



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

INFLUENCIA DE COMPONENTES DE LA DIETA MEDITERRÁNEA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

TESIS DOCTORAL 2024
Sara Del Olmo Romero





**INFLUENCIA DE COMPONENTES DE LA
DIETA MEDITERRÁNEA EN PACIENTES CON
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Tesis Doctoral

Sara Del Olmo Romero

Directores: Dra. Blanca Rueda Medina

Dr. Norberto Ortego Centeno

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública
Facultad de Ciencias de la Salud

Universidad de Granada

Granada, 2024

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Sara del Olmo Romero
ISBN: 978-84-1195-408-2
URI: <https://hdl.handle.net/10481/94669>

Memoria presentada por D^a Sara Del Olmo Romero para optar al grado de Doctora por la Universidad de Granada.

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

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	7
1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	9
1.1. GENERALIDADES	9
1.2. EPIDEMIOLOGÍA: PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LES	10
1.3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y CLÍNICOS DEL LES	11
1.3.1. <i>Diagnóstico del LES</i>	11
1.3.2. <i>Actividad del LES</i>	13
1.3.3. <i>Daño acumulado del LES</i>	13
1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	14
1.4.1. <i>Manifestaciones cutáneas</i>	14
1.4.2. <i>Manifestaciones musculoesqueléticas</i>	15
1.4.3. <i>Manifestaciones renales</i>	15
1.4.4. <i>Manifestaciones hematológicas</i>	16
1.4.5. <i>Manifestaciones cardiopulmonares</i>	16
1.4.6. <i>Manifestaciones neuropsiquiátricas</i>	18
1.5. FISIOPATOLOGÍA.....	19
1.5.1 <i>Alteración de la inmunoregulación</i>	20
1.5.2 <i>Factores genéticos y epigenéticos</i>	22
1.5.3. <i>Factores hormonales</i>	25
1.5.4 <i>Factores ambientales</i>	26
1.5.5. <i>Estilo de vida</i>	30
1.5.5.1. <i>Obesidad</i>	30
1.5.5.2. <i>Dislipemia</i>	31
1.5.5.3. <i>Resistencia a la insulina</i>	31
1.5.5.4. <i>Hipertensión</i>	32
1.5.5.5. <i>Tabaquismo</i>	32
1.5.5.6. <i>Sedentarismo</i>	33
1.5.5.7. <i>Síndrome metabólico</i>	33
1.5.5.8. <i>Dieta</i>	34
1.6. TRATAMIENTO	
1.7. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	42
2. SÍNDROME METABÓLICO	43
2.1. GENERALIDADES	43

2.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	43
2.3. EPIDEMIOLOGÍA	45
2.4. CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS DEL SÍNDROME METABÓLICO.....	45
2.5. MANEJO DEL SÍNDROME METABÓLICO.....	51
2.5.1. <i>Dieta</i>	51
2.5.2. <i>Actividad física</i>	52
2.5.3. <i>Factores sociales</i>	53
JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS Y DISEÑO EXPERIMENTAL	55
1. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL	57
2. OBJETIVOS	58
2.1. OBJETIVO GENERAL	58
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	58
3. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	59
3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO	59
3.1.1. <i>Población de estudio LES</i>	59
3.1.2. <i>Población estudio intervención nutricional en LES</i>	59
3.1.3. <i>Población de estudio factores sociales SM</i>	60
3.2. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	60
3.2.1. <i>Población de estudio LES</i>	60
3.2.2. <i>Población de estudio factores sociales de SM</i>	63
3.3. DISEÑO INTERVENCIÓN NUTRICIONAL	65
3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	66
PUBLICACIONES.....	67
PUBLICACIÓN I. DIETARY SODIUM, POTASSIUM, AND SODIUM TO POTASSIUM RATIO IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	69
PUBLICACIÓN II. METABOLIC SYNDROME IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS WITH A MEDITERRANEAN DIETARY PATTERN.	92
PUBLICACIÓN III. SOCIAL HEALTH AND ITS INFLUENCE ON METABOLIC HEALTH AMONG A RURAL POPULATION: A CROSS SECTIONAL STUDY.	115
RESUMEN DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN	141
1. INFLUENCIA DE LA INGESTA DIETÉTICA DE SODIO, POTASIO Y PROPORCIÓN SODIO/POTASIO SOBRE LA CLÍNICA Y LOS FACTORES DE RIESGO DE ECV EN PACIENTES CON LES (PUBLICACIÓN 1).....	144

2.EFECTOS DE UNA INTERVENCIÓN NUTRICIONAL BASADA EN DM SUPLEMENTADA CON AOVE SOBRE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON LES.	148
3.PREVALENCIA DE SM Y SU ASOCIACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EL RIESGO CARDIOVASCULAR Y EL PATRÓN DIETÉTICO EN UNA POBLACIÓN DE PACIENTES ESPAÑOLES CON LES (PUBLICACIÓN 2).....	152
4. INFLUENCIA DE FACTORES SOCIALES (NIVELES DE SOLEDAD, AISLAMIENTO SOCIAL Y APOYO SOCIAL PERCIBIDO) SOBRE LA PREVALENCIA DEL SM (PUBLICACIÓN 3).....	155
CONCLUSIONES.....	159
FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	163
BIBLIOGRAFÍA.....	169
ANEXOS	203
ANEXO 1. CERTIFICADOS COMITÉ DE ÉTICA ANDALUCÍA.....	205
ANEXO 2. CERTIFICADO COMITÉ DE ÉTICA CASTILLA LA MANCHA.....	208
ANEXO 3. MODELOS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE.	210
ANEXO 4. ÍNDICE DE ACTIVIDAD DEL LES SLEDAI-2K (SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX 2000)	217
ANEXO 5. CRITERIOS SLICC/ACR	218
ANEXO 6. CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA (PREDIMED).	219
ANEXO 7. CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ) VERSIÓN CORTA.....	220
ANEXO 8. ESCALA DE SOLEDAD UCLA.....	221
ANEXO 9. ESCALA DE AISLAMIENTO SOCIAL LUBBEN.....	222
ANEXO 10. ESCALA MULTIDIMENSIONAL DE APOYO SOCIAL PERCIBIDO (EMASP).....	223
ANEXO 11. COMUNICACIONES A CONGRESOS DE INTERÉS CIENTÍFICO.....	224

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Dominios clínicos e inmunológicos según criterios de clasificación EULAR/ACR de LES.....	12
Tabla 2. Información basal y tras administración de suplemento de AOVE en pacientes con LES.....	149

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Aterosclerosis en LES.....	17
Figura 2. Interacciones entre los diferentes factores implicados en la etiología del LES.....	19
Figura 3. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular tradicionales y no tradicionales en pacientes con LES.....	30
Figura 4. Posibles mecanismos por los que la dieta influye sobre la incidencia y manifestaciones del LES.....	35
Figura 5. Mecanismos propuestos en la fisiopatología del SM.....	46

Abreviaturas

A

ACR	American College Reumatology (Colegio Americano de Reumatología)
AF	Actividad Física
AGCC	Ácidos grasos de cadena corta
AGL	Ácidos grasos libres
AGP	Ácidos grasos poliinsaturados
ANA	Anticuerpos antinucleares
AR	Artritis reumatoide
AZ	Azatioprina

B

BILAG	British Isles Lupus Assessment Group index (Índice del Grupo de Evaluación del Lupus en las Islas Británicas)
-------	---

C

CV	Cardiovascular
----	----------------

E

ECV	Enfermedad cardiovascular
EMASP	Escala multidimensional de apoyo social percibido
ERyMEs	Enfermedad reumática y musculoesquelética
EULAR	European League Against Rheumatism (Liga Europea de Reumatología)
EVA	Escala visual analógica

G

GC	Grupo control
GI	Grupo intervención

H

HDL-C	
-------	--

I

IFN	Interferón
-----	------------

IL-6	Interleucina 6
IPAQ	Cuestionario Internacional de Actividad Física
ITB	Índice tobillo brazo
IRS	Sustrato del receptor de insulina
L	
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
LESIF	Lupus Eritematoso Sistémico Inducido por Fármacos
LPS	Lipopolisacáridos
M	
MET	Equivalente metabólico
MMF	Micofenolato de mofetilo
N	
NF-kB	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B
NL	Nefritis Lúpica
O	
OMS	Organización Mundial de la Salud
Ox-LDL	Lipoproteínas de baja densidad oxidada
P	
PA	Presión arterial
PCR	Proteína C reactiva
PREDIMED	Prevención con Dieta Mediterránea
PSN	Polimorfismo de un solo nucleótido
R	
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RUV	Radiación ultravioleta
S	
SAS	Servicio Andaluz de Salud
SESCAM	Servicio de Salud de Castilla la Mancha

SNP	Polimorfismos de nucleótido único
T	
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TLR	Toll-like
T2T	Treat to target (estrategia por objetivos)
S	
SDI	SLICC/ACR Damage Index
SELENA-SLEDAI	Safety of Estronogens in Lupus Erythematosus National Assessment-SLEDAI
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLEDAI-2KG	SLEDAI-2K Glucocorticoid index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics (Clínicas Colaboradoras de Lupus Sistémico)
SM	Síndrome metabólico
SRA	Sistema renina-angiotensina
U	
UV	Ultravioleta
V	
VDR	Receptor de la vitamina D
VEB	Virus Epstein-Barr

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (SLE) es una enfermedad crónica autoinmune multisistémica que presenta una amplia heterogeneidad en su presentación clínica, curso evolutivo y pronóstico. La etiología exacta del LES sigue siendo desconocida, sin embargo, estudios recientes muestran que factores genéticos, inmunológicos, endocrinos y ambientales podrían desempeñar un papel fundamental en el desarrollo y en la actividad de la enfermedad. Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES, presentan mayor riesgo de infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular que la población general. Además, en los pacientes con LES se observa una elevada prevalencia de síndrome metabólico (SM), lo cual aumentaría el riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular, así como al desarrollo de enfermedad renal crónica y diabetes mellitus.

El SM es un trastorno fisiopatológico complejo, compuesto por un conjunto de factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad abdominal, la resistencia a la insulina, la hipertensión, la alteración del metabolismo de la glucosa y la dislipemia. En los pacientes que presentan SM se observa una afectación multisistémica debido al estado proinflamatorio, estrés oxidativo, disfunción hemodinámica e isquémica. La principal causa desencadenante de este síndrome suele ser un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético; aunque también influye la composición genética/epigenética del individuo, el sedentarismo y otros factores como la calidad y composición de los alimentos o el perfil de la microbiota intestinal.

La alimentación y los factores sociales juegan un papel fundamental en la salud inmunitaria y metabólica de la población. En cuanto a la alimentación, destacar que el consumo de aceite de oliva virgen extra (AOVE), se ha relacionado con mejoras en la resistencia a la insulina, así como en el perfil lipídico y en los niveles de presión arterial. Además, también presenta importantes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Sin embargo, hasta la fecha los estudios que han evaluado la influencia de la Dieta Mediterránea y/o sus componentes en el LES son escasos. Los resultados de estudios llevados a cabo en pacientes con enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide y

esclerosis múltiple muestran el impacto positivo que puede ejercer la DM en esta población. En modelos animales y ensayos in vitro se han podido evidenciar los efectos beneficiosos del AOVE, en particular del ácido oléico, en el lupus. Por otro lado, la ingesta elevada de sodio y baja en potasio en la dieta se relaciona con enfermedades cardiovasculares (ECV), como la hipertensión arterial, uno de los principales componentes del SM. Hasta el momento no existían estudios realizados en personas con LES, pero estudios llevados a cabo in vivo en modelos animales (ratones) así como in vitro, muestran que la sal desempeña un importante papel en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, y específicamente en el desarrollo de LES; además favorece la activación y maduración de las células dendríticas, así como sus características proinflamatorias y se ha asociado a una menor supervivencia debido a una mayor gravedad de las anomalías histológicas renales en el LES. En cuanto a los factores sociales, cada vez más estudios están relacionando el aislamiento social, o la falta de integración y apoyo social, con el funcionamiento fisiológico en general y con los trastornos metabólicos en particular, como el aumento de la tensión arterial, aumento del perímetro cintura, intolerancia a la glucosa, anomalías lipídicas y una mayor prevalencia de desregulación metabólica.

Considerando la capacidad de la alimentación y de ciertos factores sociales de influir sobre el desarrollo, evolución y pronóstico de enfermedades crónicas y autoinmunes, se planteó como objetivo general de la presente tesis doctoral investigar la influencia del estilo de vida y/o factores sociales en la clínica del lupus eritematoso sistémico y el síndrome metabólico.

En primer lugar, se investigó la influencia de la ingesta dietética de sodio y potasio en diferentes aspectos clínicos del LES. Los resultados obtenidos relacionados con la ingesta de sodio y potasio en la dieta, revelaron que los pacientes con LES con una ingesta dietética elevada de sodio (> 2000 mg/día) y baja en potasio (< 3510 mg/día) tenían mayor riesgo de presentar niveles de hsCRP elevados, marcador inflamatorio relacionado con la actividad de la enfermedad y con el riesgo de ECV. También se observó asociación entre la ingesta de sodio en la dieta y los niveles de antids-DNA y complemento C4, mientras que la ingesta de potasio se relacionó con niveles de C3. Estos

resultados confirman que la ingesta de sodio y potasio en la dieta pueden desempeñar un papel importante en los marcadores relacionados con la actividad de la enfermedad en pacientes con LES.

Siguiendo con el estudio de la influencia de factores dietéticos en el LES, se planteó en segundo lugar de forma pionera, analizar el efecto de una intervención nutricional basada en la suplementación dietética con AOVE sobre diferentes aspectos del riesgo cardiovascular en el LES. Tras analizar por primera vez la influencia de la suplementación dietética con AOVE en pacientes con LES, se ha observado que tras seis meses de intervención nutricional mejoraron algunos parámetros antropométricos relacionados con el riesgo cardiovascular. El perímetro cintura, el perímetro cadera y el índice de masa corporal disminuyeron de forma significativa. En relación con el perfil lipídico, se observó un aumento del HDL-c, que ejerce un efecto positivo sobre la salud cardiovascular. Sin embargo, también se observó un aumento del LDL-c y de los triglicéridos. Por otro lado, se mostró una disminución significativa de los niveles de presión arterial sistólica, lo cual podría ser debido a las propiedades antioxidantes del AOVE. También se observa una disminución del riesgo cardiovascular estimado mediante Framingham. Estos resultados preliminares sugieren que el efecto protector del AOVE a nivel cardiovascular observado en enfermedades crónicas como hipertensión, dislipemia, obesidad, también podría ocurrir en pacientes con una patología autoinmune como el LES.

En tercer lugar, considerando el alto impacto del SM sobre la salud metabólica se planteó determinar la prevalencia de SM en nuestro grupo de estudio de pacientes con LES y su asociación con las características clínicas, el riesgo cardiovascular y el patrón dietético. Se observó que la población de pacientes con LES estudiada presenta una prevalencia baja de SM (15%) en comparación con estudios previos, lo cual podría ser debido a la adherencia media-alta a la Dieta Mediterránea que este grupo de pacientes presenta. Otro resultado a destacar fue que la edad se asociaba con el SM en los pacientes con LES, siendo la media de edad en los pacientes con LES y SM significativamente mayor que en los pacientes que no cumplían criterios de SM. Los componentes individuales de SM que se asociaron significativamente con el LES fueron la hipercolesterolemia, el HDL-c bajo, la hipertensión y el perímetro cintura elevado.

El SDI fue significativamente mayor en los pacientes con LES que presentaban SM. Sin embargo, los resultados obtenidos no mostraron asociación entre SM y actividad de la enfermedad evaluada con SLEDAI-2K. También observamos que nuestra cohorte de pacientes con LES y SM presentaron niveles más elevados de marcadores proinflamatorios que los que no cumplían criterios de SM, aunque solo los niveles de complemento C3 alcanzaron diferencias significativas. En nuestro estudio no se ha observado asociación entre el uso de corticoides y el SM.

Por último, se investigó la influencia de factores sociales (niveles de soledad, aislamiento social y apoyo social percibido) sobre la prevalencia del SM. Para ello se realizó a cabo un estudio en una población rural española, en la que observamos que casi la mitad de los participantes (43.5%) cumplían criterios diagnósticos de SM según NCEP ATP III. Cabe destacar que se observó una mayor prevalencia de SM en hombres. Además, los participantes con SM presentaban niveles significativamente mayores de soledad, aislamiento social y escaso apoyo social percibido. En relación con los factores de riesgo cardiovascular, en las personas que se encontraban socialmente aisladas se observaron niveles más elevados de presión arterial sistólica en comparación con individuos no aislados socialmente. Por tanto, nuestros resultados sugieren que factores sociales como la soledad, el aislamiento social y el apoyo social podrían desempeñar un papel clave en la elevada prevalencia de SM en población rural.

En conclusión, los hallazgos de la presente tesis doctoral apuntan a que ciertos componentes de la dieta, como la ingesta de sodio y potasio y la suplementación con aceite de oliva virgen extra, pueden tener una importante influencia en la evolución de los pacientes con LES. Además, resaltan la importancia de los factores sociales (soledad, aislamiento social y apoyo social) en el desarrollo y progresión de enfermedades metabólicas. En base a las evidencias obtenidas, sería de gran interés considerar junto con las estrategias habituales de tratamiento, la implantación de programas de educación nutricional así como de prevención, control y seguimiento de los factores sociales para prevenir y/o mejorar el pronóstico y evolución de enfermedades metabólicas y autoinmunes.

