas (150 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
70. Almendras, cacahuetes, avellanas, pistachos, piñones (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
71. Nueces (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
72. ¿Cuántos días a la semana toma fruta como postre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>


	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO							
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA		
		1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6
Un plato o ración (150 gr.)								
V. LEGUMBRES Y CEREALES								
73. Lentejas (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
74. Alubias (pintas, blancas o negras) (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
75. Garbanzos (1 plato, 150 gr. cocidos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
76. Guisantes, habas (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
77. Pan blanco, pan de molde (3 rodajas, 75 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
78. Pan negro o integral (3 rodajas, 75 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
79. Cereales desayuno (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
80. Cereales integrales: muesli, copos avena, all-bran (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
81. Arroz blanco (60 gr. en crudo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
82. Pasta: fideos, macarrones, espaguetis, otras (60 gr. en crudo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
83. PIZZA (1 ración, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PÁGINA
3

marque así



así no marque



NODO	CENTRO	MÉDICO	PACIENTE	VISITA
0	0	0	0	0
1	1	1	1	1
2	2	2	2	2
3	3	3	3	3
4	4	4	4	4
5	5	5	5	5
6	6	6	6	6
7	7	7	7	7
8	8	8	8	8
9	9	9	9	9

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO																																														
	NUNCA O CASI NUNCA	A LA SEMANA			AL DÍA																																										
		1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+																																						
Una cucharada o porción individual. Para freír, untar, mojar en el pan, para aliñar, o para ensaladas, utiliza en total:																																															
VI. ACEITES Y GRASAS	84. Aceite de oliva (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																						
	85. Aceite de oliva extra virgen (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																						
	86. Aceite de oliva de orujo (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																						
	87. Aceite de maíz (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																						
	88. Aceite de girasol (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																						
	89. Aceite de soja (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																						
	90. Mezcla de los anteriores (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																						
	91. Margarina (porción individual, 12 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																						
	92. Mantequilla (porción individual, 12 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																						
	93. Manteca de cerdo (10 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																						
94. Marca de aceite de oliva que usa habitualmente:	<table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td> </tr> </table>								<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																							
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																						
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																						

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	NUNCA O CASI NUNCA	A LA SEMANA			AL DÍA				
		1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
VII. BOLLERÍA Y PASTERÍA	95. Galletas tipo María (4-6 unidades, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	96. Galletas integrales o de fibra (4-6 unidades, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	97. Galletas con chocolate (4 unidades, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	98. Repostería y bizcochos hechos en casa (50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	99. Croissant, ensaimada, pastas de té u otra bollería industrial comercial... (uno, 50 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	100. Donuts (uno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	101. Magdalenas (1-2 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	102. Pasteles (uno, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	103. Churros, porras y similares (1 ración, 100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	104. Chocolates y bombones (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
105. Cacao en polvo-cacaos solubles (1 cucharada de postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
106. Turrón (1/8 de barra, 40 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
107. Mantecados, mazapán (90 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	NUNCA O CASI NUNCA	A LA SEMANA			AL DÍA				
		1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
VIII. MISCELÁNEA	108. Croquetas, buñuelos, empanadillas, precocinados (una)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	109. Sopas y cremas de sobre (1 plato)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	110. Mostaza (una cucharadita de postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	111. Mayonesa comercial (1 cucharada sopera = 20 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	112. Salsa de tomate frito, ketchup (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	113. Picante: tabasco, pimienta, pimentón (una pizca)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	114. Sal (una pizca)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	115. Mermeladas (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	116. Azúcar (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	117. Miel (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	118. Snacks distintos de patatas fritas: gusanitos, palomitas, maíz, etc. (1 bolsa, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	119. Otros alimentos de frecuente consumo:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	119.1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
119.2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
119.3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO																											
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA																						
		1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +																			
120. Bebidas carbonatadas con azúcar: bebidas con cola, limonadas, tónicas, etc. (1 botellín, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
121. Bebidas carbonatadas bajas en calorías, bebidas light (1 botellín, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
122. Zumos de naranja natural (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
123. Zumos naturales de otras frutas (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
124. Zumos de frutas en botella o enlatados (200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
125. Café descafeinado (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
126. Café (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
127. Té (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
128. Mosto (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
129. Vaso de vino rosado (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
130. Vaso de vino moscatel (50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
131. Vaso de vino tinto joven, del año (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
132. Vaso de vino tinto añejo (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
133. Vaso de vino blanco (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
134. Vaso de cava (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
135. Cerveza (1 jarra, 330 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
136. Licores, anís o anisetes... (1 copa, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
137. Destilados: whisky, vodka, ginebra, coñac (1 copa, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
138. ¿A que edad empezó a beber alcohol (vino, cerveza o licores), incluyendo el que toma con las comidas con regularidad (más de siete "bebidas" a la semana)?																												
	Edad (años)																											
	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> </table> Decena Unidad								0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
139. ¿Cuántos años ha bebido alcohol con regularidad (más de siete "bebidas" a la semana)?																												
	Años																											
	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> </table> Decena Unidad								0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
119. Otros alimentos de frecuente consumo																												
119.1 (No marque aquí)	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> </table>								0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
119.2 (No marque aquí)	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> </table>								0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
119.3 (No marque aquí)	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> </table>								0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			

Si durante el año pasado tomó vitaminas y/o minerales (incluyendo calcio) o productos dietéticos especiales (salvado, aceite de onagra, leche con ácidos grasos omega-3, flavonoides, etc.), por favor indique la marca y la frecuencia con que los tomó:

Marcas de los suplementos de vitaminas o minerales o de los productos dietéticos	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO							
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA		
		1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6
140.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
140.1.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
140.2.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

140 (No marque aquí)	140.1 (No marque aquí)	140.2 (No marque aquí)																																																												
<table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> </table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																					

Muchas gracias por su colaboración

ANEXO V**REGISTRO DIETÉTICO 24h**

FECHA:	
Horario	Alimentos y Bebidas

ANEXO VI

MEDITERRANEAN DIET ADHERENCE SCREENER. *Estudio Predimed.*

Identificador del participante:

Nodo	C.Salud	Médico	Paciente	Visita

Nodo: anotar el número de nodo correspondiente.

01. Andalucía - Málaga / 02. Andalucía - Sevilla - S.Pablo / 03. Andalucía - Sevilla - V.Rocío / 04. Baleares /
05. Cataluña - Barcelona norte / 06. Cataluña - Barcelona Sur / 07. Cataluña - Reus - Tarragona / 08. Madrid Norte /
09. Madrid Sur / 10. Navarra / 11. País Vasco / 12. Valencia

C.Salud: anotar el número del centro de salud correspondiente.

Médico: anotar el número del médico correspondiente.

Paciente: anotar el número del paciente correspondiente.

Visita: anotar el número de visita correspondiente.

00. Inclusión - exclusión / 01. Visita Inicial / 02. Visita 3 meses / 03. Visita 1 año / 04. Visita 2 años / 05. Visita 3 años

Fecha del examen

	/		/	200
Die		Mes		Año

- | | | |
|--|--|--------------------------|
| 1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar? | Sí = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 2. ¿Cuanto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)? | 4 o más cucharadas = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día?
<small>(las guarniciones o acompañamientos = 1/2 ración) 1 ración = 200g.</small> | 2 o más (al menos una de ellas en ensalada o crudas) = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día? | 3 o más al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? <small>(ración: 100 - 150 g)</small> | menos de 1 al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día?
<small>(porción individual: 12 g)</small> | menos de 1 al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día? | menos de 1 al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 8. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana? | 7 o más vasos a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana?
<small>(1 plato o ración de 150 g)</small> | 3 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 10. ¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana?
<small>(1 plato pieza o ración: 100 - 150 de pescado o 4-5 piezas o 200 g de marisco)</small> | 3 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles a la semana? | menos de 2 a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? <small>(ración 30 g)</small> | 3 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 13. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? <small>(carne de pollo: 1 pieza o ración de 100 - 150 g)</small> | Sí = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 14. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)? | 2 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |

ANEXO VII

Dietary Inflammatory Index (DII)

Food parameters included in the dietary inflammatory index, inflammatory effect scores, and intake values from the global composite data set; Dietary Inflammatory Index Development Study, Columbia, SC, USA, 2011–2012

Food parameter	Weighted number of articles	Raw inflammatory effect score [*]	Overall inflammatory effect score [†]	Global daily mean intake [‡] (units/d)	SD [‡]
Alcohol (g)	417	-0.278	-0.278	13.98	3.72
Vitamin B ₁₂ (µg)	122	0.205	0.106	5.15	2.70
Vitamin B ₆ (mg)	227	-0.379	-0.365	1.47	0.74
β-Carotene (µg)	401	-0.584	-0.584	3718	1720
Caffeine (g)	209	-0.124	-0.110	8.05	6.67
Carbohydrate (g)	211	0.109	0.097	272.2	40.0
Cholesterol (mg)	75	0.347	0.110	279.4	51.2
Energy (kcal)	245	0.180	0.180	2056	338
Eugenol (mg)	38	-0.868	-0.140	0.01	0.08
Total fat (g)	443	0.298	0.298	71.4	19.4
Fibre (g)	261	-0.663	-0.663	18.8	4.9
Folic acid (µg)	217	-0.207	-0.190	273.0	70.7
Garlic (g)	277	-0.412	-0.412	4.35	2.90
Ginger (g)	182	-0.588	-0.453	59.0	63.2
Fe (mg)	619	0.032	0.032	13.35	3.71
Mg (mg)	351	-0.484	-0.484	310.1	139.4
MUFA (g)	106	-0.019	-0.009	27.0	6.1
Niacin (mg)	58	-1.000	-0.246	25.90	11.77
n-3 Fatty acids (g)	2588	-0.436	-0.436	1.06	1.06
n-6 Fatty acids (g)	924	-0.159	-0.159	10.80	7.50
Onion (g)	145	-0.490	-0.301	35.9	18.4
Protein (g)	102	0.049	0.021	79.4	13.9
PUFA (g)	4002	-0.337	-0.337	13.88	3.76
Riboflavin (mg)	22	-0.727	-0.068	1.70	0.79
Saffron (g)	33	-1.000	-0.140	0.37	1.78
Saturated fat (g)	205	0.429	0.373	28.6	8.0
Se (µg)	372	-0.191	-0.191	67.0	25.1
Thiamin (mg)	65	-0.354	-0.098	1.70	0.66
Trans fat (g)	125	0.432	0.229	3.15	3.75
Turmeric (mg)	814	-0.785	-0.785	533.6	754.3
Vitamin A (RE)	663	-0.401	-0.401	983.9	518.6
Vitamin C (mg)	733	-0.424	-0.424	118.2	43.46
Vitamin D (µg)	996	-0.446	-0.446	6.26	2.21
Vitamin E (mg)	1495	-0.419	-0.419	8.73	1.49
Zn (mg)	1036	-0.313	-0.313	9.84	2.19
Green/black tea (g)	735	-0.536	-0.536	1.69	1.53
Flavan-3-ol (mg)	521	-0.415	-0.415	95.8	85.9
Flavones (mg)	318	-0.616	-0.616	1.55	0.07
Flavonols (mg)	887	-0.467	-0.467	17.70	6.79
Flavonones (mg)	65	-0.908	-0.250	11.70	3.82
Anthocyanidins (mg)	69	-0.449	-0.131	18.05	21.14
Isoflavones (mg)	484	-0.593	-0.593	1.20	0.20
Pepper (g)	78	-0.397	-0.131	10.00	7.07
Thyme/oregano (mg)	24	-1.000	-0.102	0.33	0.99
Rosemary (mg)	9	-0.333	-0.013	1.00	15.00

RE, retinol equivalents.

* This is referred to as the 'food parameter-specific raw inflammatory effect score' in the text and is abbreviated here for ease of presentation. Note that the effect is per unit amount noted for each food parameter.

† This refers to the 'food parameter-specific overall inflammatory effect score' accounting for the robustness of the literature, which is considered optimal at the median of 236 articles, and is computed as described in the text and illustrated for saturated fat in Fig. 2.

‡ From the world composite database, as described in the text.

ANEXO VIII

Simple Disease Activity Index (SDAI)

Joint	Left		Right	
	Tender	Swollen	Tender	Swollen
Shoulder				
Elbow				
Wrist				
MCP 1				
MCP 2				
MCP 3				
MCP 4				
MCP 5				
PIP 1				
PIP 2				
PIP 3				
PIP 4				
PIP 5				
Knee				
Total	Tender:		Swollen:	



Patient Global Assessment of Disease Activity

Considering all the ways your arthritis affects you, rate how well you are doing on the following scale:

Very Well 0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0 9.5 10 Very Poor

Your Name _____ Date of Birth _____ Today's Date _____

Provider Global Assessment of Disease Activity

Very Well 0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0 9.5 10 Very Poor

How to Score the SDAI

Variable	Range	Value
Tender joint score	(0-28)	
Swollen joint score	(0-28)	
Patient global score	(0-10)	
Provider global score	(0-10)	
C-reactive protein (mg/dL)	(0-10)	
Add the above values to calculate the SDAI score	(0-86)	