INTRODUCCIÓN

1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

1.1. Generalidades

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica y multisistémica, con una amplia heterogeneidad en su presentación clínica, curso evolutivo y pronóstico (Narváez, 2020). Se caracteriza por la presencia de un grupo amplio y heterogéneo de autoanticuerpos que reconocen varios componentes celulares, lo cual deriva en formación de complejos antígeno-anticuerpo que desencadenan una respuesta inmunitaria (Correa-Rodríguez et al., 2021). Estudios recientes sugieren que algunos anticuerpos concretos detectados en pacientes con LES son responsables de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y podrían utilizarse para predecir la evolución y pronóstico de la misma (Correa-Rodríguez et al., 2021; Mehra & Fritzler, 2014). Los signos y síntomas que presentan los pacientes con LES pueden ser sutiles o intensos, afectar a uno o varios órganos y ser variables en el tiempo, lo cual dificulta su diagnóstico (Aringer, 2020). Las manifestaciones típicas incluyen erupciones cutáneas, como la “erupción en alas de mariposa” malar, artritis, serositis, alopecia y nefritis lúpica (NL) (Aringer, 2020). La respuesta al tratamiento puede ser variable y difícil de predecir, lo que puede resultar frustrante tanto para pacientes como para profesionales sanitarios (Aringer, 2020).

El LES es considerado una de las principales causas de muerte en mujeres jóvenes (Barber et al., 2021). En un metaanálisis de más de 26000 mujeres con LES, la mortalidad por todas las causas fue 2,6 veces superior a la de la población general, con una razón de mortalidad estandarizada de más de 2 para las enfermedades cardiovasculares y de casi 5 para las infecciones y las enfermedades renales (Lee et al., 2016).

Destacar que, la mortalidad del LES ha mejorado notablemente en los últimos 50 años, pasando de una supervivencia a los 5 años del 50% en los años 50 al 95% que encontramos en la actualidad. Esta mejoría es debida principalmente al tratamiento con corticoides e inmunosupresores (Bakshi et al., 2018).

1.2. Epidemiología: prevalencia e incidencia de LES

La prevalencia más alta de LES se ha descrito en Norteamérica, con 241 casos/100.000 habitantes. Por otro lado, el Norte de Australia registra la tasa más baja, no se encontraron casos. En el resto del mundo, la prevalencia es de 47,6-159 en América Central, 58,6-98 en Sudamérica, 3,2-97,5 en Asia y 16,1-110/100.000 habitantes en Europa (Rees et al., 2017; Ugarte-Gil et al., 2019). En España, en el estudio multicéntrico transversal EPISER2016, se muestra una prevalencia superior a la descrita en otras áreas geográficas con 210 casos/100.000 habitantes, siendo mayor en áreas rurales (Cortés Verdú et al., 2020). En cuanto a incidencia, la más alta se ha registrado en Norteamérica con 5,1-23,7 casos/100.000 personas al año y la más baja en África con 0,3/100.000 personas al año (Rees et al., 2017; Ugarte-Gil et al., 2019). En Europa, los datos muestran una incidencia de 1,4-8,6/100.000 personas al año (Stojan & Petri, 2018).

Se debe tener en cuenta que factores genéticos, ambientales y socioeconómicos; así como factores metodológicos, influyen en los datos epidemiológicos obtenidos en las diferentes áreas geográficas.

Encontramos que tanto la incidencia como la prevalencia son más elevadas en población no caucásica. Los individuos de raza negra presentan las tasas más altas; las tasas intermedias corresponden a hispanos y asiáticos, en los cuales la enfermedad parece ser más grave y con mayor daño orgánico (Balsa et al., 2022).

Además, existe un “sesgo de género”, ya que, el LES es más frecuente en mujeres que en hombre. La incidencia entre mujeres y hombres varía con la edad, se aproxima a 1:1 durante la primera década de vida, aumentando en la cuarta década de vida a 9:1 (Gergianaki et al., 2018). Diversos estudios apoyan que el predominio femenino en LES puede resultar de complejas interacciones entre hormonas sexuales, genética, epigenética y microbiota intestinal (Gergianaki et al., 2018).

1.3. Criterios diagnósticos y clínicos del LES

1.3.1. Diagnóstico del LES

El diagnóstico de LES es complejo, debido a la heterogeneidad de la enfermedad y de sus manifestaciones. Por ello, y con fines de investigación fundamentalmente, se han establecido diferentes herramientas y marcadores para facilitar la clasificación de los pacientes (Frostegård, 2023).

En 2019 se publicaron los nuevos criterios de clasificación de LES, desarrollados por la European League Against Rheumatism (EULAR, “Liga Europea de Reumatología”) y el American College of Rheumatology (ACR, “Colegio Americano de Reumatología”), los cuales presentan una sensibilidad similar a la de los criterios previos de Systemic Lupus International Collaborating Clinics (Clínicas Colaboradoras Internacionales de Lupus Sistémico) (SLICC) pero una mayor especificidad (93.4 frente a 83.6%) (Narváez, 2020). Con el desarrollo de estos nuevos criterios se pretende realizar una mejor clasificación de los pacientes, poniendo especial atención en estadios precoces de la enfermedad (Narváez, 2020).

Según estos criterios, para poder clasificar a un paciente de LES debe presentar anticuerpos antinucleares (ANA) positivos $\geq 1/80$, al menos en una ocasión (criterio obligatorio), además de 7 dominios clínicos y 3 inmunológicos (tabla 1) (Narváez, 2020).

INTRODUCCIÓN

Tabla 1. Dominios clínicos e inmunológicos según criterios de clasificación EULAR/ACR de LES.

Criterio de entrada Anticuerpos antinucleares positivos $\geq 1/80$ por inmunofluorescencia indirecta mediante sustrato de la línea celular HEp-2 (en cualquier momento)	
Dominios clínicos	Puntos
Constitucional	2
◦ Fiebre	
Cutáneo	
◦ Alopecia no cicatricial	2
◦ Aftas orales	2
◦ Lupus cutáneo subagudo o lupus discoide	4
◦ Lupus cutáneo agudo	6
Articular	
◦ Sinovitis o dolor en ≥ 2 articulaciones con rigidez articular matutina de > 30 min	6
Neurológico	
◦ Delirium	2
◦ Psicosis	3
◦ Convulsiones	5
Serositis	
◦ Derrame pleural o pericárdico	5
◦ Pericarditis aguda	6
Hematológico	
◦ Leucopenia	3
◦ Trompocitopenia	4
◦ Hemólisis autoinmunitaria	4
Renal	
◦ Proteinuria > 0.5 mg/24 h	4
◦ Nefritis lúpica clase II o IV	8
◦ Nefritis lúpica clase III o IV	10
Dominios inmunológicos	Puntos
Anticuerpos antifosfolípidicos	
◦ Anticardiolipina a títulos medios o altos o anti- $\beta 2$ glucoproteína 1 o anticoagulante lúpico positivo	2
Complemento	
◦ C3 bajo o C4 bajo	3
◦ C3 bajo y C4 bajo	4
Anticuerpos	
◦ Anti-ADNN	6
◦ Anti-Sm	6

ACR: American College of Rheumatology ("Colegio Americano de Reumatología"); EULAR: European League Against Rheumatism ("Liga Europea de Reumatología").

Para clasificar aun paciente de lupus eritematoso sistémico se requiere al menos un criterio clínico y una puntuación ≥ 10 puntos.

Consideraciones:

La existencia de un criterio o manifestación clínica en al menos una ocasión durante la evolución clínica es suficiente para puntuar.

Los criterios no tienen por qué ser simultáneos.

Dentro de cada dominio, solo se cuenta el criterio de mayor ponderación para la puntuación total

1.3.2. Actividad del LES

El índice de actividad del LES más empleado, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), fue desarrollado por un grupo de expertos en Toronto en 1986 y descrito en detalle por Bombardier et al. en 1992, se emplea tanto en la práctica clínica como en estudios de investigación (D. D. Gladman et al., 2002).

Se trata de un índice numérico que agrupa 24 ítems, los cuales evalúan 9 sistemas. Se incluyen manifestaciones cardiorrespiratorias, hematológicas, constitucionales, serológicas, renales, músculo-esqueléticas, neurológicas, mucocutáneas e inmunológicas. Cada ítem se puntúa según la gravedad del mismo de 1 a 8 puntos, en los 10 días previos a la valoración del paciente. Una puntuación más alta indica mayor actividad de la enfermedad. (D. D. Gladman et al., 2002).

En el año 2002, se publica una nueva versión del SLEDAI, el SLEDAI-2000 o SLEDAI-2K, el cual permite puntuar las manifestaciones persistentes y no exclusivamente las de nueva aparición como en la versión anterior. Además, amplía el espacio temporal de valoración a 30 días previos (D. D. Gladman et al., 2013; Touma et al., 2010).

Podemos encontrar otras versiones del SLEDAI, como el Mex-SLEDAI, este índice no valora las manifestaciones serológicas (Uribe et al., 2004). El Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-SLEDAI (SELENA-SLEDAI), para realizar la valoración global de la actividad incluye una escala analógica visual (EVA) (Buyon et al., 2005). El SLEDAI-2K Glucocorticoid index (SLEDAI-2KG), el cual contabiliza la dosis diaria de glucocorticoides sumando entre 0 y 8 puntos adicionales (Touma et al., 2018).

1.3.3. Daño acumulado del LES

El daño crónico de la enfermedad se define como todo cambio no relacionado con la inflamación activa, y referido a lesiones irreversibles que surgen durante el curso de la enfermedad, las cuales pueden ser debidas a secuelas derivadas de la actividad de la enfermedad, a efectos secundarios o

toxicidad de tratamientos empleados, a comorbilidades o por otras enfermedades asociadas (Vera-Rivero et al., 2019).

En 1996, el grupo Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) junto con la American College of Rheumatology (ACR), desarrollaron el SLICC/ACR Damage Index (SDI), se trata de un instrumento probado y aceptado como medida independiente de pronóstico (D. Gladman et al., 1996). Además, se utiliza en la predicción de la mortalidad y en la evaluación a largo plazo de los efectos del tratamiento farmacológico (D. Gladman et al., 1996).

El SDI consta de 39 dominios distribuidos en 12 sistemas. Los ítems deben estar presentes durante mínimo 6 meses y se basan principalmente en criterios clínicos, se les asigna una puntuación de uno o cero según la presencia o no de la alteración, sin embargo, algunos pueden puntuar entre 2 y 3 si existe recurrencia, siendo la puntuación total desde 0 a 49 (Nived et al., 2002).

1.4. Manifestaciones clínicas

1.4.1. Manifestaciones cutáneas

Las lesiones cutáneas están presentes en el 90% de los pacientes con LES (Fava & Petri, 2019) y pueden ser específicas e inespecíficas.

Las lesiones específicas se caracterizan por compartir hallazgos histológicos similares, como la dermatitis e interfase con inflamación perivascular y perianexial, y pueden presentar depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la unión dermoepidérmica (Fava & Petri, 2019). No obstante, sólo ocasionalmente requieren realización de biopsia para su diagnóstico.

A continuación, se detallan las tres categorías en las que podemos dividir las manifestaciones cutáneas específicas (Aringer & Johnson, 2020; Fava & Petri, 2019):

- Lupus eritematoso cutáneo agudo, incluye erupción malar y erupción maculopapular generalizada.
- Lupus eritematoso cutáneo subagudo, con erupciones anulares o psoriasiformes.
- Diversas formas de lupus eritematoso cutáneo crónico (lupus discoide, lupus profundo, lupus chilblain y lupus tumidus).

Una de las características más llamativas del lupus eritematoso cutáneo es la fotosensibilidad, la cual suele aparecer días después de la exposición a la luz ultravioleta, tiende a durar más de 3 semanas y puede asociarse a síntomas sistémicos como artralgia o fatiga (Fava & Petri, 2019).

Por otro lado, podemos encontrar la alopecia lúpica caracterizada por ser reversible. El pelo lúpico se caracteriza por un acortamiento del vello frontal irregular y pelos rotos de 5-25 mm de longitud (Fava & Petri, 2019).

Tener en cuenta que, el lupus discoide puede dar lugar a lupus cicatricial permanente (Fava & Petri, 2019).

1.4.2. Manifestaciones musculoesqueléticas

La artralgia y la sinovitis se observan casi en el 90% de los casos de LES. La presentación más típica es como una poliartritis simétrica que afecta a articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y de rodilla. Encontrar erosiones es raro y se suelen asociar a anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos. La afectación periarticular (incluidos tendones y capsula articular) puede dar lugar a deformidades reducibles, conocidas como artropatía de Jaccoud (Fava & Petri, 2019).

A través de la ecografía articular y la resonancia magnética se puede diferenciar la enfermedad inflamatoria activa de la sensibilidad debida a fibromialgia; así como cuantificar la carga de enfermedad (Fava & Petri, 2019).

1.4.3. Manifestaciones renales

Aproximadamente el 50% de los pacientes con LES sufren afectación renal, observándose un incremento en la raza afroamericana (70%). La nefritis lúpica (clases III, IV y V) puede estar presente en el 25% de los pacientes con LES sin signos clínicos de enfermedad renal. Los niveles de proteínas en orina superiores a 500 mg/24 h se asocian a nefritis lúpica histopatológica y deben conducir a la realización de una biopsia renal. El cociente proteína/creatinina en orina es una medida fiable de proteinuria en la nefritis lúpica, es más fácil de medir y está altamente correlacionada con la proteinuria de 24h. Además, la actividad clínica y serológica también puede sugerir NL y se asocia con

características histológicas de mayor riesgo. Los anticuerpos anti C1q están estrechamente relacionados con la afectación renal en el LES, puede predecir reagudizaciones y su ausencia tiene un valor predictivo negativo de casi el 100% (Fava & Petri, 2019).

La biopsia renal es imprescindible para confirmar el diagnóstico, evaluar inflamación activa frente a daño irreversible, informar sobre el pronóstico y guiar en el tratamiento (Fava & Petri, 2019).

Puesto que, la NL es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el LES, y el diagnóstico tardío es un factor de riesgo de insuficiencia renal terminal, la detección y el tratamiento precoz son fundamentales (Fava & Petri, 2019).

1.4.4. Manifestaciones hematológicas

Las manifestaciones hematológicas son muy frecuentes en pacientes con LES, en especial en forma de citopenias. Antes de atribuir las a la actividad de la enfermedad se deben considerar otras posibilidades, como toxicidad farmacológica, infección o neoplasia (Balsa et al., 2022).

- Anemia. Presente en más del 50% de los pacientes con SLE, siendo la forma más frecuente la anemia de trastornos crónicos.
- Leucopenia/linfopenia/neutropenia. Tanto la leucopenia como la linfopenia son típicas del LES y suelen asociarse a actividad de la enfermedad.
- Trombocitopenia. Presente en el 10-40% de los pacientes, se encuentran implicados tres mecanismos: alteración en la producción de médula ósea, secuestro esplénico o destrucción acelerada.
- Pancitopenia. Las causas que la originan suelen ser la mielofibrosis y el síndrome de activación macrocítica.

1.4.5. Manifestaciones cardiopulmonares

Los pacientes con LES presentan afectación cardíaca hasta en el 50% de los casos. La afectación cardíaca más frecuente es la pericarditis, estudios realizados mediante autopsia han demostrado que hasta el 83% de los pacientes con lupus presentan algún grado de afectación pericárdica, pero la mayoría son

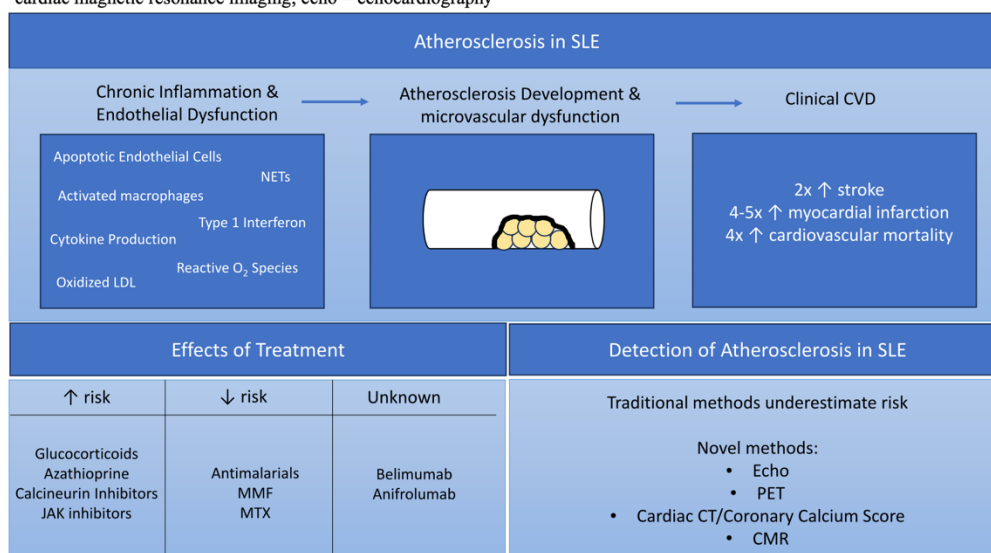
asintomáticos (Zagelbaum Ward et al., 2022). Con menos frecuencia se observa afectación valvular o miocárdica (Zagelbaum Ward et al., 2022).

Por otro lado, la enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica representa una de las principales comorbilidades de los pacientes con LES (Tobin et al., 2023; Zagelbaum Ward et al., 2022).

El mayor riesgo de ECV en pacientes con LES es consecuencia de un proceso intrínseco que implica el depósito de complejos inmunes, una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (CV) tradicionales y un desarrollo acelerado de la aterosclerosis (Figura 1) (Tobin et al., 2023).

Figura 1. Aterosclerosis en LES (Tobin et al, 2023)

Abbreviations: NETs = neutrophil extracellular traps; LDL = low density lipoprotein; O₂ = oxygen; JAK = janus kinase; MMF = mycophenolate mofetil; MTX = methotrexate; PET = positron emission tomography; CMR = cardiac magnetic resonance imaging; echo = echocardiography



En cuanto al aparato respiratorio, puede verse afectada cualquier estructura, desde las vías aéreas al sistema vascular, parénquima, pleura o musculatura respiratoria (Balsa et al., 2022). Síntomas como dolor pleurítico, tos y/o disnea suelen ser las primeras manifestaciones de LES. Hasta el 60% de los pacientes presentan disnea en el curso de la enfermedad, se han documentado pruebas de función respiratoria anormal en el 30-40%, así como anomalías tomográficas en el 55 al 70% (Aguilera-Pickens & Abud-Mendoza, 2018).

INTRODUCCIÓN

Las entidades que constituyen la afectación pleuropulmonar en LES se clasifican como primarias cuando se atribuyen directamente a LES, o secundarias cuando son atribuibles a otras causas. Dentro de estas últimas, las infecciones alcanzan una prevalencia cercana al 60% y se les ha atribuido del 30 al 50% de las muertes de pacientes con LES. El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda tiene una prevalencia variable del 4 al 15% con mortalidad cercana al 70% y en su mayoría secundario a sepsis (Aguilera-Pickens & Abud-Mendoza, 2018).

Las entidades que constituyen la afectación pleuropulmonar en LES se agrupan según las estructuras involucradas (Aguilera-Pickens & Abud-Mendoza, 2018):

Afectación de parénquima:

- Neumonitis lúpica: prevalencia del 1-12%.
- Enfermedad intersticial crónica: prevalencia del 3-13%.
- Hemorragia alveolar difusa: prevalencia 2-6%, elevada mortalidad.

Afectación pleural: 50-70%, en forma de pleuritis o derrame.

Afectación vascular:

- Hipertensión pulmonar: prevalencia del 0,5-4,2%.
- Embolismo/tromboembolismo (TEP): trombosis venosa profunda con/sin TEP en el 9%, relacionado con actividad. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos (hasta en el 30% de los pacientes con LES) incrementa el riesgo de eventos tromboembólicos un 35-40%.
- Hipoxemia aguda reversible: entidad rara.

Síndrome del pulmón encogido: prevalencia del 0,6 al 0,9%.

Vías aéreas: tanto inferiores como superiores, prevalencia variable del 0,3 al 30%, evolución predominantemente subclínica.

1.4.6. Manifestaciones neuropsiquiátricas

La mayoría de manifestaciones neuropsiquiátricas aparecen al inicio o en los primeros años de enfermedad. Puede aparecer de forma aislada, sin que exista actividad clínica o serológica a otro nivel, lo cual dificulta el diagnóstico. El Colegio Americano de Reumatología en 1999 estableció 19 síndromes neurológicos atribuibles al LES. Sin embargo, debido a la gran variabilidad y baja

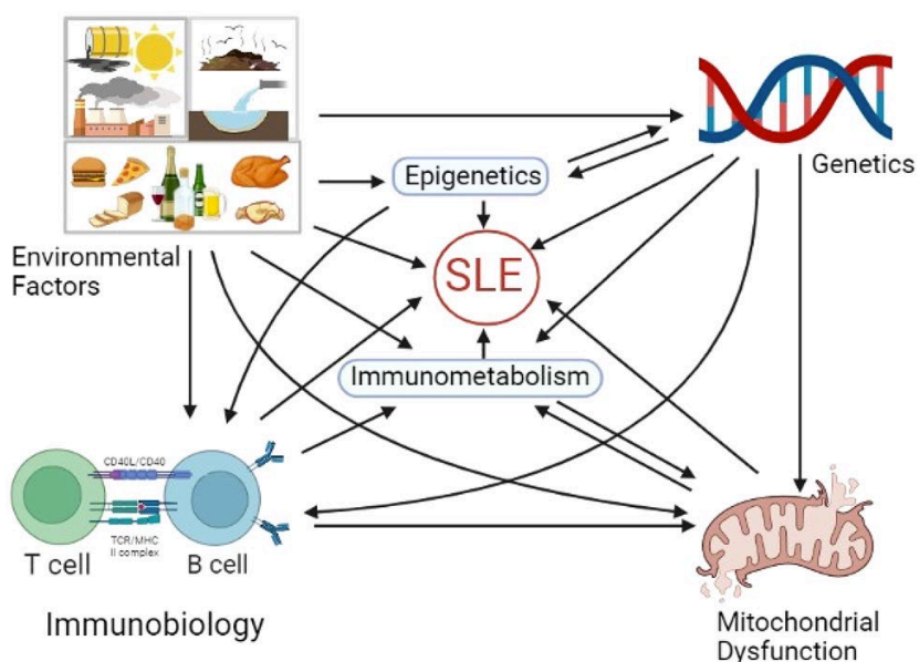
especificidad, en los últimos criterios de clasificación ACR/EULAR 2019 solo se han incluido la psicosis, el delirio y las convulsiones (Balsa et al., 2022).

1.5. Fisiopatología

Aunque en los últimos años se ha avanzado considerablemente en la investigación del LES, la etiología exacta sigue siendo desconocida (Akhil et al., 2023; Javinani et al., 2019).

La heterogeneidad clínica del LES sugiere que diversos factores susceptibles, como los genéticos, epigenéticos, ambientales, infecciosos y hormonales, modulan la patología de la enfermedad (Akhil et al., 2023). La respuesta inmune innata y la adaptativa se ven alteradas, impulsando la producción de autoanticuerpos, inmunocomplejos y la activación del complemento. Lo cual se traduce en un estado proinflamatorio y daño tisular que puede afectar a cualquier órgano, dando lugar a las diferentes manifestaciones de la enfermedad (Ameer et al., 2022).

Figura 2. Interacciones entre los diferentes factores implicados en la etiología del LES (Akhil et al., 2023).



1.5.1 Alteración de la inmunoregulación

Autoinmunidad humoral

La presencia de anticuerpos antinucleares en la circulación sanguínea es la base del diagnóstico inicial, clasificación y seguimiento de la actividad de la enfermedad en pacientes con LES. Sin embargo, aunque los anticuerpos antinucleares son útiles como prueba de cribado, se debe tener en cuenta que infecciones víricas, cáncer y otras enfermedades autoinmunes también se asocian a anticuerpos antinucleares positivos. En la práctica clínica, los autoanticuerpos específicos asociados con LES que se analizan son anti-dsDNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, y anti-La. Los complejos inmunitarios formados por estos autoanticuerpos específicos del LES pueden inducir la producción de interferón de tipo I en las células inmunitarias innatas cuando son captados a través de los receptores Fc de endosoma. Además, estos mismos autoanticuerpos específicos pueden observarse en la circulación años antes del diagnóstico de LES, y se acompañan de algunas alteraciones características de las citoquinas observadas en el lupus, como niveles elevados de interferón (Morand et al., 2023).

A pesar de que no se ha conseguido determinar con exactitud el papel de los inmunocomplejos en el LES, los avances en el tratamiento se basan en la autoinmunidad humoral como promotora de la enfermedad (Morand et al., 2023).

Inmunidad innata

Estudios realizados sugieren que la activación del sistema inmunitario innato se produce en respuesta a la estimulación por restos celulares y/o nucleares. Esta activación se asocia con la modificación y exposición de antígenos normalmente intracelulares, lo cual podría conllevar una pérdida de autotolerancia inmunitaria en función de antecedentes genéticos y epigenéticos del individuo. La alteración funcional de DNASE1L3, enzima extracelular capaz de digerir la cromatina liberada por las células apoptóticas, puede conducir a un fenotipo clínico de LES (Al-Mayouf et al., 2011; Hartl et al., 2021; Sisirak et al., 2016). Además, la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos es un mecanismo alternativo de externalización de productos intercelulares. Los granulocitos de baja densidad representan un subconjunto distinto de neutrófilos en el LES, con mayor capacidad para liberar redes, estimular respuestas

inflamatorias y generar daños tisulares; incluidas lesiones vasculares y aterosclerosis acelerada (Carlucci et al., 2018; Silvestre-roig et al., 2019). La desregulación en el sistema del complemento también contribuye a la patogénesis del LES, puesto que este sistema facilita la eliminación de células apoptóticas y dañadas (Fernandez-Ruiz & Belmont, 2022). La exposición de los neutrófilos del lupus a complejos inmunes también induce la liberación de estructuras en forma de red que contienen cromatina y péptidos antimicrobianos tras la muerte celular o extrusión no lítica, lo cual puede contribuir aún más a la exposición de autocromatina (Garcia-Romo et al., 2011). Los macrófagos pueden contribuir en la alteración de la fagocitosis de los cuerpos apoptóticos en el LES (Baumann et al., 2002).

Los autoantígenos intracelulares expuestos son fagocitados, procesados y presentados a los linfocitos T por las células dendríticas, macrófagos y otras células presentadoras de antígenos, lo que conlleva respuestas inmunes adaptativas en los autoantígenos intracelulares. Los ácidos nucleicos son potentes inductores de respuestas inflamatorias. Las células reconocen los ácidos nucleicos mediante dos mecanismos principales: receptores tipo Toll (TLRs) y los sensores citosólicos de ADN y ARN. La evidencia sugiere funciones esenciales para TLR7 y TLR9 en la patogénesis del LES (Lood et al., 2016; Morand et al., 2023). Estudios recientes resaltan la importancia del sistema de reconocimiento del ácido nucleico citosólico en el LES, particularmente la vía de GMP-AMP sintasa/estimulador de los genes del interferón cíclico. Los TLRs y las vías de detección del ácido nucleico citosólico convergen en la estimulación de interferón tipo I, tratándose de una respuesta protectora cuando la fuente de ácidos nucleicos es viral, pero cuando la fuente es el huésped se convierte en un paso clave en la patogénesis del LES (An et al., 2017; Kato et al., 2018; Skopelja-Gardner et al., 2020). La evidencia de respuestas exageradas al interferón I es un hallazgo común en el LES, se ha demostrado que bloquear la señalización del interferón I es un enfoque terapéutico exitoso en estos pacientes (Niewold, 2011). En familiares no afectados de pacientes con LES también se observan niveles circulantes elevados de interferón I, lo cual respalda la influencia de la genética en la susceptibilidad y la autoinmunidad (Niewold et al., 2007).

INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos llevados a cabo en la última década con tratamientos dirigidos a interferón sugieren que la desregulación del sistema inmunológico innato es crucial en el inicio y mantenimiento del LES, existiendo diferentes vías que podrían desembocar en la desregulación del sistema inmunológico innato dando lugar a fenotipos clínicos de LES (Morand et al., 2023).

Inmunidad adaptativa

Los linfocitos B autorreactivos se diferencian en linfocitos plasmáticos y de memoria patogénica a través de respuestas del centro germinal, produciendo un aumento de los títulos de autoanticuerpos (Cappione et al., 2005; Grammer et al., 2003). El LES activo se asocia a linfopenia de linfocitos B CD19+CD27-naive, mientras que aumentan los linfocitos B CD19+CD24hiCD38hi transicionales, los linfocitos B CD19+CD27+IgD- de memoria conmutados, los linfocitos B CD19+CD27-IgD- doblemente negativos, los plasmoblastos/células plasmáticas CD27hiCD38+CD19+sIgglowCD20- CD138+, que se correlacionan con la actividad de la enfermedad del LES (Crispín et al., 2009; Wei et al., 2007). Los linfocitos B transicionales productores de IL-10 suprimen la diferenciación celular proinflamatoria Th1 y Th17, alterada en el LES (Blair et al., 2010). En el LES, los linfocitos T CD4- CD8- doblemente negativos se expanden y se infiltran en los riñones, produciendo mayores niveles de IL-1 e IL-17 (Crispín et al., 2009). Las funciones citotóxicas de los CD8 están alteradas en el LES, mientras que la frecuencia de Tregs CD4+Foxp3+ son bajas y las funciones reguladoras están alteradas (Crispin et al., 2004; Puliavera et al., 2009).

1.5.2 Factores genéticos y epigenéticos

Factores genéticos

Destacar que existe una fuerte agregación familiar en el LES, siendo mayor la probabilidad en gemelos monocigóticos que en gemelos dicigóticos, 24-56% vs 2-4%. Además, la frecuencia entre familiares de primer grado es similar a la encontrada en gemelos dicigóticos (Morand et al., 2023). Estos datos revelan la importancia de los factores genéticos en la susceptibilidad al lupus. En general, el patrón de herencia se ajusta al de una enfermedad genéticamente compleja

con múltiples factores de riesgo (Ha et al., 2022; I. T. W. Harley & Sawalha, 2022).

Antes del desarrollo de la tecnología de asociación del genoma completo basado en SNP, se conocían nueve genes relacionados con el LES que juegan un papel clave en la inmunidad, incluidos los genes del antígeno leucocitario humano (HLA), C2, C4, C1q, FCGR2A, FCGR3A, PDCD1, IRF5 y PTPN22. Los antígenos leucocitarios humanos (HLA) son el factor de riesgo común más potente para el LES, incluidos los alelos de HLA-DR (Niewold et al., 2012). La asociación más significativa en el LES en la región MHC se ha observado en el gen HLA-DRB1 que codifica una cadena HLA-DR β de la proteína HLA-DR, que desempeña un papel importante en la determinación de la tolerancia inmunitaria a los autoantígenos (Ha et al., 2022). Además, la deficiencia de los genes de componentes del complemento (C2, C4, C1q) están muy implicados en el reconocimiento ineficaz de complejos inmunes, la disminución de eliminación de desechos celulares y la estimulación inmune prolongada. Dentro de estos genes, la mayoría de las variantes de riesgo de LES conocidas presentan bajas frecuencias y un alto impacto sobre el riesgo de desarrollar LES.

En los últimos años, en base a los estudios del genoma completo en pacientes con LES se han obtenido grandes resultados, ascendiendo el número de loci de susceptibilidad al LES a 179 (Ha et al., 2022).

En estudios recientes, se han identificado locis de riesgo genético con odds ratio para la enfermedad de entre 1,2 y 1,7 (Ha et al., 2022; J. B. Harley et al., 2008).

Los análisis de asociación genética junto con la anotación funcional y los análisis estadísticos para la priorización de genes, sugirieron múltiples genes con potencial patogénico en la alteración inmunológica y los procesos celulares en el LES. Los genes implicados en la regulación positiva de la vía del IFN tipo I se han señalado como posibles genes causales del riesgo de LES. Además, se ha confirmado la asociación genética existente entre los genes implicados en la eliminación de células apoptóticas y complejos inmunes con el LES. (Ha et al., 2022).

Estudios recientes de asociación han proporcionado nuevos datos relevantes sobre la genética del LES con hipótesis sobre los mecanismos

fisiopatológicos subyacentes al desarrollo la enfermedad. A pesar de ello, la interpretación funcional de las asociaciones genéticas en relación con la patología supone un reto debido a la naturaleza de las variantes genéticas que se han asociado al LES. Solo una pequeña parte del total de loci de riesgo contiene variantes correlacionadas con los polimorfismos que se asocian al riesgo de la enfermedad que alteran los niveles de proteína. Para la mayoría de los loci de LES la asociación con la enfermedad se encuentra únicamente en variantes no codificantes para las que aún no se ha podido establecer una relación con los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad (Ha et al., 2022).

El estudio de la genética del LES sigue avanzando con el objetivo de poder averiguar su compleja etiología, con el fin de desarrollar estrategias para poder identificar de forma precoz a individuos susceptibles de desarrollar la enfermedad, así como mejorar el tratamiento clínico teniendo en cuenta fármacos eficaces, pronóstico y brotes en el LES según las características genéticas de cada paciente (Ha et al., 2022).

Factores epigenéticos

La epigenética incluye la metilación del ADN, la modificación de las histonas, la regulación de los microARN y las interacciones 2D de la cromatina; todo lo cual puede alterar la accesibilidad de la cromatina y la unión de los factores de transcripción (Jaffe, 2006; Khan et al., 2015). Destacar que, tanto los factores genéticos como los ambientales, especialmente durante el desarrollo temprano, pueden influir en las modificaciones epigenéticas, pudiendo el epigenoma mediar en las interacciones gen-ambiente asociadas a la enfermedad (Morand et al., 2023).