SDAI Score Interpretation	
0.0 – 3.3	Remission
3.4 – 11.0	Low Activity
11.1 – 26.0	Moderate Activity
26.1 – 86.0	High Activity

$$SDAI = NAD28 + NAT28 + EGP + EGM + PCR (mg/dl)$$

ANEXO IX

PTIS-RA

PTIS-RA_1.0 Pharmacological treatment intensity score for rheumatic arthritis				
Drug	Dose	Points	Score	
CS-DMARDs Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs				
Metrotexate <i>points</i>				
mg/week	2,5	1		
	5	2		
	7,5	3		
	10	4		
	12,5	5		
	15	6		
	17,5	7		
	20	8		
	22,5	9		
	25	10		
	27,5	11		
	30	12		
Leflunomide <i>points</i>				
mg/day	10	3		
	20	6		
	30	12		
Hidroxicloroquine <i>points</i>				
mg/24 h	200	2		
mg/12 h	200	4		
Sulfasalazine <i>points</i>				
mg/12 h	500	2		
	1000	4		
mg/8 h	500	6		
	1000	8		
Corticoids				
Prednisone <i>points</i> other equivalent drug				
mg/day	5	1		dose
	10	2		
	15	3		
	20	4		
	25	5		
	30	6		
AINEs <i>points</i> other equivalent drug				
Ibuprofen /8h	600 mg	1		dose
Naproxen /12h	500 mg	1		
Diclofenac /8h	50 mg	1		
Celecoxib /12h	200 mg	1		
Etoricoxib /24h	60 mg	1		

B-DMARDs Biological disease-modifying antirheumatic drugs					
Infliximab				<i>points</i>	other equivalent drug
mg/Kg/12 weeks	3	10			dose
mg/Kg/10 weeks	3	15			
mg/Kg/8 weeks	3	22			
mg/Kg/ < 8 weeks	3	30			
Adalimumab				<i>points</i>	
mg/6 weeks	40	10			
mg/4 weeks	40	15			
mg/3 weeks	40	22			
mg/2 weeks	40	30			
Etanercept				<i>points</i>	
mg/3 weeks	25	10			
mg/2 weeks	25	15			
mg/7 days	25	20			
mg/10 days	50	25			
mg/7 days	50	30			
Golimumab				<i>points</i>	
mg/8 weeks	50	10			
mg/7 weeks	50	15			
mg/6 weeks	50	20			
mg/5 weeks	50	25			
mg/4 weeks	50	30			
Certolizumab				<i>points</i>	
mg/6 weeks	200	10			
mg/4 weeks	200	15			
mg/3 weeks	200	20			
mg/2 weeks	200	25			
mg/4 weeks	400	25			
mg/ <4 weeks	400	30			
Rituximab				<i>points</i>	
g /cycle	0,5	15			
	1	30			
Tocilizumab				<i>points</i>	
Subcutaneous				<i>points</i>	
mg/2 weeks	162	15			
mg/1 week	162	30			
I.V				<i>points</i>	
mg/Kg/6 weeks	4	10			
mg/Kg/4 weeks	4	15			
mg/Kg/4 weeks	6	22			
mg/Kg/4 weeks	8	30			
Abatacept				<i>points</i>	
Subcutaneous				<i>points</i>	
mg/week	125	30			
I.V					
mg	500	30			
	750	30			
	1000	30			dose according to the weight
					dose according to the weight
					dose according to the weight

TS-DMARDs Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs					
Tofacitinib			<i>points</i>	other equivalent drug	
mg/12 h	5	30	<input type="text"/>	dose	
Baricitinib			<i>points</i>		
mg/24 h	2	15	<input type="text"/>		
	4	30	<input type="text"/>		
Any other pharmacological support			<input type="text"/>	Please, specify drugs and doses, and apply specific score according precedent detailed criteria :	
Final Score			0		
Any other non-pharmacological therapy				Please, specify it:	
Any other non-pharmacological support				Please, specify it:	

ANEXO X

Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ)

	Durante la <u>última semana</u> , ¿ha sido usted capaz de...	Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
Vestirse y asearse	1) Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2) Enjabonarse la cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Levantarse	3) Levantarse de una silla sin brazos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4) Acostarse y levantarse de la cama?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comer	5) Cortar un filete de carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	6) Abrir un cartón de leche nuevo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	7) Servirse la bebida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminar	8) Caminar fuera de casa por un terreno llano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	9) Subir cinco escalones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Higiene	10) Lavarse y secarse todo el cuerpo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	11) Sentarse y levantarse del retrete?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	12) Ducharse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alcanzar	13) Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	14) Agacharse y recoger ropa del suelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prensión	15) Abrir la puerta de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	17) Abrir y cerrar los grifos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras	18) Hacer los recados y las compras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	19) Entrar y salir de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	20) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

0	0.000
1	0.125
2	0.250
3	0.375
4	0.500
5	0.625
6	0.750
7	0.875
8	1.000
9	1.125
10	1.250
11	1.375
12	1.500
13	1.625
14	1.750
15	1.875
16	2.000
17	2.125
18	2.250
19	2.375
20	2.500

Señale para qué actividades necesita la ayuda de otra persona:

- .. Vestirse, asearse .. Caminar, pasear .. Abrir y cerrar cosas (prensión)
.. Levantarse .. Higiene personal .. Recados y tareas de casa
.. Comer .. Alcanzar

Señale si utiliza alguno de estos utensilios habitualmente:

- .. Cubiertos de mango ancho .. Abridor para tarros previamente abiertos
.. Bastón, muletas, andador o silla de ruedas
.. Asiento o barra especial para el baño
.. Asiento alto para el retrete

Traducida y adaptada por J. Esteve-Vives, E. Batlle-Gualda, A. Reig y Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española.

ANEXO XI**EuroQol-5D*****Bloque preguntas***

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de HOY.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

Cuidado personal

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- Soy incapaz de lavarme o vestirme

Actividades cotidianas (p. ej., trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

Dolor/malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

Ansiedad/depresión

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

EuroQol-5D

Termómetro

TERMÓMETRO EUROQOL DE AUTOVALORACIÓN DEL ESTADO DE SALUD

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice «Su estado de salud hoy» hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.