Estudios recientes demuestran que los miARN influyen en la patogénesis del LES. Se trata de ARNs no codificantes que suelen unirse a la región 3'-UTR de su ARNm diana, provocando la escisión y degradación del ARNm que bloquea la traducción y afecta a la expresión genética; además, en circunstancias específicas los miARNs también pueden activar la traducción. Un estudio de secuenciación de alto rendimiento identificó 226 miARN con expresión diferencial en pacientes con LES, los cuales están implicados en las modificaciones de las histonas y la susceptibilidad de desarrollar LES. Otro

estudio mostró que la expresión anormal de miR-126, miR-21, miR-146a, miR-155 y miR-1246 podría afectar a la diferenciación de los subconjuntos de células T y B, provocando la sobreactivación de las células B y la producción de autoanticuerpos. También se ha estudiado el miR-146, el cual se encarga de regular las vías de señalización del interferón de tipo I y NF- κ B, se ha observado que puede interferir con la diferenciación de células B y la producción de anticuerpos. Además, miR-146a y miR146b regulan conjuntamente las respuestas de las células ThF. En modelos de ratón, la expresión reducida de miR-146a y miR-146b en el LES es una de las causas de susceptibilidad al LES, hiperactivación de las células B y producción de autoanticuerpos. Otra investigación basada en pacientes con NL y controles sanos demostró que miR-10a-3p con expresión disminuida en LES, puede reducir la diferenciación de células Th17 y disminuir la gravedad de la enfermedad de LES mediante la inhibición de la activación de la vía JAK2/STAT3 (Zhou et al., 2024).

A partir de los estudios anteriores, podemos ver que los tipos y funciones de los miARNs son muy complejos, pueden existir múltiples dianas de acción para un solo miARN, y múltiples miARNs pueden actuar sobre la misma diana. Los miARN se pueden detectar de forma fácil y no invasiva, por lo que serían excelentes biomarcadores para el diagnóstico, tratamiento y observación de la evolución enfermedades complejas como el lupus (Zhou et al., 2024).

1.5.3. Factores hormonales

Las hormonas sexuales influyen en el funcionamiento del sistema inmunitario, pudiendo actuar como desencadenantes o protectoras en el desarrollo del LES. Se ha demostrado un mayor riesgo de LES asociado a la exposición a estrógenos, mientras que la progesterona y la testosterona desempeñan un papel protector al contrarrestar los efectos de los estrógenos. Podemos observar exacerbaciones en la actividad de la enfermedad durante la pubertad, el embarazo y el postparto; por lo que, es evidente la influencia de las hormonas sexuales. La actividad de los estrógenos puede contribuir al desarrollo de la enfermedad mediante el aumento de la producción de interferón (IFN) de tipo 1, el aumento de la supervivencia de los linfocitos B autorreactivos con la producción de anticuerpos anti-ADNs, la desregulación de los linfocitos T-reg,

la modulación de las vías TLR y el desarrollo de las células dendríticas (Ameer et al., 2022).

1.5.4 Factores ambientales

Casi el 60% del riesgo de padecer LES puede estar relacionado con la exposición a factores ambientales y con la interacción genética-ambiente, la cual se va acumulando a lo largo de la vida (Touil et al., 2023).

Estudios epidemiológicos han establecido la asociación entre la incidencia del LES y la exposición a sílice, humo del tabaco, anticonceptivos orales, radiación ultravioleta, ciertos fármacos y algunas infecciones víricas. Entre los posibles mecanismos biológicos implicados encontramos el estrés oxidativo, la regulación de las citoquinas inflamatorias, la inflamación sistémica y las modificaciones epigenéticas (Ameer et al., 2022; Pan et al., 2019).

Exposición a partículas

La exposición a los componentes tóxicos procedentes del humo de los cigarrillos (nicotina, monóxido de carbono, hidrocarburos aromáticos policíclicos y radicales libres) pueden inducir estrés oxidativo y dañar directamente las proteínas endógenas y el ADN, dando lugar a mutaciones genéticas que pueden provocar autoinmunidad y aumentar la producción de citoquinas proinflamatorias (Ameer et al., 2022). En un metaanálisis de estudios sobre tabaquismo y riesgo cardiovascular se observa mayor riesgo de desarrollar LES en personas fumadoras en comparación con las no fumadoras (Costenbader et al., 2004).

Por otro lado, numerosos estudios relacionan la exposición a polvo de sílice con mayor riesgo de desarrollar LES. Puesto que, la sílice es un mineral que se utiliza en industria debemos tener en cuenta que las personas que se encuentren en ciertos entornos ocupacionales (agricultura, minería) y residenciales presentarán un riesgo más elevado por exposición (Foster et al., 2019).

Radiación ultravioleta

Se cree que la radiación ultravioleta (UV) exacerba los síntomas en personas con LES; sin embargo, no está clara la relación de la exposición a rayos UV como desencadenante de LES. Entre los mecanismos propuestos se encuentran la inducción de especies reactivas de oxígeno y el correspondiente daño en el ADN, la producción de autoantígenos y linfocitos T autorreactivos, y los efectos sobre las células T y la producción de citoquinas (Woo et al., 2022).

Infecciones virales

Se sugiere que las infecciones en etapas tempranas de la vida, las infecciones víricas latentes y los desencadenantes infecciosos agudos de autoinmunidad son factores de riesgo de enfermedades autoinmunes, incluido el LES (Woo et al., 2022). A pesar de que en los últimos años diversos estudios han propuesto múltiples agentes infecciosos implicados en el inicio y desarrollo del LES, la causalidad es difícil de demostrar (Gulati & Brunner, 2018). Los virus más estrechamente asociados con la enfermedad son Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus, Erythrovirus B19 y ciertos retrovirus (Balsa et al., 2022).

Vitamina D

Con frecuencia se detectan niveles bajos de vitamina D en pacientes con LES, sin embargo, se desconoce si la deficiencia de esta vitamina es causa o consecuencia de la enfermedad (Bilgin et al., 2023).

La disminución de los niveles de vitamina D pueden ser debidos a una menor exposición solar, puesto que, a los pacientes con LES se les recomienda evitar la exposición solar por la fotosensibilidad que presentan y por la posibilidad de desencadenar un brote (Ahluwalia & Marsch, 2019; Sarkar et al., 2018).

En cuanto al tratamiento prescrito en pacientes con LES, los corticoides y la hidroxiclороquina pueden estar relacionados con la disminución de vitamina D (Athanassiou et al., 2023). Los autoanticuerpos contra la vitamina D y los niveles bajos de C3 y C4 también pueden relacionarse con bajos niveles de esta vitamina en el LES, así como con una mayor actividad de la enfermedad (Athanassiou et al., 2022; Bogaczewicz et al., 2012; Carvalho et al., 2007; Julkunen et al., 2012).

INTRODUCCIÓN

Por otro lado, la nefritis lúpica puede estar relacionada con niveles bajos de vitamina D (Athanasios et al., 2022). En pacientes con lupus y nefritis, se estudió la expresión VDR (receptor de la vitamina D) mediante inmunohistoquímica en muestras de biopsia renal. La expresión de VDR en el grupo de nefritis lúpica fue menor y se relacionó negativamente con la actividad de la enfermedad (Jin et al., 2018; J. Sun et al., 2019).

Estudios recientes sugieren que la deficiencia de vitamina D desempeña un papel clave en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, como el LES. Además, el grado de deficiencia de vitamina D en pacientes con LES se correlaciona con la gravedad de las manifestaciones clínicas. Los efectos inmunomoduladores de la vitamina D han sido estudiados en pacientes con LES. Los resultados muestran que la 1,25-(OH)₂-D₃ suprime la proliferación de células B activadas, disminuye el número de células B de memoria y reduce la producción de inmunoglobulina, lo cual inhibe la maduración y activación de las células dendríticas y disminuye la producción de IFN- α . Además, también previene la respuesta inmune Th1 y mejora la respuesta inmune Th2, aumenta la cantidad de células T reguladoras y disminuye la cantidad de células Th1 y Th17. Esto permite la recuperación y el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria y se consigue un efecto protector general en pacientes con LES (J. Chen et al., 2022). Aunque estas observaciones justifican la recomendación de la administración de suplementos de vitamina D en pacientes con LES, el papel de la vitamina D no está completamente dilucidado (Charoenngam, 2021; J. Chen et al., 2022).

El posible papel de la vitamina D en el LES también se ha evidenciado mediante estudios genéticos. En un estudio se demostró que ciertos alelos del gen *CP24A1* están relacionados con el riesgo de desarrollar LES (Young et al., 2017).

El impacto de la vitamina D en el riesgo de LES se modificaba por el número de alelos en CYP24A1 (Young et al., 2017). Los pacientes que presentaban dos copias del alelo menor mostraban niveles más elevados de vitamina D y un riesgo menor de LES. Dado que el gen CYP24A1 está implicado en la degradación de la vitamina D, esta podría ser la causa de su asociación con el riesgo de desarrollo del LES (Young et al., 2017)

Por otra parte, algunos estudios han demostrado que ciertos polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D (VDR) y parecen estar implicados tanto en el efecto de la vitamina D sobre las células inmunitarias como en el estado sérico de la vitamina D. No obstante, los resultados obtenidos en los estudios que han investigado este gen son inconsistentes y aún no se pueden extraer conclusiones definitivas sobre su implicación en el lupus (C.-Y. Yang et al., 2013).

Exposición a drogas

El lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos (LESIF) es un trastorno autoinmune, que suele aparecer con la exposición crónica a determinados fármacos y se resuelve tras el cese de la medicación culpable (He & Sawalha, 2018).

Algunos de los mecanismos propuestos para el desarrollo de LESIF son la predisposición genética, la biotransformación del fármaco y los cambios epigenéticos en las células inmunitarias. Los fármacos implicados en el desarrollo del LESIF son la hidralazina, la procainamida, la isoniazida, la minociclina y los inhibidores del TNF- α . La procainamida y la hidralazina se han asociado con mayor riesgo de inducir la enfermedad, con un 30% y un 5-10%, respectivamente (Ameer et al., 2022). Cada vez se notifican menos casos de LESIF desencadenados por estos fármacos, puesto que su uso en la práctica clínica ha disminuido. Sin embargo, están aumentando los casos de LESIF provocados por nuevos fármacos oncológicos y moduladores biológicos en pacientes con enfermedades neoplásicas y autoinmunes (He & Sawalha, 2018).

1.5.5 Estilo de vida

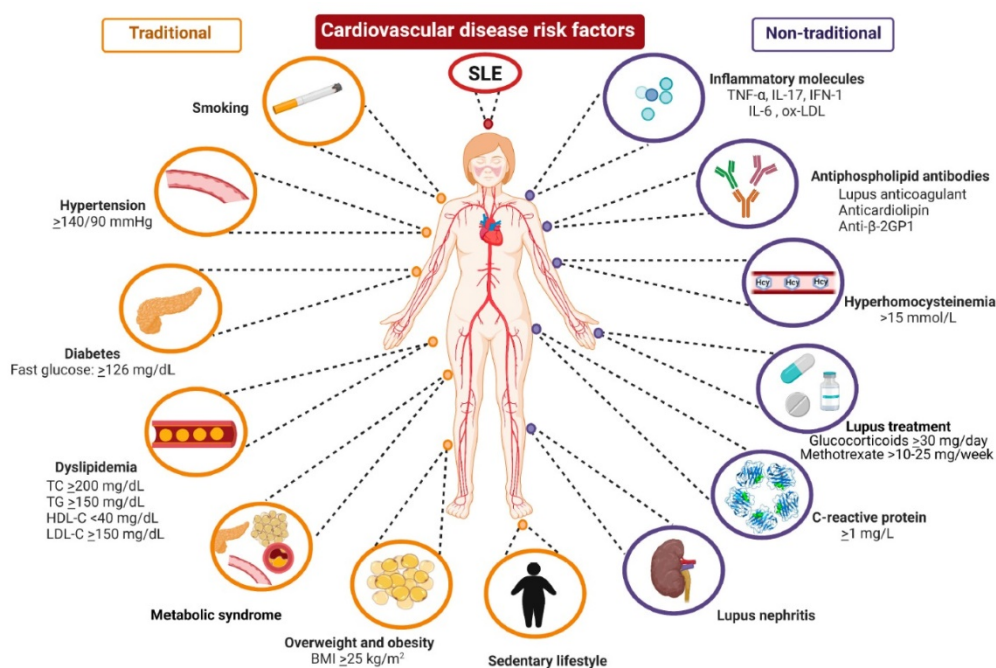
Aunque en los pacientes con LES la actividad de la enfermedad y la gravedad de la afectación orgánica determinan el tratamiento farmacológico específico, los cambios en el estilo de vida pueden prevenir la progresión de la enfermedad; así como la discapacidad y comorbilidades asociadas (Gwinnutt et al., 2023).

Destacar que, la ECV es una de las principales causas de muerte en pacientes con LES. La mortalidad del LES, así como la gravedad de la actividad de la enfermedad, el daño orgánico y la cronicidad se ven influenciados por

INTRODUCCIÓN

factores de riesgo de ECV relacionados con el estilo de vida (factores de riesgo tradicionales), como la obesidad, la dislipemia, la aterosclerosis y los niveles séricos elevados de mediadores proinflamatorios (Pesqueda-Cendejas et al., 2023).

Figura 3. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular tradicionales y no tradicionales en pacientes con LES (Pesqueda-Cendejas et al., 2023).



El conocimiento de factores de riesgo ambientales y de estilo de vida, especialmente de los modificables, puede ofrecer nuevas y prometedoras estrategias terapéuticas para el LES (Chen et al., 2022). A continuación, se detallan algunos de los principales factores de riesgo.

1.5.5.1. Obesidad

La obesidad es una enfermedad inflamatoria crónica estrechamente relacionada con la ECV tanto en población general como en pacientes con LES. La relación entre obesidad e inmunidad ha sido estudiada ampliamente; cuando existe sobrepeso, la disfunción del tejido adiposo promueve un aumento de

citocinas proinflamatorias, como el TNF- α y la IL-6 (Pesqueda-Cendejas et al., 2023).

En pacientes con LES se ha observado una elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad, lo cual se ha asociado a aterosclerosis, dislipemia y mayor actividad de la enfermedad que en pacientes con LES que presentan normopeso (Correa-Rodríguez et al., 2020; Pesqueda-Cendejas et al., 2023).

1.5.5.2. Dislipemia

La dislipemia es frecuente en pacientes con LES, además, la prevalencia puede aumentar hasta un 60% en los 3 años siguientes al diagnóstico de la enfermedad. Los pacientes con LES presentan niveles más elevados de colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C) y TG, y niveles más bajos de HDL-C, en comparación con los controles sanos, fenómeno conocido como “patrón lúpico de dislipemia”.

Los mecanismos exactos de la relación entre la actividad de la enfermedad y la dislipemia no se conocen con exactitud; algunos estudios sugieren que está relacionado con un aumento del número de linfocitos T foliculares auxiliares, que estimula la formación de centros germinales y, más tarde, la formación de autoanticuerpos (Pesqueda-Cendejas et al., 2023).

1.5.5.3. Resistencia a la insulina

La prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes con LES es mayor que en población general, lo cual, puede ser debido al tratamiento con glucocorticoides, a la obesidad y a los niveles de marcadores inflamatorios (Pesqueda-Cendejas et al., 2023).

La asociación entre las alteraciones de los niveles de glucosa y la ECV está bien establecida en estudios poblacionales. La resistencia a la insulina puede provocar microangiopatía o macroangiopatía, disfunción arterial periférica, obstaculización del flujo sanguíneo, hipertensión y disfunción celular en los cardiomiocitos y las células endoteliales. Por tanto, la resistencia a la insulina puede aumentar el riesgo de ictus, insuficiencia cardíaca y obstrucción de las arterias coronarias suponiendo un riesgo añadido para la ECV en el lupus (Pesqueda-Cendejas et al., 2023).

1.5.5.4. Hipertensión

La población con LES presenta una elevada prevalencia de HTA, uno de los principales factores de riesgo de ECV. El mecanismo exacto que predispone a los pacientes con LES a padecer HTA no se conoce con exactitud, algunos de los mecanismos sugeridos son la presencia de nefritis lúpica, la alteración de la función endotelial vascular con la consiguiente activación de las células endoteliales y el aumento de la endotelina, que provoca vasoconstricción renal y retención de agua/sodio (Munguia-Realpozo et al., 2019; Pesqueda-Cendejas et al., 2023).

Para el control de los niveles de PA, además de tratamiento farmacológico con fármacos antihipertensivos, tiene especial relevancia el control de la ingesta de sodio y potasio. El consumo excesivo de sodio se ha asociado con el desarrollo de HTA y con efectos negativos a nivel cardiovascular, la reducción de sodio en la dieta no solo disminuye las cifras de PA y la incidencia de HTA, sino que también reduce la morbi-mortalidad cardiovascular. Por otro lado, algunos estudios muestran que la ingesta dietética de potasio esta inversamente relacionada con la PA (Raphadu et al., 2023).

En pacientes con LES se ha demostrado que los factores dietéticos pueden modular la inflamación y el riesgo de ECV, así como influir en los procesos aterogénicos (Pocovi-Gerardino et al., 2021). En particular, se ha demostrado que el consumo excesivo de sal favorece las respuestas proinflamatorias en estos pacientes, sin embargo, los estudios sobre la influencia del sodio y el potasio de la dieta en el LES son muy limitados (Scrivo et al., 2019; Xiao et al., 2020).

1.5.5.5. Tabaquismo

Numerosos estudios han revelado que la exposición al humo del tabaco se asocia con un mayor riesgo de desarrollar LES (Chen et al., 2022; Kudsi et al., 2021; Raymond et al., 2021).

Investigaciones recientes centradas en el efecto del tabaquismo sobre las manifestaciones clínicas del LES han indicado que fumar se asocia con daño cutáneo, erupción cutánea activa por LES, fotosensibilidad, mayor puntuación en

SLEDAI, peritonitis, pleuritis, síndrome metabólico, síntomas neuropsiquiátricos, necrosis vascular, episodios trombóticos, enfermedad cardiovascular, enfermedad vascular periférica y producción de anticuerpos antifosfolípidos (Chen et al., 2022; Jiang et al., 2015; Pesqueda-Cendejas et al., 2023). Añadir que, fumar disminuye la eficacia de los medicamentos para el tratamiento del LES (Chen et al., 2022).

1.5.5.6. Sedentarismo

En pacientes con LES encontramos una prevalencia elevada de actividad física insuficiente, lo cual podría incrementar el riesgo de comorbilidades en esta población (Pesqueda-Cendejas et al., 2023). Una revisión sistemática realizada en poblaciones de Estados Unidos, Brasil, Reino Unido, Serbia, Suecia y Bélgica, demuestra que el ejercicio físico no está contraindicado en pacientes con LES y que no tiene efectos deletéreos sobre la actividad de la enfermedad (O'Dwyer et al., 2017).

La actividad física (AF) reduce el riesgo de ECV y otras comorbilidades, como la obesidad y el síndrome metabólico. Por el contrario, un estilo de vida sedentario favorece la morbilidad y la mortalidad asociadas a enfermedades crónicas degenerativas (Pesqueda-Cendejas et al., 2023).

Diversos estudios han demostrado tanto los beneficios como la seguridad de la AF en las enfermedades crónicas como el LES. En la revisión sistemática llevada a cabo por Blaess et al. se muestran los numerosos beneficios de la AF en el LES que pueden mejorar diversos aspectos de la enfermedad, como el riesgo cardiovascular, la capacidad aeróbica, la fuerza muscular, la función de las extremidades, la fatiga, la calidad de vida relacionada con la salud y la depresión (Blaess et al., 2023). Además, destacar que la actividad física parece segura en pacientes con LES con enfermedad inactiva, tratamiento estable y sin coronariopatía significativa (Blaess et al., 2023).

1.5.5.7. Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) se considera un factor de riesgo independiente para las ECV, las mujeres con SM presentan dos veces más

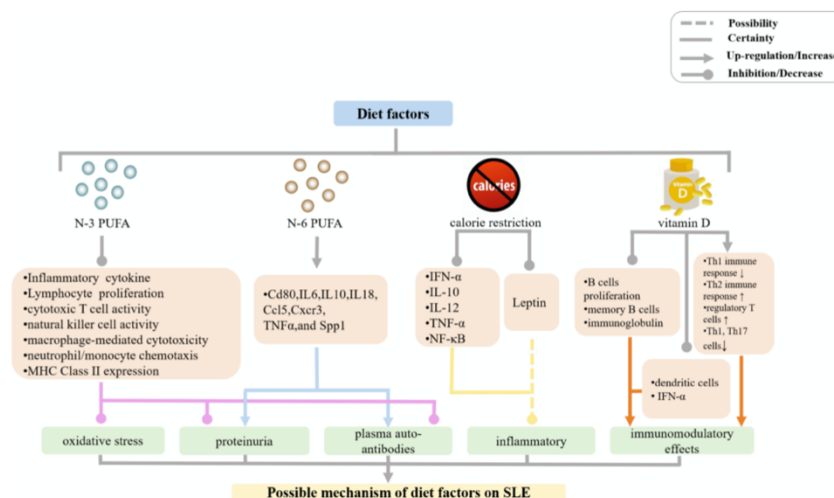
riesgo de sufrir eventos cardiovasculares (Pesqueda-Cendejas et al., 2023). La prevalencia de SM en pacientes con LES varía entre el 18% y el 38% en función de los criterios empleados, existiendo diferencias entre distintas zonas geográficas: 21% en Europa, 25% en Norteamérica, 35% en Sudamérica, 26% en Asia y 38% en África (Medina et al., 2018; C. Sun et al., 2017). Esta elevada prevalencia podría estar relacionado con los procesos inflamatorios que se producen en esta población. Además, el SM predispone al desarrollo de nuevos eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular, así como al desarrollo de enfermedad renal crónica y diabetes mellitus en pacientes con LES (Pesqueda-Cendejas et al., 2023).

Estudios recientes llevados a cabo en pacientes con LES, sugieren que la presencia de SM puede predecir la actividad de la enfermedad o la acumulación de daño orgánico. Sin embargo, los resultados obtenidos en cuanto a la asociación de SM con factores clínicos del LES como la actividad de la enfermedad, el daño orgánico o los biomarcadores clínicos son contradictorios (Apostolopoulos et al., 2020; Bellomio et al., 2009; Hammam et al., 2018; J. Sabio et al., 2008).

1.5.5.8. Dieta

El patrón de alimentación es uno de los factores del estilo de vida que más impacta en el desarrollo y evolución de numerosas enfermedades crónicas. Recientemente se ha comenzado a evidenciar también la influencia de la dieta sobre el riesgo y la evolución de enfermedades autoinmunes. Diferentes estudios apuntan a que una dieta y nutrientes equilibrados proporcionan propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y efectos antioxidantes que aportan beneficios a los pacientes con LES (Touil et al., 2023).

Figura 4. Posibles mecanismos por los que la dieta influye sobre la incidencia y manifestaciones del LES (J. Chen et al., 2022).



Existen diversos estudios al respecto en los que se ha investigado el efecto de diversos alimentos y/o nutrientes, así como el de diferentes patrones de alimentación sobre la clínica o la evolución de la enfermedad en pacientes con lupus.

Dieta Mediterránea

Diversos patrones dietéticos se han asociado con beneficios para la salud, sin embargo, destacan los estudios relacionados con hábitos alimenticios tradicionales y el estilo de vida de la población mediterránea. Multitud de estudios prospectivos observacionales y ensayos clínicos muestran los efectos beneficiosos de una mayor adherencia a la DM en la prevención y tratamiento de enfermedades no transmisibles asociadas a la edad, como enfermedades metabólicas y cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, depresión, cáncer, enfermedades respiratorias y fracturas por fragilidad (Dominguez et al., 2021).

La DM se caracteriza por el consumo de abundantes verduras de temporada, el uso de aceite de oliva como principal fuente de grasa para cocinar o aliñar; fruta fresca de temporada como postre; consumo regular de frutos secos y semillas (como parte de las recetas o como tentempiés saludables); consumo de legumbres varias veces por semana; cereales integrales a diario; consumo de pescado dos o tres veces por semana; lácteos varias veces por semana; especias y hierbas para condimentar las recetas; consumo poco frecuente de

INTRODUCCIÓN

dulces; inclusión de carne roja y procesada en pequeñas cantidades y con la máxima moderación; de tres a cuatro huevos semanales; beber abundante agua y vino con moderación (siempre con las comidas). Destacar que, en la DM se consumen alimentos no procesados repletos de nutrientes saludables. Por el contrario, en las dietas occidentales, se incorporan alimentos procesados y ultraprocesados, los cuales contienen gran cantidad “calorías vacías” (muy pobres en nutrientes), sal y azúcares añadidos y se relacionan con un alto riesgo de desarrollar sobrepeso/obesidad (Dominguez et al., 2021).

Los mecanismos que explican los múltiples beneficios de la adherencia a la DM no se conocen con exactitud. Sin embargo, se han estudiado vías moleculares y clínicas que sugieren posibles modificaciones beneficiosas inducidas por esta pauta dietética (Dominguez et al., 2021). Entre los posibles mecanismos que darían lugar a estos beneficios para la salud encontramos la reducción de la inflamación general, el estrés oxidativo y la modulación del sistema inmunitario y del estado de metilación del ADN (Dominguez et al., 2021; Touil et al., 2023).

Por el momento los estudios que han evaluado la influencia de la DM y/o sus componentes en el lupus son escasos. En modelos animales y ensayos in vitro se ha podido evidenciar los efectos beneficiosos de los ácidos grasos del AOVE, en particular del ácido oleico, en el lupus. El grupo de investigación de Aparicio-Soto et al. evaluó por primera vez los posibles efectos beneficiosos de una dieta rica en AOVE en un modelo de ratones con LES inducido por pristano. Esta dieta disminuyó significativamente la hinchazón de las patas y los niveles de proteinuria y mejoró el daño renal histológico, reduciendo la presencia de anomalías renales. Además, la dieta con AOVE disminuyó los niveles séricos de marcadores proinflamatorios como IL-6, IL-10, IL-17 y TNF - α (Aparicio-Soto et al., 2016). Por su parte los estudios realizados in vitro con células de pacientes han demostrado un efecto similar, reduciendo los niveles de marcadores proinflamatorios y la activación de linfocitos T (Santangelo et al., 2018).

Por el momento, el único estudio llevado a cabo en pacientes con lupus en relación a la DM como patrón de alimentación es el de Pocovi et. al. en el que una mayor adherencia a la DM se asoció significativamente con mejores perfiles antropométricos, menos factores de riesgo cardiovascular y con menores puntuaciones de actividad de la enfermedad (SLEDAI) y acumulación de daños

(SDI). Además, el consumo elevado de alimentos de la DM (aceite de oliva, fruta, verduras, etc) y la abstinencia de carne roja y productos cárnicos se asoció a una menor actividad y daño del LES (Pocovi-Gerardino et al., 2021).

Restricción calórica y proteica

Se ha demostrado que la restricción calórica mejora algunas de las manifestaciones del LES, como la proteinuria, la glomerulonefritis y el depósito de complejos inmunes y prolonga la vida en modelos de ratón de LES al regular la baja expresión de ARNm de genes que codifican los mediadores proinflamatorios IFN- α , IL-10, IL-12, TNF- α , NF- κ B y el receptor de inmunoglobulina polimérica (J. Chen et al., 2022; Imoto et al., 2021). Simultáneamente, disminuyó la linfoproliferación y la producción de anticuerpos, aumentó la defensa de antioxidante y el grado de desplazamiento de los linfocitos T fue menor (Jolly, 2004).

Con la restricción calórica los niveles circulantes de adipoquina leptina disminuyen (Liu et al., 2012). La leptina tiene efectos proinflamatorios y puede inhibir los linfocitos T reguladores, así como promover respuestas autoinmunes. En ratones NZB $\times$ NZW F1, la hipoleptinemia y la señalización deficiente de leptina dieron lugar a la expansión de células T reguladoras, y en ratones MRL/Mp-Fas lpr a una reducción del número de células Rh17, lo cual contribuyó a la mejora de las lesiones del LES (Fujita et al., 2014; Liu et al., 2012).

Además, un ensayo clínico ha demostrado que la restricción calórica mejora significativamente la fatiga en sujetos con LES (Davies et al., 2012).

Por otro lado, encontramos la restricción proteica que solo está indicada cuando existe enfermedad renal manifiesta, de lo contrario, en pacientes con lupus se indica un consumo moderado de proteína. En la nefropatía lúpica, la ingesta elevada de proteínas empeora la función renal, mientras que si se limita el consumo el deterioro de la función renal se ralentiza (Touil et al., 2023). También se ha demostrado que el exceso de proteínas en la dieta acelera la pérdida mineral ósea en el LES juvenil (Caetano et al., 2009).

En un estudio realizado en el que la mayoría de los participantes seguían una dieta vegetariana o pesco-vegetaria, se asoció este patrón dietético con probabilidades más bajas de desarrollar LES. Por el contrario, se observó una

INTRODUCCIÓN

mayor proporción de diagnóstico de LES entre los participantes no vegetarianos, que tendió a aumentar con un mayor consumo de carne (Oh et al., 2022).

Ácidos grasos omega 3

Existen algunos estudios en los que se ha investigado el papel de los ácidos grasos insaturados en el lupus. En la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados que se han llevado a cabo, los ácidos grasos y los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) influyen positivamente en los pacientes con LES (Touil et al., 2023). Los estudios realizados en pacientes con LES han demostrado beneficios antiinflamatorios y supresión de las vías proinflamatorias tras la suplementación con AGPI omega-3 (Pestka et al., 2014; Touil et al., 2023). Estos estudios observan una mejora la función endotelial, la energía, el bienestar emocional, la calidad de vida, aumenta la vitamina D sérica, reduce las citoquinas proinflamatorias, aumenta la actividad de enzimas antioxidantes (glutación peroxidasa y catalasa) y disminuye el anti-dsDNA (Arriens et al., 2015; Partan et al., 2019). Sin embargo, se debe tener en cuenta que todas las fuentes de ácidos grasos no son beneficiosas, pues se ha podido observar que los AGPI omega 6 tienen un efecto proinflamatorio en pacientes con LES (Gorczyca et al., 2022).

Efectos dietéticos sobre la microbiota

Las alteraciones de la microbiota intestinal pueden influir en los síntomas y progresión del LES, a través de mecanismos como la translocación bacteriana, el mimetismo molecular y los metabolitos microbiano. Algunas especies como el *Bifidobacterium* podría ejercer efectos protectores, induciendo células Tregs y favoreciendo la homeostasis de la mucosa. Se están investigando algunas bacterias abundantes en el LES y en la nefritis lúpica, como el *Streptococcus* y el *Ruminococcus gnavus*, las cuales podrían contribuir a la formación de autoanticuerpos a través del mimetismo molecular y la activación inicial de células B y T cd4+ (Touil et al., 2023).

En un estudio llevado a cabo en pacientes con LES hospitalizados, el *Lactobacillus* se relacionó negativamente con la energía total, las proteínas, el zinc y la vitamina B2. Por otro lado, el *Clostridium* se relacionó positivamente con la ingesta total de nutrientes y negativamente con los brotes de la enfermedad del LES (X. Wang et al., 2022).

Algunos estudios muestran asociación del *Lactobacilo* con la mejora de los síntomas del lupus y de la producción de autoanticuerpos (Khorasani et al., 2019; Mu et al., 2017). Sin embargo, otros estudios se observan efectos negativos, como la extensión a órganos internos, la activación de las vías pDC/IFN y el aumento de la mortalidad (Zegarra-Ruiz et al., 2019). Esto sugiere que los lactobacilos pueden ser beneficiosos o perjudiciales en el LES, dependiendo de las condiciones subyacentes del huésped y del entorno (Zegarra-Ruiz et al., 2019).

En el estudio realizado por Zegarra-Ruiz et al. en ratones se observó que la dieta rica en fibra aumentó los tipos de bacterias que fermentan la fibra de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que son un grupo importante de metabolitos relacionados con las células Treg, la integridad intestinal, las vías antiinflamatorias y la enfermedad cuando están ausentes. Además, se suprimió el crecimiento de *Lactobacillus* a nivel local y aumentó la cantidad de *Clostridium* (Zegarra-Ruiz et al., 2019). Por tanto, este estudio pone de manifiesto la importancia de la fibra dietética para controlar el crecimiento de la microbiota y prevenir la activación de las vías inmunitarias en individuos susceptibles, abriendo la posibilidad de desarrollar intervenciones dietéticas personalizadas para promover la homeostasis del microbioma intestinal y reducir la inflamación sistémica.

Por otro lado, destacar que en la DM las verduras y las frutas son un elemento clave por constituir una importante fuente de fibra. Una dieta pobre en fibra puede llevar a un estado de disbiosis intestinal, lo cual contribuye al desarrollo de autoinmunidad y otros trastornos de salud (Makki et al., 2018; Statovci et al., 2017). La inflamación y la desregulación inmunitaria pueden ser consecuencia de una alteración del microbioma intestinal que altere su producción de AGCC producto de la fermentación de la fibra (M. Kim et al., 2016). Una dieta rica en fibra aumenta la motilidad intestinal, lo que disminuye la absorción de compuestos potencialmente nocivos de la dieta (Hanninen et al., 2000). En pacientes con LES, un mayor consumo de fibra en la dieta se asocia con menor actividad de la enfermedad (Touil et al., 2023).

1.6. Tratamiento

Para el manejo clínico y terapéutico del LES es esencial llevar a cabo una evaluación exhaustiva de la actividad de la enfermedad, de la afectación de los órganos y de las complicaciones asociadas (Tanaka, 2020).

Al tratarse de una enfermedad crónica e irreversible, el objetivo principal del tratamiento es retrasar la progresión de la enfermedad, disminuir la sintomatología, mejorar la calidad de vida y evitar, en la medida de lo posible, las complicaciones asociadas (Tanaka, 2020).

Según el algoritmo diagnóstico y terapéutico desarrollado por Hahn, que se considera una pauta terapéutica estándar, se recomienda iniciar de inmediato una terapia combinada que incluya dosis altas de glucocorticoides y fármacos inmunosupresores para pacientes con lesiones orgánicas graves (NL, lupus del sistema nervioso central) y una elevada actividad de la enfermedad (Tanaka, 2020).

Sin embargo, en los pacientes estables clínicamente asintomáticos, no se recomienda ningún tratamiento. Los pacientes sin lesiones orgánicas graves pueden recibir terapia paliativa o no recibir tratamiento. Según las indicaciones de la EULAR, en pacientes sin lesiones orgánicas importantes, pero con síntomas como artritis, dolor muscular y fiebre se recomienda hidroxiclороquina y, en caso de ser preciso, glucocorticoides a dosis bajas. En pacientes que no responden al tratamiento y en pacientes cuyas dosis de glucocorticoides no pueden reducirse a niveles de mantenimiento, debe considerarse el uso de fármacos inmunosupresores, como la azatioprina (AZ) y el micofenolato de mofelito (MMF) (Tanaka, 2020).