Su estado de salud hoy

El mejor estado de salud imaginable

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

El peor estado de salud imaginable

ANEXO XII

SCL-90-R

HASTA QUE PUNTO SE HA SENTIDO MOLESTO POR EL SÍNTOMA						
0	1	2	3	4		
Nada en absoluto	Un poco	Moderadamente	Bastante	Mucho o extremadamente		
RODEE CON UN CÍRCULO LA ALTERNATIVA ELEGIDA						
1	Dolores de cabeza	0	1	2	3	4
2	Nerviosismo o agitación interior	0	1	2	3	4
3	Pensamientos, palabras o ideas no deseadas que no se van de su mente	0	1	2	3	4
4	Sensaciones de desmayo o mareo	0	1	2	3	4
5	Pérdida de deseo o de placer sexual	0	1	2	3	4
6	Ver a la gente de manera negativa, encontrar siempre faltas	0	1	2	3	4
7	La idea de que otra persona pueda controlar sus pensamientos	0	1	2	3	4
8	La impresión de que la mayoría de sus problemas son culpa de los demás	0	1	2	3	4
9	La dificultad para recordar las cosas	0	1	2	3	4
10	Preocupación acerca del desaseo, el descuido o la desorganización	0	1	2	3	4
11	Sentirse fácilmente molesto, irritado o enfadado	0	1	2	3	4
12	Dolores en el corazón o en el pecho	0	1	2	3	4
13	Sentir miedo de los espacios abiertos o en la calle	0	1	2	3	4
14	Sentirse bajo de energías o decaído	0	1	2	3	4
15	Pensamientos suicidas, o ideas de acabar con su vida	0	1	2	3	4
16	Oír voces que otras personas no oyen	0	1	2	3	4
17	Temblores	0	1	2	3	4
18	La idea de que uno no se puede fiar de la gente	0	1	2	3	4
19	Falta de apetito	0	1	2	3	4
20	Llorar fácilmente	0	1	2	3	4
21	Timidez o incomodidad ante el sexo opuesto	0	1	2	3	4
22	La sensación de estar atrapado o como encerrado	0	1	2	3	4
23	Tener miedo de repente y sin razón	0	1	2	3	4
24	Arrebatos de cólera o ataques de furia que no logra controlar	0	1	2	3	4
25	Miedo a salir de casa solo	0	1	2	3	4
26	Culparse a sí mismo de todo lo que pasa	0	1	2	3	4
27	Dolores en la parte baja de la espalda	0	1	2	3	4
28	Sentirse incapaz de hacer las cosas o terminar las tareas	0	1	2	3	4
29	Sentirse solo	0	1	2	3	4
30	Sentirse triste	0	1	2	3	4
31	Preocuparse demasiado por todo	0	1	2	3	4
32	No sentir interés por nada	0	1	2	3	4
33	Sentirse temeroso	0	1	2	3	4
34	Ser demasiado sensible o sentirse herido con facilidad	0	1	2	3	4
35	La impresión de que los demás se dan cuenta de lo que está pensando	0	1	2	3	4
36	La sensación de que los demás no le comprenden o no le hacen caso	0	1	2	3	4
37	La impresión de que otras personas son poco amistosas o que usted no les gusta	0	1	2	3	4
38	Tener que hacer las cosas muy despacio para estar seguro de que las hace bien	0	1	2	3	4
39	Que su corazón palpite o vaya muy deprisa	0	1	2	3	4
40	Náuseas o malestar en el estómago	0	1	2	3	4
41	Sentirse inferior a los demás	0	1	2	3	4
42	Dolores musculares	0	1	2	3	4
43	Sensación de que las otras personas le miran o hablan de usted	0	1	2	3	4
44	Dificultad para conciliar el sueño	0	1	2	3	4
45	Tener que comprobar una y otra vez todo lo que hace	0	1	2	3	4

NO SE DETENGA, CONTINÚE EN LA PÁGINA SIGUIENTE

RODEE CON UN CÍRCULO LA ALTERNATIVA ELEGIDA

46	Dificultad en tomar decisiones.....	0	1	2	3	4
47	Sentir temor de viajar en coche, autobuses, metros o trenes	0	1	2	3	4
48	Ahogos o dificultad para respirar.....	0	1	2	3	4
49	Escalofríos, sentir calor o frío de repente	0	1	2	3	4
50	Tener que evitar ciertas cosas, lugares o actividades porque le dan miedo.....	0	1	2	3	4
51	Que se le quede la mente en blanco	0	1	2	3	4
52	Entumecimiento u hormigueo en alguna parte del cuerpo	0	1	2	3	4
53	Sentir un nudo en la garganta.....	0	1	2	3	4
54	Sentirse desesperanzado con respecto al futuro.....	0	1	2	3	4
55	Tener dificultades para concentrarse.....	0	1	2	3	4
56	Sentirse débil en alguna parte del cuerpo	0	1	2	3	4
57	Sentirse tenso o con los nervios de punta	0	1	2	3	4
58	Pesadez en los brazos o en las piernas	0	1	2	3	4
59	Ideas sobre la muerte o el hecho de morir	0	1	2	3	4
60	El comer demasiado	0	1	2	3	4
61	Sentirse incómodo cuando la gente le mira o habla acerca de usted	0	1	2	3	4
62	Tener pensamientos que no son suyos	0	1	2	3	4
63	Sentir el impulso de pegar, golpear o hacer daño a alguien	0	1	2	3	4
64	Despertarse de madrugada	0	1	2	3	4
65	Impulsos a tener que hacer las cosas de manera repetida (tocar algo, lavarse...)	0	1	2	3	4
66	Sueño inquieto o perturbado	0	1	2	3	4
67	Tener ganas de romper o estrellar algo	0	1	2	3	4
68	Tener ideas o creencias que los demás no comparten.....	0	1	2	3	4
69	Sentirse muy cohibido o vergonzoso entre otras personas	0	1	2	3	4
70	Sentirse incómodo entre mucha gente, por ejemplo en el cine, tiendas, etc.	0	1	2	3	4
71	Sentir que todo requiere un gran esfuerzo..	0	1	2	3	4
72	Ataques de terror o pánico	0	1	2	3	4
73	Sentirse incómodo comiendo o bebiendo en público	0	1	2	3	4
74	Tener discusiones frecuentes.....	0	1	2	3	4
75	Sentirse nervioso cuando se queda solo.....	0	1	2	3	4
76	El que otros no le reconozcan adecuadamente sus méritos	0	1	2	3	4
77	Sentirse solo aunque esté con más gente	0	1	2	3	4
78	Sentirse tan inquieto que no puede ni estar sentado tranquilo.....	0	1	2	3	4
79	La sensación de ser inútil o no valer nada.	0	1	2	3	4
80	Presentimientos de que va a pasar algo malo	0	1	2	3	4
81	Gritar o tirar cosas.....	0	1	2	3	4
82	Tener miedo de desmayarse en público	0	1	2	3	4
83	La impresión de que la gente intentaría aprovecharse de ud. si se lo permitiera .	0	1	2	3	4
84	Tener pensamientos sobre el sexo que le inquietan bastante	0	1	2	3	4
85	La idea de que debería ser castigado por sus pecados o sus errores.....	0	1	2	3	4
86	Pensamientos o imágenes estremecedoras o que le dan miedo	0	1	2	3	4
87	La idea de que algo serio anda mal en su cuerpo	0	1	2	3	4
88	Sentirse siempre distante, sin sensación de intimidad con nadie	0	1	2	3	4
89	Sentimientos de culpabilidad	0	1	2	3	4
90	La idea de que algo anda mal en su mente	0	1	2	3	4

FIN DE LA PRUEBA. COMPRUEBE QUE HA VALORADO TODAS LAS FRASES.