Cuando los pacientes responden al tratamiento inicial, las dosis de glucocorticoides se reducen en función de los síntomas clínicos y los resultados de las pruebas de laboratorio como transición a la terapia de mantenimiento. La EULAR recomienda una terapia de mantenimiento de dosis mínimas de glucocorticoides con AZ o MMF. En la estrategia por objetivos o “Treat to Target” (T2T) que persigue la EULAR, el tratamiento de mantenimiento debe durar mínimo 3 años, con el objetivo posterior de interrumpir la administración de glucocorticoides (Tanaka, 2020).

Sin embargo, hasta el 20% de los pacientes con LES no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales con corticoides y fármacos

inmunosupresores. Además, la toxicidad inducida por los fármacos es frecuente, sobre todo en pacientes que reciben tratamientos prolongados y en los que presentan enfermedad refractaria y/o NL (Marinho et al., 2023).

Belimumab fue el primer biológico aprobado para el tratamiento de los pacientes con LES. Utilizado inicialmente como tratamiento coadyuvante, en pacientes con enfermedad activa, a pesar del tratamiento convencional con inmunosupresores, corticoides y antipalúdicos, cada vez ha ido ampliando más y más sus indicaciones.

Diversos ensayos clínicos aleatorizados confirman que belimumab presenta eficacia independientemente de la medicación concomitante, mejora la actividad de la enfermedad (en particular las afectaciones musculoesqueléticas y cutáneo-mucosas), reduce el daño orgánico a largo plazo y tiene una eficacia mantenida 7-12 años (Bruce et al., 2016; Ginzler et al., 2014; Marinho et al., 2023; Schwarting et al., 2016). Además, en el estudio realizado por Furie y col. (Furie et al., 2020) de dos años de duración, se observa mejoría en la respuesta renal entre los pacientes con NL activa que recibieron belimumab en combinación con el tratamiento estándar, también disminuyó el riesgo de eventos adversos relacionados con el riñón o muerte. Esto justificó que se comenzara a utilizar como tratamiento complementario en pacientes adultos con una enfermedad activa a pesar de estar recibiendo el tratamiento estándar (Marinho et al., 2023). No obstante, en la actualidad tiende a utilizarse desde el inicio, al menos en pacientes seleccionados (Fanouriakis et al., 2023)

Por otro lado, en 2022 fue aprobado por la Agencia de Medicina Europea el anifrolumab, como terapia complementaria en pacientes adultos con LES de moderado a grave, activo y con anticuerpos positivos, a pesar del tratamiento estándar (Marinho et al., 2023). El anifrolumab es un antagonista del receptor de interferón de tipo I, el cual, disminuye la actividad de la enfermedad en pacientes con LES de moderado a grave (Marinho et al., 2023; Morand et al., 2018). Un ensayo clínico aleatorizado (estudio TULIP 2) demostró la eficacia de anifrolumab a través de un criterio de valoración compuesto en la semana 52: reducción de cualquier actividad de la enfermedad basal de moderada a grave y ausencia de empeoramiento en cualquiera de los nueve sistemas orgánicos del índice del Grupo de Evaluación del Lupus en las Islas Británicas (BILAG),

ausencia de empeoramiento del SLEDAI, ausencia de ≥ 3 puntos en la Evaluación Global Médica de la actividad de la enfermedad (Morand et al., 2020).

1.7. Tratamiento no farmacológico

Junto con el tratamiento farmacológico, en la actualidad se está empezando a considerar que las modificaciones del estilo de vida son importantes en pacientes con enfermedades autoinmunes y pueden ayudar a controlar la progresión de la enfermedad, la discapacidad y las comorbilidades asociadas (Gwinnutt et al., 2023).

Recientemente La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) ha reunido la evidencia disponible sobre el estilo de vida y modificaciones de comportamiento para mejor resultados específicos relacionados con la enfermedad, la actividad de la enfermedad y la discapacidad en personas con enfermedades raras inflamatorias y no inflamatorias con una elevada carga socioeconómica (artiritis reumatoide, osteoartritis, espondiloartritis axial, artritis psoriásica, esclerosis sistémica, LES y gota). Para ello, ha elaborado una serie de recomendaciones sobre ejercicio físico, dieta, peso, ingesta de alcohol y actividad laboral para pacientes con enfermedades reumáticas (Gwinnutt et al., 2023)

Sin embargo, aun no hay evidencia científica suficiente para elaborar este tipo de recomendaciones de forma específica para cada enfermedad, por lo que es necesario seguir avanzando en el conocimiento sobre como los distintos factores del estilo de vida afectan a cada una de estas patologías.

2. SÍNDROME METABÓLICO

2.1. Generalidades

El SM es un trastorno fisiopatológico complejo, compuesto por un conjunto de factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad abdominal, la resistencia a la insulina, la hipertensión, la alteración del metabolismo de la glucosa y la dislipemia (Silveira Rossi et al., 2022).

En los pacientes que presentan SM se observa una afectación multisistémica debido al estado proinflamatorio, estrés oxidativo, disfunción hemodinámica e isquémica; lo cual puede desencadenar enfermedades cardiovasculares, disfunciones hepáticas, enfermedades renales crónicas, ciertos tipos de cáncer y trastornos neurodegenerativos (Silveira Rossi et al., 2022).

Destacar que, la principal causa desencadenante del SM suele ser un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético; aunque también influye la composición genética/epigenética del individuo, el sedentarismo y otros factores como la calidad y composición de los alimentos o el perfil de la microbiota intestinal (Villegas-Abrill et al., 2022).

Este síndrome, también denominado síndrome X, síndrome de Reaven, “cuarteto mortal” y síndrome de resistencia a la insulina ha sido objeto de numerosas definiciones desde su descripción original realizada por Reaven en 1988, lo cual dificulta realizar comparaciones entre los estudios publicados hasta el momento puesto que en muchos de ellos se utilizan diferentes criterios de clasificación o diagnóstico (McCracken et al., 2018).

2.2. Criterios diagnósticos

Las tres definiciones de SM más utilizadas en la actualidad son las siguientes:

- A) *Organización Mundial de la Salud (OMS), 1999*. Se define por la presencia de resistencia a la insulina o glucosa en ayunas > 110 mg/dl (6.1 mmol/L), glucosa 2 horas tras la ingesta > 140 mg/dl (7.8 mmol/L), junto con dos o más de los siguientes:

INTRODUCCIÓN

- Colesterol HDL < 35 mg/dl (0.9 mmol/L) en hombres, < 40 mg/dl (1.0 mmol/L) en mujeres.
- Triglicéridos > 150 mg/dl (>1.7 mmol/L).
- Relación cintura/cadera > 0.9 en hombres o > 0.85 en mujeres o IMC >30 kg/m².
- Presión arterial (PA) >140/90 mmHg.

B) *NCEP (National Cholesterol Education Program) ATP III, 2005*. Definido por la presencia de mínimo tres de los siguientes criterios:

- Glucemia basal > 100 mg/dl (5.6 mmol/L) o tratamiento farmacológico para la glucemia elevada.
- Colesterol HDL < 40 mg/dl (1.0 mmol/L) en hombres, < 50 mg/dl (1.3 mmol/L) en mujeres o tratamiento farmacológico para el HDL-C bajo.
- Triglicéridos en sangre > 150 mg/dl (1.7 mmol/L) o tratamiento farmacológico para los triglicéridos elevados.
- Perímetro cintura > 102 cm en hombres o > 88 cm en mujeres.
- TA > 130/85 mmHg o tratamiento farmacológico para la HTA.

C) *IDF (International Diabetes Federation), 2006*. En este caso se considera un perímetro cintura > 94 cm en hombres y > 80 cm en mujeres junto con dos o más de los siguientes:

- Glucemia basal > 100 mg/dl /5.6 mmol/L o diabetes diagnosticada.
- Colesterol HDL < 40 mg/dl (< 1.0 mmol/L) en hombres, < 50 mg/dl (1.3 mmol/L) en mujeres o tratamiento farmacológico para el HDL-C bajo.
- Triglicéridos en sangre > 150 mg/dl (1.7 mmol/L) o tratamiento farmacológico para triglicéridos elevados.
- TA > 130/85 mmHg o tratamiento farmacológico para la HTA.

Otras organizaciones como el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) emplean definiciones ligeramente diferentes, pero no son tan utilizadas ni en la práctica clínica ni en el desarrollo de estudios de investigación (Elabbassi & Haddad, 2018)

2.3. Epidemiología

La prevalencia de SM ha ido aumentando en los últimos años y se sitúa en torno al 25% a nivel mundial; por lo que es considerado uno de los principales problemas de salud pública (Farmanfarma et al., 2021). Esta prevalencia se ve influenciada por factores geográficos y sociodemográficos, así como por los criterios empleados para el diagnóstico (McCracken et al., 2018; Rochlani et al., 2017). Según los criterios diagnósticos NCEP ATP III, la prevalencia media de SM en países de Latinoamérica es del 24.9%, en Estados Unidos se estima que el 35% de los adultos y hasta el 50% de la población mayor de 60 años cumplen criterios diagnósticos de SM, en el Reino Unido el 35% y en China varía del 13.8% al 47.7% (Ford et al., 2010; Márquez-Sandoval et al., 2011; McCracken et al., 2018; Wen et al., 2015). En Europa encontramos una prevalencia similar en diferentes países, en Portugal 23.9%, en Italia 24.1% y en España 24.7% (Buckland et al., 2008; Miccoli et al., 2005; Raposo et al., 2017).

En cuanto a la incidencia de SM, oscila entre 28 personas por 1000 personas/año y más de 70 casos por 1000 personas/año en diferentes áreas geográficas (Farmanfarma et al., 2021). El mundo se enfrenta a una amenaza de epidemia de obesidad y de diabetes tipo 2 debido a los rápidos cambios económicos, la popularidad del estilo de vida occidental y a la falta de actividad física (Farmanfarma et al., 2021). Por tanto, si la tendencia actual de obesidad y diabetes tipo 2 no cambia, se espera que la incidencia de SM siga aumentando, especialmente en países en vías de desarrollo (Farmanfarma et al., 2021). Además, la incidencia de SM es mayor en mujeres que en hombre (Farmanfarma et al., 2021).

2.4. Características fisiopatológicas del síndrome metabólico

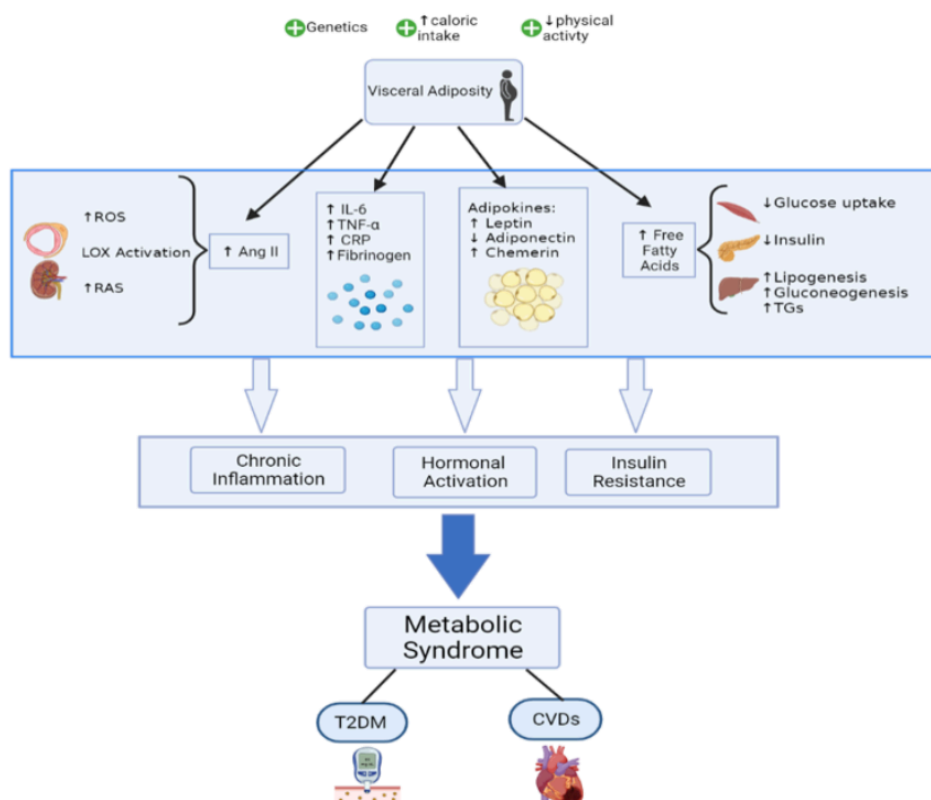
Los mecanismos patogénicos del SM son complejos y aún no se conocen con exactitud. La gran variación existente en la distribución geográfica del SM en el mundo pone de manifiesto la influencia de factores ambientales y de estilo de vida (consumo excesivo de calorías y el sedentarismo), como principales desencadenantes. Por otra parte, diversos estudios concluyen que la resistencia a la insulina, la activación neurohormonal y la inflamación crónica parecen ser

INTRODUCCIÓN

los principales mecanismos responsables del inicio, progresión y transición de SM a ECV (Rochlani et al., 2017).

A continuación, se detallan los principales mecanismos moleculares y fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo de SM (Figura 5).

Figura 5. Mecanismos propuestos en la fisiopatología del SM (Fahed et al., 2022).



Resistencia a la insulina

La insulina es una hormona peptídica que produce efectos anabólicos inhibiendo la lipólisis y la gluconeogénesis hepática, a la vez que aumenta la captación de glucosa en el hígado, los músculos y el tejido adiposo. Cuando se desarrolla resistencia a la insulina en el tejido adiposo, se deteriora la inhibición de la lipólisis mediada por la insulina. Por tanto, se produce un aumento de los ácidos grasos libres (AGL) circulantes, que a su vez empeora la resistencia a la insulina al provocar alteraciones en la cascada de señalización de la insulina en distintos órganos (Boden & Shulman, 2002; Griffin et al., 1999). En los músculos, los AGL afectan a la actividad PI3K asociada al sustrato del receptor de insulina

(IRS-1), lo que da lugar a una menor translocación de GLUT-4 a la superficie y, por tanto, una menor captación de glucosa (Griffin et al., 1999). Paralelamente, los SGL actúan en el hígado promoviendo la gluconeogénesis y la lipogénesis. El resultado es un estado hipersulinémico para intentar mantener niveles normales de glucosa. Con el paso del tiempo, la compensación falla, lo que conlleva una disminución de los niveles de insulina, que se ve agravada por el efecto lipotóxico de los AGL sobre las células beta del páncreas (Boden & Shulman, 2002; Unger & Zhou, 2001). Puesto que, la lipólisis visceral aumenta el suministro de AGL directamente al hígado a través de la circulación esplénica, los depósitos de grasa visceral contribuyen más a la resistencia a la insulina que la grasa subcutánea (P. Patel & Abate, 2013).

Las concentraciones elevadas de AGL aumentan la síntesis de ésteres de colesterol y TG, produciéndose posteriormente lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en TG. Estas, activan a la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), que promueve la transferencia de TG de las VLDL a las HDL, aumentando el aclaramiento de HDL y disminuyendo sus concentraciones (Fahed et al., 2022). Además, las LDL ricas en TG, formadas por el intercambio con el éster de colesterol de las LDL, son hidrolizadas por la lipoproteína o la lipasa hepática, dando lugar a pequeñas partículas LDL densas pobres en colesterol. Todas estas alteraciones en las concentraciones de lipoproteínas constituyen la dislipemia aterogénica causada por la resistencia a la insulina en el SM (Fahed et al., 2022).

Por otro lado, la resistencia a la insulina puede provocar HTA, causada en parte por la pérdida del efecto vasodilatador de la insulina y por la vasoconstricción inducida por los AGL debido a la producción de especies reactivas del oxígeno y la consiguiente eliminación de óxido nítrico (Tripathy et al., 2003). Otros mecanismos implican un aumento de la estimulación simpática y de la reabsorción de sodio inducida por la renina de los riñones (Esler et al., 2001). Además, la resistencia a la insulina provoca una mayor viscosidad del suero, crea un estado protrombótico y un aumento de la liberación de citoquinas proinflamatorias del tejido adiposo, lo cual aumenta el riesgo de ECV y de diabetes mellitus tipo 2 (Juhan-Vague et al., 2003).

Factores hormonales

La función endocrina del tejido adiposo se encarga de liberar diversas adipocinas incluyendo hormonas (leptina, adiponectina), péptidos (angiotensinógeno, apelina, resina e inhibidor del activador del plasminógeno) y citoquinas inflamatorias (interleucina-6, factor de necrosis tumoral α , visfatina, omentina y quimerina), todas ellas desempeñan un papel importante en la resistencia a la insulina y el SM (Trayhurn & Wood, 2004).