MUY IMPORTANTE

NO ESCRIBA NADA EN ESTE RECUADRO O PODRÍA INVALIDAR SU EJERCICIO.

ANEXO XIII

Cuadernillo de seguimiento semanal

SEMANA:

	Durante la última semana, ¿ha sido usted capaz de...	Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
1	Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?				
2	Enjabonarse la cabeza?				
3	Levantarse de una silla sin brazos?				
4	Acostarse y levantarse de la cama?				
5	Cortar un filete de carne?				
6	Abrir un cartón de leche nuevo?				
7	Servirse la bebida?				
8	Caminar fuera de casa por un terreno llano?				
9	Subir cinco escalones?				
10	Lavarse y secarse todo el cuerpo?				
11	Sentarse y levantarse del retrete?				
12	Ducharse?				
13	Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada encima de su cabeza?				
14	Agacharse y recoger ropa del suelo?				
15	Abrir la puerta de un coche?				
16	Abrir tarros cerrados que antes habían sido abiertos?				
17	Abrir y cerrar los grifos?				
18	Hacer los recados y compras?				
19	Entrar y salir de un coche?				
20	Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?				

Señale para qué actividades necesita la ayuda de otra persona:

Vestirse, asearse

Levantarse

Comer

Caminar, pasear

Higiene personal

Alcanzar

Abrir y cerrar cosas

Recados y tareas de casa

Señale si utiliza alguno de estos utensilios habitualmente:

Cubierto de mango ancho

Bastón, muletas, andador o silla de ruedas

Asiento o barra especial para baño

Asiento alto para el retrete

Abridor para tarros previamente abiertos

	Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado HOY	
Movilidad	No tengo problemas para caminar	
	Tengo algunos problemas para caminar	
	Tengo que estar en la cama	
Cuidado personal	Tengo problemas con el cuidado personal	
	Tengo algunos problemas para lavarme y vestirme	
	Soy incapaz de lavarme y vestirme	
Actividades cotidianas	No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas	
	Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas	
	Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas	
Dolor / Malestar	No tengo dolor ni malestar	
	Tengo moderado dolor o malestar	
	Tengo mucho dolor o malestar	
Ansiedad / Depresión	No estoy ansioso ni deprimido	
	Estoy moderadamente ansioso o deprimido	
	Estoy muy ansioso o deprimido	


¿Cuánto dolor ha sentido usted en relación a su artritis, a lo largo de ésta semana?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
ausente muy intenso

¿Ha tomado medicación a demanda a lo largo de esta semana? (Si/No)

Peso:

El mejor estado de salud imaginable



El peor estado de salud imaginable

TERMÓMETRO EUROQOL

Indica en la escala de la derecha con un punto, cual ha sido su estado de salud HOY.

CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA		
1. ¿Usa usted aceite de oliva como principal grasa para cocinar?	Sí = 1 punto	
2. ¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)?	4 o más cucharadas = 1 punto	
3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día? (las guarniciones o acompañamientos = ½ ración) 1 ración = 200g.	2 o más (al menos una de ellas en ensalada o crudas) = 1 punto	
4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?	3 o más al día = 1 punto	
5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (ración: 100-150g)	Menos de 1 al día = 1 punto	
6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (porción individual: 12g)	Menos de 1 al día = 1 punto	
7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?	Menos de 1 al día = 1 punto	
8. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana?	7 o menos vasos a la semana = 1 punto	
9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 plato o ración de 150g)	3 o más a la semana = 1 punto	
10. ¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana? (1 plato pieza o ración: 100-150 de pescado o 4-5 piezas o 200g de marisco)	3 o más a la semana = 1 punto	
11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles a la semana?	Menos de 2 a la semana = 1 punto	
12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (ración 30g)	3 o más a la semana = 1 punto	
13. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesa o salchichas? (carne de pollo: 1 pieza o ración de 100-150g)	Sí = 1 punto	
14. ¿Cuántas veces a la semana consume vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	2 o más a la semana = 1 punto	
Sumatorio Total:		
<p>OBSERVACIONES: (Indique si a lo largo de esta semana ha habido cambios drásticos en alimentación, dolor, actividad física, medicación, etc.)</p>		

ANEXO XIV

Ejemplo de planilla entregada al paciente

Comidas día	ALIMENTOS	FRECUENCIA DE CONSUMO
DESAYUNO	LÁCTEOS	Diariamente
	CEREALES o PAN INTEGRAL	Diariamente
	ACEITE DE OLIVA o FRUTOS SECOS, y	Diariamente
	FRUTA FRESCA	Diariamente
MEDIA MAÑANA	LÁCTEOS	Diariamente
	FRUTA FRESCA	Diariamente
COMIDA	VEGETALES	Diariamente
	PATATA o BONITAO o MAÍZ, o	1 día/semana
	ARROZ o PASTA INTEGRAL, o	4 días/semana
	LEGUMBRES	2 días/semana
	PESCADO AZUL, o	2 días/semana
	PESCADO BLANCO, o	2 días/semana
	CARNE BLANCA, o	2 días/semana
	CARNE ROJA	1 día/15 días
	ACEITE DE OLIVA y	Diariamente
FRUTA FRESCA	Diariamente	
MERIENDA	LÁCTEOS	Diariamente
	CEREALES o PAN INTEGRAL	Diariamente
	ACEITE DE OLIVA	Diariamente
	FRUTOS SECOS	Diariamente
CENA	VEGETALES	Diariamente
	PATATA o BONITAO o MAÍZ, o	2 días/semana
	ARROZ o PASTA INTEGRAL, o	3 días/semana
	LEGUMBRES	2 días/semana
	PESCADO AZUL, o	1 día/semana
	PESCADO BLANCO, o	1 día/semana
	CARNE BLANCA, o	2 días/semana
	HUEVOS	3 días/semana
	ACEITE DE OLIVA y	Diariamente
FRUTA FRESCA	Diariamente	

ANEXO XV

Grupo de Alimentos	Recomendado	Neutral	Limitado
Verduras y Hortalizas	Brócoli ^{2,3,4,5} , Cebolla ¹ , Col de bruselas ^{2,3,4,5} , Col lombarda ^{2,3,4,5} , Col repollo ^{2,3,4,5} , Coliflor ^{2,3,4,5} , Pimiento ¹	Acelga, Alcachofa, Apio, Berenjena, Borraja, Calabacín, Calabaza, Cardo, Champiñón, Endibia, Escaróla, Espárrago, Espinaca, Guisante fresco, Lechuga, Nabo, Pepino, Puerro, Rábano, Setas, Tomate, Zanahoria.	Conservas vegetales con sal, encurtidos altos en sal (pepinillos, cebolletas, olivas, etc), Salsas comerciales. 6,7,8,9
Frutas	Frambuesa ¹⁰ , Fresa ^{11,12,13} , Fresón ^{11,12,13} , Mandarina ^{14,15} , Naranja ^{14,15} , Nectarina ^{14,15} , Manzana ^{16,17} , Piña ^{18,19} , Sandía ²⁰ .	Albaricoque, Arándano, Cereza, Ciruela, Higo, Kiwi, Mango, Melocotón, Melón, Papaya, Pera, Plátano, Uva.	Sirope de frutas ²¹ , Frutas escarchadas y almibar ²¹ , Mermeladas y jaleas ²¹ . 37
Pescado blanco y Marisco	Mejillones ²² .	Almejas, Bacalao, Calamar, Dorada, Gallo, Gambas y similares, Lubina, Merluza, otros mariscos de concha, Pescadilla, Perca, Pulpo, Rape, Rodaballo, Sepia. 23	
Pescado Azul	Anchoa fresca, Boqueron, Caballa, Chicharro (Jurel), Salmón, Sardina, Trucha. 24, 25, 26, 27	Atún, Bonito, Emperador (Pez espada) 28, 29	
Carnes blancas		Conejo, Pavo, Pollo. 30	Embutidos a base de dichas carnes ^{6,7,8,9} .
Carnes rojas		Caballo, Cerdo, Cordero, Ternera. 30,31,32,33.	Embutidos a base de dichas carnes ^{6,7,8,9} .
Cereales y Féculas	Arroz integral, Cereales integrales (sin azúcar), Harinas integrales, Pan integral, Pasta integral. 32,34,35,36,37,38,39,40,41	Arroz refinado, Boniato, Cereales refinados (sin azúcar), Harinas refinadas, Maíz, Pan blanco, Pan de molde, Pasta, Patatas. 34,36,37,38,39,40,41	Azúcar de mesa, Bollería, Cereales de desayuno azucarados, Galletas y derivados azucarados ^{21,36,37,38,39,40,41} , Patatas fritas y de bolsa (chips) ^{6,7,8,9} .
Legumbres		Alubias secas, Garbanzos, Guisantes secos, Habas secas, Lentejas.	
Aceites	Aceite de borraja ⁴² , Aceite de krill ⁴³ , Aceite de lino ¹ , Aceite de oliva ^{44,45,46,47} , Aceite de onagra ⁴² , Aceite de pescado ^{48,49} , Aceite de semilla de grosella negra ⁴² , Aceite de sésamo ⁵⁰ .	Otros aceites vegetales (girasol)	
Lácteos	Queso fresco ⁵¹⁻⁵⁷ , Leche desnatada ⁵¹⁻⁵⁷ , Leche entera ⁵¹⁻⁵⁷ , Leche semidesnatada ⁵¹⁻⁵⁷ , Probióticos (Yogur entero natural, kéfir) ⁵⁸⁻⁶³ .	Queso semicurado, Mantequilla. 53,54,55	Derivados lácteos azucarados (batidos), Postres lácteos azucarados (yogures saborizados, natillas, leche merengada) ^{21,38} , Queso curado ^{6,7,8,9} .
Espicias	Ajo ¹ , Azafrán ¹ , Canela ¹ , Clavo ¹ , Cúrcuma ¹ , Jengibre ¹ , Nuez moscada ¹ , Orégano ¹ , Romero ¹ , Tomillo ¹	Otras especias	
Huevos		Huevos frescos ⁶⁴ .	
Bebidas	Agua, Té Negro ¹ , Té Verde ^{1,65,66}	Zumo de granada ⁶⁷ , Infusiones, Otros zumos naturales.	Otros zumos industriales, Refrescos azucarados. 38,68
Frutos secos	Nueces ¹ .	Almendras, Cacahuets, Pípas de calabaza, Pípas de girasol, Resto de frutos secos. 69	

Bibliografía Específica del Anexo XV

1. Nitin Shivappa, Susan E Steck, Thomas G Hurley, James R Hussey, James R Hébert. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 2014; 17(8): 1–8.
2. Wagner AE, Terschluesen AM, Rimbach G. Health promoting effects of brassica derived phytochemicals: from chemopreventive and anti-inflammatory activities to epigenetic regulation. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013: 964539
3. Rokayya S, Li CJ, Zhao Y, Li Y, Sun CH. Cabbage (*Brassica oleracea* L. var. capitata) phytochemicals with antioxidant and anti-inflammatory potential. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;14(11):6657-62.
4. Fragoulis A, Laufs J, Müller S, Soppa U, Siegl S, Reiss LK, Tohidnezhad M, Rosen C, Tenbrock K, Varoga D, Lippross S, Pufe T, Wruck CJ. Sulforaphane has opposing effects on TNF-alpha stimulated and unstimulated synoviocytes. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(5):R220.
5. Navarro SL, Schwarz Y, Song X, Wang CY, Chen C, Trudo SP, Kristal AR, Kratz M, Eaton DL, Lampe JW. Cruciferous vegetables have variable effects on biomarkers of systemic inflammation in a randomized controlled trial in healthy young adults. *J Nutr.* 2014;144(11):1850-7.
6. Salgado E, Bes-Rastrollo M, de Irala J, Carmona L, Gómez-Reino JJ. High Sodium Intake Is Associated With Self-Reported Rheumatoid Arthritis: A Cross Sectional and Case Control Analysis Within the SUN Cohort. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(37):e924.
7. Yi B, Titze J, Rykova M, Feuerecker M, Vassilieva G, Nichiporuk I, Schelling G, Morukov B, Choukèr A. Effects of dietary salt levels on monocytic cells and immune responses in healthy human subjects: a longitudinal study. *Transl Res.* 2015;166(1):103-10.
8. Hernandez AL, Kitz A, Wu C, Lowther DE, Rodriguez DM, Vudattu N, Deng S, Herold KC, Kuchroo VK, Kleinewietfeld M, Hafler DA. Sodium chloride inhibits the suppressive function of FOXP3+ regulatory T cells. *J Clin Invest.* 2015;125(11):4212-22.
9. Yilmaz R, Akoglu H, Altun B, Yildirim T, Arici M, Erdem Y. Dietary salt intake is related to inflammation and albuminuria in primary hypertensive patients. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(11):1214-8.