La leptina, cuando las reservas energéticas son adecuadas, suprime la ingesta de alimentos y estimula el gasto energético, a la vez que controla la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina (Berglund et al., 2012). Sin embargo, los niveles elevados de leptina no corrigen el desequilibrio metabólico observado en la obesidad (Obradovic et al., 2021). Además, se ha demostrado que la leptina promueve una respuesta inmunitaria proinflamatoria, ya que, activa la vía Th1 e interviene en la inmunosupresión inducida por la inanición (Lord, Graham et al., 1998). Puesto que, los niveles elevados de leptina se relacionan con una mayor inflamación y riesgo cardiovascular, se sugiere que la leptina es un factor importante que vincula obesidad, ECV y SM (S. B. Patel et al., 2008)(Fahed et al., 2022).

Los efectos de la adiponectina contrarrestan los de la leptina, por sus propiedades antiaterogénicas, antiinflamatorias y antidiabéticas (Esteve et al., 2009). Diversos estudios han mostrado una disminución de los niveles de adiponectina en pacientes con cardiopatía coronaria, diabetes e hipertensión en comparación con los sujetos que actuaban como control. De ahí que se haya sugerido que la adiponectina ejerce un papel protector frente al desarrollo y la progresión de la resistencia a la insulina, la hipertensión y las ECV (Chow et al., 2007; Hotta et al., 2000; Ouchi et al., 1999).

Estudios recientes realizados en modelos animales y en cultivos celulares, sugieren la quimerina como posible biomarcador de SM, por su demostrada implicación en la inflamación, el metabolismo de la glucosa, la adipogénesis y la angiogénesis (Buechler et al., 2019; Helfer & Wu, 2018). Varios estudios de cohortes pequeñas realizados en humanos, revelaron un aumento significativo de los niveles de quimerina en individuos que cumplían los criterios de SM (Dong et al., 2011; Jialal et al., 2013; D. Wang et al., 2013). Sin embargo,

es necesario seguir investigando para confirmar estos hallazgos y establecer la verdadera relación entre los niveles de quimerina y el SM (Fahed et al., 2022).

Otra vía neurohormonal a destacar en el desarrollo de SM es el sistema renina-angiotensina (SRA). Se ha demostrado que los niveles plasmáticos de angiotensina II aumentan en la obesidad y la resistencia a la insulina. El péptido ejerce sus efectos patogénicos a través de la activación de la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa, que aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) (Lassègue et al., 2001; Rajagopalan et al., 1996). La ERO tiene efectos pleiotrópicos, como la lesión endotelial, estimulación de la expresión de NF- κ B, la agregación plaquetaria, la oxidación de LDL y la expresión del receptor-1 de lipoproteínas (LOX-1) en las CMLV y el endotelio. Todos ellos, el SRA, la lox-1 y las ERO forman un bucle de retroalimentación positiva e inducen un círculo vicioso de disfunción endotelial, inflamación y proliferación de fibroblastos, que conduce a la progresión de la dislipemia, la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión, las vasculopatías y las ECV (Mehta & Griendling, 2007; Zafari et al., 1998).

Inflamación crónica

En personas con SM se observa un estado proinflamatorio que explica el aumento de diversos marcadores inflamatorios como la IL-6, la proteína C reactiva (PCR) y el TNF α (Kopp et al., 2003). La resistencia a la insulina y el estrés oxidativo sistémico desencadenado por la obesidad activan las cascadas inflamatorias, lo cual conduce a la fibrosis tisular, la aterogénesis y, posteriormente, a las ECV (Gokhan S. Hotamisligil, 2006).

Se ha demostrado que los niveles de IL-6 aumentan con la resistencia a la insulina y la obesidad. En el hígado, la IL-6 aumenta la producción de reactantes en fase aguda, incluida la proteína C reactiva (PCR). Algunos estudios han demostrado que niveles elevados de PCR se relacionan con eventos cardíacos, diabetes mellitus tipo 2 y SM (Ahmed et al., 2022; Fahed et al., 2022; Ridker et al., 2000). La IL-6 también favorece un estado protrombótico al aumentar los niveles de fibrinógeno y, además, se dirige a otros tejidos, como las CMLV y las células endoteliales, para estimular la expresión de moléculas de adhesión celular vascular (VCAM) y la activación local de la vía RAS, lo que

INTRODUCCIÓN

conduce a la aterosclerosis, la inflamación y la disfunción de la pared vascular (Wassmann et al., 2004) (Fahed et al., 2022).

La producción de TNF α está relacionada con la cantidad de tejido adiposo y con la resistencia a la insulina (Weisberg et al., 2003). El TNF α altera la señalización de la insulina en adipocitos y hepatocitos mediante la fosforilación en serina y la inactivación de los receptores de insulina y las moléculas de señalización descendentes, lo que provoca una disminución de los efectos metabólicos de la insulina. Además, promueve la resistencia a la insulina al inducir la lipólisis hepática, aumentando así los niveles de AGL en la circulación (Gökhan S. Hotamisligil et al., 1994; H. H. Zhang et al., 2002)

En este estado inflamatorio crónico además intervienen los receptores del sistema inmunitario innato, como los “Toll-like receptors” (TLR). Los TLR participan en el reconocimiento de patógenos y modulan la respuesta inmunitaria innata activando las vías de señalización inflamatoria que conducen a la liberación de diversas citoquinas (TNF α , IL-6, IL-1 β y proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1)) (Kawai & Akira, 2010).

Diversos estudios llevados a cabo en animales y humanos han manifestado el papel de los TLR en el SM. En modelos de ratón con SM inducido por dieta, se observó un aumento de la expresión y la actividad de TLR4. Además, los ratones KO de TLR4 estaban protegidos frente a la resistencia a la insulina rica en grasas y se observó una menor inflamación tisular (Shi et al., 2006). Del mismo modo, en comparación con los ratones salvajes, los modelos deficientes de TLR2 mostraron una disminución de la resistencia a la insulina, la adiposidad, la infiltración de macrófagos y la expresión de citoquinas en el tejido adiposo (Himes & Smith, 2010). En humanos, se ha demostrado un aumento de los niveles de ARNm y un aumento significativo de la expresión de TLR2 y TLR4 en la superficie de los monocitos en sujetos con SM. El aumento de la activación de los receptores inmunitarios se ha relacionado con un aumento del nivel de activadores endógenos (ácidos grasos, Ox-LDL, proteína de unión a lipopolisacáridos) y exógenos (LPS) en pacientes con SM (Fahed et al., 2022; Jialal et al., 2012).

2.5. Manejo del síndrome metabólico

Estudios recientes han puesto de manifiesto la relación existente entre la probabilidad de desarrollar SM y el estilo de vida, haciendo especial hincapié en los hábitos alimentarios y el ejercicio físico.

2.5.1. Dieta

Los efectos protectores de los patrones dietéticos saludables sobre el SM parecen ser debidos a la suma de pequeños cambios dietéticos más que a la restricción de un único nutriente. Cuando se comparan dietas bajas en grasas y dietas muy restringidas, la evidencia científica apoya la implementación de la Dieta Mediterránea como nuevo paradigma para la prevención y tratamiento del SM (Castro-Barquero et al., 2020). Sin embargo, es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados sobre los efectos de la DM en pacientes con SM, para demostrar la eficacia de este patrón dietético.

La evidencia científica ha demostrado los posibles beneficios de la adherencia a la DM sobre la prevención primaria y secundaria de ECV, diabetes mellitus tipo 2 y SM. En un metaanálisis de 12 cohortes transversales prospectivas se observó que una mayor adherencia a la DM se asoció con un riesgo 19% menor de desarrollar SM (Godos et al., 2017). Además, la adherencia a la Dieta Mediterránea se ha asociado inversamente con la incidencia de enfermedades cardiovasculares y mortalidad, así como con el cáncer y las enfermedades degenerativas (Finicelli et al., 2019; Soltani et al., 2019)

Destacar el papel fundamental del aceite de oliva virgen extra (AOVE) en la DM, el ácido oléico es el principal componente del mismo y muchos estudios han relacionado la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) con mejoras en la resistencia a la insulina, uno de los principales factores de riesgo de SM, así como en el perfil lipídico y en la reducción de los niveles de PA tanto sistólica como diastólica (Gaforio et al., 2019; Pérez-Martínez et al., 2017; Widmer et al., 2015). El AOVE también es rico en polifenoles, que presentan efectos antiinflamatorios y antioxidantes y contribuyen a mejorar el perfil lipídico y la función endotelial (Chiva-Blanch & Badimon, 2017).

Una revisión reciente apoya que la prescripción de DM puede emplearse como posible terapia para el SM, puesto que previene el exceso de adiposidad

y la respuesta inflamatoria relacionada con la obesidad (Di Daniele et al., 2017). Por otra parte, existe una fuerte evidencia sobre el efecto positivo que ejerce la DM sobre la obesidad y la prevención de SM en individuos sanos o con alto riesgo de ECV, así como sobre el riesgo de mortalidad en individuos con sobrepeso u obesidad (Franquesa et al., 2019).

2.5.2. Actividad física

Aunque existen una amplia variedad de estudios que evalúan los efectos del ejercicio físico en los componentes individuales del SM, se han llevado a cabo menos estudios específicos sobre los beneficios del entrenamiento físico en el diagnóstico o la reversión del SM. En los últimos años, se han realizado ensayos clínicos multicéntricos aleatorios sobre entrenamiento físico junto con otras modificaciones en el estilo de vida en personas con SM o con alto riesgo de padecerlo (Myers et al., 2019).

Ya en estudios realizados a comienzo de los años 2000 como el de Katzmarzyk et al. (Katzmarzyk et al., 2003) analizaron la eficacia del entrenamiento físico en el tratamiento del SM. Se llevó a cabo un programa de entrenamiento físico de 20 semanas, el cual consistía en 3 sesiones semanales de entrenamiento supervisado en una bicicleta estática, la presencia de SM, así como del conjunto de factores de riesgo asociados a él se determinaron antes y después del periodo de estudio. El entrenamiento con ejercicio produjo notables mejoras en el perfil metabólico de los participantes; incluidos triglicéridos, colesterol HDL, presión arterial, glucosa plasmática en ayunas y perímetro cintura. De los 105 participantes que presentaban SM al inicio del estudio, el 30.5% de los mismos dejaron de tenerlo tras la intervención.

Recientemente, también han llevado a cabo ensayos de intervención como el Estudio Finlandés de Prevención de la Diabetes (Tuomilehto et al., 2001) y el Programa de Prevención de la Diabetes de Estados Unidos (Orchard et al., 2005) diseñados para prevenir la diabetes mellitus tipo 2 en sujetos con intolerancia a la glucosa o disminuir la prevalencia de SM a través de cambios en la dieta y la práctica de actividad física. En el Estudio Finlandés de Prevención de la Diabetes, se observó una reducción del 58% en el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 con la intervención en el estilo de vida, y en el Programa de

Prevención de la Diabetes de los Estados Unidos la prevalencia de SM fue menor en el grupo de intervención. La pérdida de peso fue determinante tanto para mejorar la tolerancia a la glucosa como para la reducción de la prevalencia de SM; la actividad física y la composición de la dieta contribuyeron de forma independiente.

2.5.3. Factores sociales

Recientemente se ha comenzado a señalar que para entender el SM es importante saber que no solo influyen las características físicas, clínicas, demográficas o el estilo de vida del individuo, sino también condicionantes sociales y psicológicos (Kim et al., 2021).

Cada vez más estudios están relacionando el aislamiento social, o la falta de integración y apoyo social, con el funcionamiento fisiológico en general y con trastornos metabólicos en particular (aumento de la TA, aumento del perímetro cintura, intolerancia a la glucosa, anomalías lipídicas y una mayor prevalencia de desregulación metabólica). También se ha demostrado asociación entre desconexión social y factores de riesgo sociodemográficos de salud metabólica deficiente, como la edad avanzada, el sexo masculino y el estatus sociodemográfico desfavorecido. Además, en el riesgo metabólico pueden influir factores como la conducta y el estilo de vida tales como el ejercicio físico escaso o la ingesta elevada de grasas, y aspectos psicosociales, como la soledad y los síntomas depresivos (Yang et al., 2013).

JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS Y DISEÑO EXPERIMENTAL

1. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

La evidencia científica ha demostrado que el estilo de vida, en especial la dieta, es un factor determinante en el desarrollo y evolución de numerosas enfermedades crónicas inflamatorias. Sin embargo, su influencia en las enfermedades autoinmunes en general y en el LES en particular aún no se conoce en profundidad.

Hasta la fecha son muy escasos los estudios llevados a cabo en pacientes con lupus para investigar ciertos factores dietéticos o patrones de alimentación como la DM en el desarrollo, evolución y riesgos asociados con la enfermedad. En este sentido, adquiere especial relevancia conocer los posibles determinantes del estilo de vida que podrían estar condicionando el riesgo cardiovascular en el lupus. Como se ha descrito anteriormente, ciertos factores dietéticos como la ingesta de sodio y potasio que influyen en la aparición de HTA aumentando el riesgo de ECV aún no se han estudiado en el LES.

En relación con la DM cabe señalar que hasta la fecha sólo se han llevado a cabo en pacientes con LES estudios de corte transversal. Por el momento no se han realizado estudios de intervención nutricional para investigar cómo la DM y/o sus componentes influyen en la evolución de la enfermedad y sus riesgos asociados, como la ECV, que permitan establecer relaciones de causalidad.

Por otra parte, se desconoce como la aparición del SM en pacientes con lupus puede estar afectando a factores clínicos del LES como la actividad de la enfermedad, el daño orgánico o biomarcadores clínicos.

Es interesante destacar que, en relación al SM, recientemente se está empezando a evidenciar que en él no solo influyen factores del estilo de vida sino también factores sociales. Hay que señalar que la evidencia científica al respecto es escasa en población general e inexistente en pacientes con LES.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Investigar la influencia del estilo de vida y/o factores sociales en la clínica del lupus eritematoso sistémico y el síndrome metabólico.

2.2. Objetivos específicos

- Investigar la influencia de la ingesta de sodio, potasio y la relación sodio/potasio de la dieta en la clínica y factores de riesgo de ECV en pacientes con LES.
- Evaluar los efectos de una intervención nutricional basada en DM suplementada con AOVE sobre factores de riesgo cardiovascular en pacientes con LES.
- Determinar la prevalencia de SM y su asociación con las características clínicas, el riesgo cardiovascular y el patrón dietético en una población de pacientes españoles con LES.
- Investigar la influencia de factores sociales (niveles de soledad, aislamiento social y apoyo social percibido) sobre la prevalencia del SM.

Los títulos de las publicaciones relacionadas con estos objetivos son los siguientes:

1. Dietary sodium, potassium, and sodium to potassium ratio in patients with systemic lupus erythematosus.
2. Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus patients under Mediterranean diet.
3. Social health and its influence on metabolic health among a rural population: a cross sectional study.

3. DISEÑO EXPERIMENTAL

3.1. Población de estudio

3.1.1. Población de estudio LES

Consistió en 293 pacientes adultos de ambos sexos con edades comprendidas entre 18 y 80 años diagnosticados de LES según los criterios de clasificación para LES del *American College of Rheumatology* (ACR/SLICC) reclutados en el marco del proyecto LyDIMED (Pocovi-Gerardino et al., 2021). Los pacientes tenían diagnóstico de LES confirmado mínimo un año antes del comienzo del estudio, y se encontraban clínicamente estables sin cambios en la puntuación del índice de la actividad de la enfermedad (SLEDA-2K) ni en el tratamiento médico durante los seis meses anteriores al estudio. Se excluyeron los pacientes que presentaron niveles de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, infecciones agudas activas, embarazo, traumatismo mayor o cirugía en los 6 meses anteriores u otras afectaciones sistémicas crónicas y/o autoinmunes no relacionadas con la enfermedad principal.

3.1.2. Población estudio intervención nutricional en LES

Se obtuvo un tamaño muestral de 20 mujeres con edades comprendidas entre 18-70 años diagnosticadas de LES (mínimo un año antes del comienzo del estudio) según criterios clasificatorios del *American College of Rheumatology* (ACR/SLICC) o ACR/EULAR, que fueron atendidas en las Consultas Externas de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Universitario Clínico San Cecilio y Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Las pacientes debían presentar un nivel medio o alto de adherencia a la DM evaluado mediante el cuestionario validado PREDIMED. Se excluyeron pacientes que presentaron niveles de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL, diabetes mellitus tipo 1, infecciones, trauma o cirugía en los seis meses anteriores a la realización de la intervención, SLICC > 5 , mujeres embarazadas o con intención de ello, mujeres en periodo de lactancia, diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes/inflamatorias, o estados terminales de la enfermedad.

3.1.3. Población de estudio factores sociales SM

Se seleccionaron voluntarios pertenecientes a la zona rural de Nerpio (Albacete), mayores de 18 años de edad residentes en este ámbito cuyo centro sanitario de referencia era el Centro de Salud de Nerpio (Albacete), obteniendo un tamaño muestral de 310. Se excluyeron para participar en el estudio mujeres embarazadas, pacientes con enfermedad terminal y/o enfermedad mental o trastornos cognitivos que no permitieran completar la evaluación (por ejemplo, demencia).

3.2. Variables del estudio

3.2.1. Población de estudio LES

Datos sociodemográficos

Se recopilaron datos sobre edad, sexo y raza.