10. Figueira ME, Câmara MB, Direito R, Rocha J, Serra AT, Duarte CM, Fernandes A, Freitas M, Fernandes E, Marques MC, Bronze MR, Sepodes B. Chemical characterization of a red raspberry fruit extract and evaluation of its pharmacological effects in experimental models of acute inflammation and collagen-induced arthritis. *Food Funct.* 2014;5(12):3241-51.
11. Basu A, Nguyen A, Betts NM, Lyons TJ. Strawberry as a functional food: an evidence-based review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(6):790-806.
12. Giampieri F, Forbes-Hernandez TY, Gasparrini M, Alvarez-Suarez JM, Afrin S, Bompadre S, Quiles JL, Mezzetti B, Battino M. Strawberry as a health promoter: an evidence based review. *Food Funct.* 2015;6(5):1386-98.
13. Liu CJ, Lin JY. Anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of strawberry and mulberry fruit polysaccharides on lipopolysaccharide-stimulated macrophages through modulating pro-/anti-inflammatory cytokines secretion and Bcl-2/Bak protein ratio. *Food Chem Toxicol.* 2012;50(9):3032-9.
14. Parhiz H, Roohbakhsh A, Soltani F, Rezaee R, Iranshahi M. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: an updated review of their molecular mechanisms and experimental models. *Phytother Res.* 2015;29(3):323-31.
15. Amorim JL, Simas DL, Pinheiro MM, Moreno DS, Alviano CS, da Silva AJ, Dias Fernandes P. Anti-Inflammatory Properties and Chemical Characterization of the Essential Oils of Four Citrus Species. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153643.
16. Espley RV, Butts CA, Laing WA, Martell S, Smith H, McGhie TK, Zhang J, Paturi G, Hedderley D, Bovy A, Schouten HJ, Putterill J, Allan AC, Hellens RP. Dietary flavonoids from modified apple reduce inflammation markers and modulate gut microbiota in mice. *J Nutr.* 2014;144(2):146-54.
17. Jung M, Triebel S, Anke T, Richling E, Erkel G. Influence of apple polyphenols on inflammatory gene expression. *Mol Nutr Food Res.* 2009;53(10):1263-80.
18. Kargutkar S, Brijesh S. Anti-rheumatic activity of Ananas comosus fruit peel extract in a complete Freund's adjuvant rat model. *Pharm Biol.* 2016;54(11):2616-2622.
19. Müller S, März R, Schmolz M, Drewelow B, Eschmann K, Meiser P. Placebo-controlled randomized clinical trial on the immunomodulating activities of low- and high-dose bromelain after oral administration - new evidence on the antiinflammatory mode of action of bromelain. *Phytother Res.* 2013;27(2):199-204.

20. Hong MY, Hartig N, Kaufman K, Hooshmand S, Figueroa A, Kern M. Watermelon consumption improves inflammation and antioxidant capacity in rats fed an atherogenic diet. *Nutr Res.* 2015;35(3):251-8.
21. Castro MC, Massa ML, Arbeláez LG, Schinella G, Gagliardino JJ, Francini F. Fructose-induced inflammation, insulin resistance and oxidative stress: A liver pathological triad effectively disrupted by lipoic acid. *Life Sci.* 2015;137:1-6.
22. Ulbricht C, Chao W, Costa D, Nguyen Y, Seamon E, Weissner W. An evidence-based systematic review of green-lipped mussel (*Perna canaliculus*) by the Natural Standard Research Collaboration. *Journal of dietary supplements.* 2009;6(1):54-90-
23. Lopez-Legarrea P, de la Iglesia R, Abete I, Navas-Carretero S, Martinez JA, Zulet MA. The protein type within a hypocaloric diet affects obesity-related inflammation: the RESMENA project. *Nutrition.* 2014;30(4):424-9.
24. Calder PC. Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma. *Eur J Pharmacol.* 2011;668(Suppl 1):S50-8.
25. Elizabeth A. Miles and Philip C. Calder. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *British Journal of Nutrition.* 2012;107: S171–S184.
26. Hurst S, Zainal Z, Caterson B, Hughes CE, Harwood JL. Dietary fatty acids and arthritis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2010;82(4-6):315-8.
27. Claudio Galli, Philip C. Calder. Effects of Fat and Fatty Acid Intake on Inflammatory and Immune Responses: A Critical Review. *Ann Nutr Metab.* 2009;55:123–139.
28. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM); Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food. *EFSA Journal.* 2012;10(12):2985.
29. EFSA Scientific Committee, 2015. Statement on the benefits of fish/seafood consumption compared to the risks of methylmercury in fish/seafood. *EFSA Journal.* 2015;13(1):3982.
30. Adam O, Beringer C, Kless T, Lemmen C, Adam A, Wiseman M, Adam P, Klimmek R, Forth W. Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2003;23(1):27-36.

31. Ley SH, Sun Q, Willett WC, Eliassen AH, Wu K, Pan A, Grodstein F, Hu FB. Associations between red meat intake and biomarkers of inflammation and glucose metabolism in women. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(2):352-60.
32. Montonen J, Boeing H, Fritsche A, Schleicher E, Joost HG, Schulze MB, Steffen A, Pischon T. Consumption of red meat and whole-grain bread in relation to biomarkers of obesity, inflammation, glucose metabolism and oxidative stress. *Eur J Nutr.* 2013;52(1):337-45.
33. Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, Welch A, Luben R, Bingham SA, Khaw KT, Day NE, Silman AJ. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3804-12.
34. Vitaglione P, Mennella I, Ferracane R, Rivellese AA, Giacco R, Ercolini D, Gibbons SM, La Storia A, Gilbert JA, Jonnalagadda S, Thielecke F, Gallo MA, Scalfi L, Fogliano V. Whole-grain wheat consumption reduces inflammation in a randomized controlled trial on overweight and obese subjects with unhealthy dietary and lifestyle behaviors: role of polyphenols bound to cereal dietary fiber. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(2):251-61.
35. Hajhashemi P, Azadbakht L, Hashemipour M, Kelishadi R, Esmailzadeh A. Whole-grain intake favorably affects markers of systemic inflammation in obese children: a randomized controlled crossover clinical trial. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(6):1301-8.
36. Rouhani MH, Kelishadi R, Hashemipour M, Esmailzadeh A, Surkan PJ, Keshavarz A, Azadbakht L. The Impact of a Low Glycemic Index Diet on Inflammatory Markers and Serum Adiponectin Concentration in Adolescent Overweight and Obese Girls: A Randomized Clinical Trial. *Horm Metab Res.* 2016;48(4):251-6.
37. Kelly KR, Haus JM, Solomon TP, Patrick-Melin AJ, Cook M, Rocco M, Barkoukis H, Kirwan JP. A low-glycemic index diet and exercise intervention reduces TNF(alpha) in isolated mononuclear cells of older, obese adults. *J Nutr.* 2011;141(6):1089-94.
38. de Carvalho Vidigal F, Guedes Cocate P, Gonçalves Pereira L, de Cássia Gonçalves Alfenas R. The role of hyperglycemia in the induction of oxidative stress and inflammatory process. *Nutr Hosp.* 2012;27(5):1391-8.
39. Buyken AE, Goletzke J, Joslowski G, Felbick A, Cheng G, Herder C, Brand-Miller JC. Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(4):813-33.

40. Neuhouser ML, Schwarz Y, Wang C, Breymeyer K, Coronado G, Wang CY, Noar K, Song X, Lampe JW. A low-glycemic load diet reduces serum C-reactive protein and modestly increases adiponectin in overweight and obese adults. *J Nutr.* 2012;142(2):369-74.
41. Levitan EB, Cook NR, Stampfer MJ, Ridker PM, Rexrode KM, Buring JE, Manson JE, Liu S. Dietary glycemic index, dietary glycemic load, blood lipids, and C-reactive protein. *Metabolism.* 2008;57(3):437-43.
42. Cameron M, Gagnier JJ, Chrubasik S. Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD002948.
43. Ierna M, Kerr A, Scales H, Berge K, Griinari M. Supplementation of diet with krill oil protects against experimental rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:136.
44. Lucas L, Russell A, Keast R. Molecular mechanisms of inflammation. Antiinflammatory benefits of virgin olive oil and the phenolic compound oleocanthal. *Curr Pharm Des.* 2011;17(8):754-68.
45. Waterman E, Lockwood B. Active components and clinical applications of olive oil. *Altern Med Rev.* 2007;12(4):331-42.
46. Wardhana, Surachmanto ES, Datau EA. The role of omega-3 fatty acids contained in olive oil on chronic inflammation. *Acta Med Indones.* 2011;43(2):138-43.
47. Berbert AA, Kondo CRM, Almendra CL, Matsuo T, Dichi I. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition.* 2005;21(2):131-6.
48. James M, Proudman S and Cleland L. Fish oil and rheumatoid arthritis: past, present and future. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(3):316-323.
49. Cleland LG, James MJ, Proudman SM. Fish oil: what the prescriber needs to know. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):202.
50. Narasimhulu CA, Selvarajan K, Litvinov D, Parthasarathy S. Anti-atherosclerotic and anti-inflammatory actions of sesame oil. *J Med Food.* 2015;18(1):11-20.
51. Majumder K, Mine Y, Wu J. The potential of food protein-derived anti-inflammatory peptides against various chronic inflammatory diseases. *J Sci Food Agric.* 2016;96(7):2303-11.

52. Bordoni A, Danesi F, Dardevet D, Dupont D, Fernandez AS, Gille D, Dos Santos CN, Pinto P, Re R, Rémond D, Shahar DR, Vergères G. Dairy Products and Inflammation: A Review of the Clinical Evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;57(12):2497-2525.
53. Schmid A, Petry N, Walther B, Bütikofer U, Luginbühl W, Gille D, Chollet M, McTernan PG, Gijs MA, Vionnet N, Pralong FP, Laederach K, Vergères G. Inflammatory and metabolic responses to high-fat meals with and without dairy products in men. *Br J Nutr*. 2015;113(12):1853-61.
54. Da Silva MS, Rudkowska I. Dairy nutrients and their effect on inflammatory profile in molecular studies. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(7):1249-63.
55. Labonté MÈ, Couture P, Richard C, Desroches S, Lamarche B. Impact of dairy products on biomarkers of inflammation: a systematic review of randomized controlled nutritional intervention studies in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(4):706-17.
56. Chakrabarti S, Wu J. Milk-derived tripeptides IPP (Ile-Pro-Pro) and VPP (Val-Pro-Pro) promote adipocyte differentiation and inhibit inflammation in 3T3-F442A cells. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117492.
57. Labonté MÈ, Cyr A, Abdullah MM, Lépine MC, Vohl MC, Jones P, Couture P, Lamarche B. Dairy product consumption has no impact on biomarkers of inflammation among men and women with low-grade systemic inflammation. *J Nutr*. 2014;144(11):1760-7.
58. Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, Sharif SK, Asghari-Jafarabadi M, Zavvari S. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 2014;30(4):430-5.
59. Yeoh N, Burton JP, Suppiah P, Reid G, Stebbings S. The role of the microbiome in rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(3):314.
60. Amdekar S, Singh V, Singh R, Sharma P, Keshav P, Kumar A. *Lactobacillus casei* reduces the inflammatory joint damage associated with collagen-induced arthritis (CIA) by reducing the pro-inflammatory cytokines: *Lactobacillus casei*: COX-2 inhibitor. *J Clin Immunol*. 2011;31(2):147-54.
61. So J-S, Kwon H-K, Lee C-G, Yi H-J, Park J-A, Lim S-Y, et al. *Lactobacillus casei* suppresses experimental arthritis by down-regulating T helper 1 effector functions. *Mol Immunol*. 2008;45(9):2690-9.

62. Hatakka K, Martio J, Korpela M, Herranen M, Poussa T, Laasanen T, et al. Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis – a pilot study. *Scand J Rheumatol*. 2003;32(4):211–5.
63. Pineda M de LA, Thompson SF, Summers K, de Leon F, Pope J, Reid G. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit*. 2011;17(6):CR347–54.
64. Baumgartner S, Kelly ER, van der Made S, Berendschot TT, Husche C, Lütjohann D, Plat J. The influence of consuming an egg or an egg-yolk buttermilk drink for 12 wk on serum lipids, inflammation, and liver function markers in human volunteers. *Nutrition*. 2013;29(10):1237-44.
65. Serban C, Sahebkar A, Antal D, Ursoniu S, Banach M. Effects of supplementation with green tea catechins on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2015;31(9):1061-71.
66. Riegsecker S, Wiczynski D, Kaplan MJ, Ahmed S. Potential benefits of green tea polyphenol EGCG in the prevention and treatment of vascular inflammation in rheumatoid arthritis. *Life Sci*. 2013;93(8):307-12.
67. Amirhossein Sahebkar , Camelia Gurban, Alexandru Serban, Florina Andrica, Maria-Corina Serban. Effects of supplementation with pomegranate juice on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytomedicine*. 2016;23(11):1095-102.
68. DeChristopher LR, Uribarri J, Tucker KL. Intake of high-fructose corn syrup sweetened soft drinks, fruit drinks and apple juice is associated with prevalent arthritis in US adults, aged 20-30 years. *Nutr Diabetes*. 2016;6(3):e199.
69. Kapoor R, Huang Y-S. Gamma linolenic acid: an antiinflammatory omega-6 fatty acid. *Curr Pharm Biotechnol*. 2006;7(6):531–4.