Parámetros de laboratorio

Se obtuvieron datos bioquímicos, hematológicos e inmunológicos de la última analítica registrada en el programa informático del Servicio Andaluz de Salud (SAS). Los datos recogidos incluyeron valores hematológicos (plaquetas, leucocitos, linfocitos, plaquetas), lípidos séricos (triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL), marcadores inflamatorios (proteína C reactiva (PCR), homocisteína (HCy) y fibrinógeno) y marcadores inmunológicos (fracciones del complemento C3 y C4, anticuerpos antifosfolípidos y títulos de anticuerpos antiADN de doble cadena (anti-dsDNA)).

Valoración del daño acumulado e índice de actividad de la enfermedad

Se evaluó la actividad de la enfermedad mediante el índice de actividad de la enfermedad del LES (SLEDAI) (Anexo 4) y el daño orgánico relacionado con la enfermedad con el índice de daño (SDI) desarrollado por el grupo SLICC en colaboración con la ACR (Anexo 5).

Determinación de factores de riesgo cardiovascular

Los factores de riesgo cardiovascular considerados fueron: diabetes, hipertensión, dislipemia, obesidad y/o tabaquismo.

El diagnóstico de diabetes mellitus se estableció en aquellos pacientes que presentaron glucemia basal ≥ 126 mg/dl o aquellos que tenían tratamiento con antidiabéticos y/o insulina prescritos. Se consideró que los pacientes tenían hipertensión cuando la PA era $\geq 140/90$ mmHg según diagnóstico previo o cuando se inició tratamiento antihipertensivo, la medición se llevó a cabo mediante un monitor automático de PA (Omron ® Healthcare Europe B.V., Hoofddorp, the Netherlands). El diagnóstico de dislipemia se estableció cuando los parámetros de lípidos en sangre se encontraban fuera del rango establecido (LDL-C ≥ 140 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL, TGs ≥ 150 mg/dL) en al menos dos determinaciones o en pacientes con diagnóstico previo de dislipemia en tratamiento con estatinas.

El índice tobillo-brazo (ITB), se midió de acuerdo a las recomendaciones de la American Heart Association para evaluar la presencia de aterosclerosis subclínica (Aboyans et al., 2012). Las PAS fueron medidas según el sonido Doppler y la lectura mostrada en el dial del esfigmomanómetro a nivel del tobillo y en las arterias braquiales en ambos brazos y piernas, utilizando un esfigmomanómetro manual (Riester 1312 minimus® II. Jungingen, Alemania) y un Doppler vascular portátil (Hadeco Minidop ES-100VX. Kawasaki, Japón). Teniendo en cuenta los criterios de la AHA, los pacientes se clasifican en: normal (ITB 1.00 – 1.40) y patológico (ITB ≤ 0.9) (Rooke et al., 2011)

Valoración antropométrica

Se determinaron para cada participante las siguientes variables: peso composición corporal, talla, índice de masa corporal (IMC) y perímetro de la cintura.

Para medir el peso corporal (kg) y el porcentaje de masa grasa (%) se empleó un analizador de composición corporal (TANITA BC-418 ®). La altura (m) se midió mediante una estación de medición SECA763 ® (Hanover, MD 21076 USA). Para evitar errores, las mediciones se llevaron a cabo dos veces descalzos y en ropa interior. El IMC se calculó dividiendo el peso corporal (kg) por el cuadrado de la altura (m²), el resultado se interpretó según la clasificación establecida por la OMS (normal: 18,5-24,9; sobrepeso: 25,0-29,9; y obesidad: $\geq$

30) (WHO, 2005). La circunferencia de la cintura se midió mediante una cinta métrica flexible a la altura de la cintura (punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca), se realizaron dos mediciones para evitar errores.

Valoración de la adherencia a la Dieta Mediterránea

La evaluación de DM se llevó a cabo mediante el cuestionario diseñado y validado por el grupo PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED) (Estruch et al., 2013) (Anexo 6). Este cuestionario consta de catorce ítems, doce de ellos relacionados con la frecuencia de consumo de ciertos alimentos y dos ítems sobre hábitos de consumo de algunos alimentos considerados característicos del patrón de DM, durante los últimos 6 meses. Cada pregunta se puntúa 0 o 1 y la puntuación total va de 0 a 14 puntos; cuanto mayor sea la puntuación, mayor será la adherencia a la DM.

Valoración del nivel de actividad física

El nivel de actividad física se evaluó mediante la versión corta del Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ) (Anexo 7) (Craig et al., 2003), validado para medir la actividad física en población adulta europea. Este cuestionario incluye tres tipos de actividades: caminatas, actividades de intensidad moderada y actividades de intensidad vigorosa. Los minutos dedicados cada semana a cada actividad se calcularon por separado multiplicando duración y frecuencia de cada tipo de actividad. Para obtener el equivalente metabólico (MET) global, se multiplicaron primero los minutos totales de cada semana por el valor MET de cada tipo de actividad: vigorosa (MET 8.0), moderada (MET 4.0) y caminata (MET 3.3). El MET total equivale a la suma de los tres valores obtenidos (Mantilla Toloza & Gómez-Conesa, 2007).

Determinación de los niveles de sodio, potasio y sodio/potasio.

Para calcular la ingesta dietética, incluida la ingesta dietética de sodio y potasio, un nutricionista/dietista cualificado se encargó de realizar una entrevista personal a cada participante, en la cual se le hacía recordar la dieta de las últimas 24 horas. Se registraron los datos de cada persona sobre las raciones y cantidades de cada alimento o bebida consumida, las características de cada receta (cantidad y número de ingredientes) y el método de preparación. Para

convertir la ingesta de alimentos y bebidas consumidas en ingesta de nutrientes, se empleó el programa informático “El alimentador” (*Aplicación Online de Cálculo de Dietas Personalizadas: El Alimentador*, 2019). También se obtuvo información sobre la ingesta total de energía, hidratos de carbono, grasas y proteínas a partir de este recuento de 24 horas.

Criterios de SM

Para realizar el diagnóstico de SM se emplearon los criterios NCEP ATP III, según los cuales es necesaria la presencia de mínimo tres de los siguientes criterios:

- Glucemia basal > 100 mg/dl (5.6 mmol/L) o tratamiento farmacológico para la glucemia elevada.
- Colesterol HDL < 40 mg/dl (1.0 mmol/L) en hombres, < 50 mg/dl (1.3 mmol/L) en mujeres o tratamiento farmacológico para el HDL-C bajo.
- Triglicéridos en sangre > 150 mg/dl (1.7 mmol/L) o tratamiento farmacológico para los triglicéridos elevados.
- Perímetro cintura > 102 cm en hombres o > 88 cm en mujeres.
- TA > 130/85 mmHg o tratamiento farmacológico para la HTA

3.2.2. Población de estudio factores sociales de SM

Datos sociodemográficos

Se recopilaron datos sobre edad, sexo, raza, estado civil, nivel educativo, e ingresos mensuales.

Parámetros de laboratorio

Se obtuvieron datos bioquímicos de la última analítica registrada en Turriano, sistema informático usado en Atención Primaria en el Servicio de Salud de Castilla la Mancha (SESCAM). Los datos registrados incluyeron lípidos séricos (colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos) y glucosa.

Valoración antropométrica

Esta valoración se llevó a cabo del mismo modo y con los mismos recursos que en población de LES (ver apartado valoración antropométrica en población de estudio LES).

Determinación de factores de riesgo cardiovascular

Los factores de riesgo cardiovascular tenidos en cuenta fueron hipertensión, diabetes, dislipemia, enfermedad cardiovascular previa, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular.

La medición de estos factores se llevó a cabo del mismo modo y con los mismos recursos que en población de LES (ver apartado determinación de factores de riesgo cardiovascular en población de estudio LES).

Criterios de SM

Del mismo modo que en población de LES, para efectuar el diagnóstico de SM se emplearon los criterios NCEP ATP III.

Valoración de factores sociales.

Soledad

Para evaluar la soledad, se utilizó la versión española validada de la Escala de Soledad UCLA (Anexo 8). Esta escala consta de 20 ítems, cada ítem tiene una puntuación que va desde 1 (nunca) a 4 (siempre). Las puntuación más altas indican niveles más elevados de soledad (X. Chen et al., 2021).

Aislamiento social

La evaluación del aislamiento social se llevó a cabo mediante la versión española validada de la Escala de redes sociales de Lubben (LSNS-6) (Anexo 9). Consta de dos grupos de preguntas, cada uno de los cuales tiene tres ítems, sobre lazos familiares y de amistad, Cada ítem se puntúa de 0 a 5, oscilando la puntuación total entre 0 y 30. Las puntuaciones más altas indican redes sociales más amplias. Los individuos que obtienen una puntuación inferior a 12 se clasifican como socialmente aislados (Lubben et al., 2006; Röhr et al., 2021; F. Wu & Sheng, 2021).

Apoyo social percibido

Para evaluar el apoyo social percibido se utilizó la versión española validada de la Escala Multidimensional de Apoyo Social Percibido (EMASP) (Anexo 10). La EMASP consta de 12 ítems que miden el apoyo social percibido

en tres dominios: familia, amigos y otras personas significativas. Está compuesta por tres subescalas con cuatro ítems cada una, abordan la ayuda práctica, el apoyo emocional, la disponibilidad para discutir problemas y la ayuda en la toma de decisiones. Se emplea una escala tipo Liker de siete puntos, que va desde muy en desacuerdo a muy de acuerdo, las puntuaciones obtenidas están en un rango de 12 a 48 (Ercole et al., 2018; Grey et al., 2020).

3.3. Diseño intervención nutricional

Reclutamiento de pacientes y recogida de variables pre-intervención.

El contacto con los pacientes se estableció en las consultas externas de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Clínico San Cecilio y Hospital Virgen de las Nieves de Granada. Los facultativos responsables de dichas unidades valoraron la idoneidad de las pacientes para participar en el estudio en base a criterios de inclusión y exclusión. Se informó a las pacientes sobre la naturaleza y objetivos del estudio, una vez expresaron su deseo de participar y tras haber firmado el consentimiento informado fueron incluidas en el estudio.

Aleatorización

Las pacientes fueron asignadas al azar en una proporción 1:1 al brazo de estudio control o al de intervención mediante el uso de un método centralizado con soporte informático (sistema OxMaR).

Intervención

- Etapa 1: Recogida de variables pre intervención en grupo control (GC) y grupo intervención (GI). Refuerzo de la adherencia a la Dieta Mediterránea. Dos sesiones de 1 h para exponer como deben mantener la DM.
- Etapa 2: Suplementación con AOVE. Intervención a lo largo de 24 semanas en la que se suplementó la dieta habitual con el consumo diario de 40 ml de AOVE en el GI, sin modificar el estilo de vida habitual. Se realizó el seguimiento de las pacientes de ambos grupos de estudio de forma presencial (valoración intermedia a las 12 semanas) y mediante herramientas virtuales de forma semanal (videollamada, teleconsulta, redes sociales, etc).

- Etapa 3: Se llevó a cabo una valoración final a al término de la intervención para la recogida de datos post intervención en los grupos GC y GI.

3.4. Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete de análisis estadístico SPSS®, versión 21.0. Antes de aplicar los diferentes análisis de asociación, se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para verificar la normalidad de la distribución de los datos. Para distribuciones que no cumplían criterios de normalidad se empleó la prueba U de Mann-Whitney y la prueba exacta de Fisher, según indicación. También se empleó la prueba de Kruskal-Wallis cuando los resultados no alcanzaron la normalidad.

Los datos se expresaron mediante medias y desviación estándar o medianas con rangos intercuartílicos para variables continuas y como frecuencias y porcentajes para variables categóricas.

Se emplearon el test de análisis de varianza (ANOVA) unidireccional para variables continuas y pruebas de chi cuadrado para variables categóricas, para determinar las posibles asociaciones y sus significancias. La prueba t de Student utilizó para comparar variables continuas por sexo de datos demográficos y clínicos. El test de análisis de covarianza (ANCOVA) se empleó para comparar las medias de variables dependientes continuas a través de dos o más variables de factor.

En el estudio de intervención nutricional, para comparar las diferencias de medias pre y post intervención, se empleó la prueba t de Student para muestras relacionadas con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%; valor $\alpha=0.05$). Se calculó el tamaño del efecto según la D de Cohen. Un valor de < 0.2 indicó un tamaño del efecto despreciable, entre ≥ 0.2 y < 0.5 uno pequeño, entre ≥ 0.5 y < 0.8 un tamaño moderado y ≥ 0.8 uno grande.

En todos los análisis realizados en población con LES se incluyeron como covariables la edad, el sexo, el IMC y el tratamiento farmacológico (corticoides, inmunosupresores o antipalúdicos). Y en población rural se incluyeron como covariables el sexo, la edad, la raza, el nivel educativo y los ingresos mensuales. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

PUBLICACIONES

Publicación I. Dietary sodium, potassium, and sodium to potassium ratio in patients with systemic lupus erythematosus

Referencia: Correa-Rodríguez M, DelOlmo-Romero S, Pocovi-Gerardino G, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, Ortego-Centeno N, Rueda-Medina B. Dietary Sodium, Potassium, and Sodium to Potassium Ratio in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. Biol Res Nurs. 2022 Apr;24(2):235-244. doi: 10.1177/10998004211065491. Epub 2022 Jan 3. PMID: 34978207.

Indicios de calidad: Q2, factor de impacto 2.5.

Dietary Sodium, Potassium, and Sodium to Potassium Ratio in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

María CORREA-RODRÍGUEZ ^{1,2}, Sara DEL OLMO-ROMERO ^{2*}, Gabriela POCOVIGERARDINO ¹, José-Luis CALLEJAS RUBIO ^{1,4}, Raquel RÍOS FERNÁNDEZ^{1,4}, Norberto ORTEGO-CENTENO ^{1,4}, Blanca RUEDA-MEDINA ^{1,2}

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

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

³Systemic Autoimmune Diseases Unit, San Cecilio University Hospital, Granada, Spain;

⁴ Faculty of Medicine, University of Granada, Granada, Spain

*Corresponding author: Sara Del Olmo Romero. Department of Nursing. Health Sciences Faculty. University of Granada (UGR), Avenida de la Ilustración s/n, 18100-Armilla (Granada), Spain. Email: sdelolmo@correo.ugr.es. Tel.: + 34-617171926

† These authors have contributed equally to this manuscript.

Running head: Dietary in Systemic Lupus Erythematosus patients.

Acknowledgements: The authors wish to thank the patients for their valuable cooperation in this study.

Conflict of interest: The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Ethical Conduct of Research: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Written informed consent was obtained for all participant.

Abstract

The aim of this study was to investigate the association between dietary sodium, potassium and sodium:potassium ratio and clinical disease activity parameters, damage accrual and cardiovascular disease risk factors in a population of systemic lupus erythematosus (SLE) patients. A cross-sectional study including a total of 280 patients was conducted (90.4% females; mean age 46.9±12.85 years). The SLE Disease Activity Index (SLEDAI-2K) and the SDI Damage Index were used to assess disease activity and disease-related damage, respectively. A 24-hour diet recall was used to estimate dietary intake of sodium and potassium. Dietary sodium intake was significantly associated with anti-dsDNA ($\beta = -0.005$; 95%CI [0.002, 0.008]; $p = 0.001$) and complement C4 level ($\beta = -0.002$; 95%CI [-0.003, 0.000]; $p = 0.039$). Dietary potassium intake was also significantly associated with complement C3 level ($\beta = -0.004$; 95%CI [-0.007, -0.001]; $p = 0.021$). Multiple logistic regression models revealed a positive association between dietary sodium intake and the risk of having hsCRP >3 ($p = 0.005$) and an inverse association between dietary potassium intake and the risk of having hsCRP >3 ($p = 0.004$). SLE patients with higher dietary sodium and lower dietary potassium intakes had an increased risk of higher hsCRP. Dietary sodium intake was significantly associated with anti-dsDNA and complement C4 level while dietary potassium intake was associated with complement C3 level, supporting that dietary sodium and potassium intakes might play an important role in markers related to disease activity in SLE patients.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; sodium: potassium ratio; dietary sodium; dietary potassium; cardiovascular risk.

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease characterized by the presence of autoantibodies directed against nuclear antigens. It is a multisystem disease with heterogeneous clinical manifestation including rash, arthritis, fatigue, nephritis, neurological problems, anaemia and thrombocytopaenia (Fava & Petri, 2019). The aetiology of SLE is unknown although it has been proposed that multiple genetic, immunological, endocrine and environmental factors might play a main role in development and activity (Rekvis, 2018). Patients with SLE have a higher risk of developing cardiovascular diseases (CVD), the main cause of morbidity and mortality (Kiani AN, Magner L, 2013; Magder & Petri, 2012). The increased CVD risk in lupus patients is likely to be multifactorial, resulting from both SLE-specific risk factors such as disease severity or drug therapy, and traditional cardiovascular risk factors, such as obesity, hypertension and dyslipidaemia, among others (Magder & Petri, 2012). In addition, inflammation processes in SLE promote the development of atherosclerosis, endothelial damage and SLE progression, contributing to CVD risk (Bugata k, Marurek A, 2018).

There is consensus that, a diet high in sodium and low in potassium, has deleterious effects on health status such as increasing the risk of CVD (Li et al., 2018). The World Health Organization (WHO) suggests a global target maximum sodium intake of 2000 mg/day and at least 3510 mg/day of potassium in adults (WHO, 2020). A sodium-to-potassium (Na/K) ratio ≤ 0.6 mg/mg, which is a simple and useful index of dietary salt loading, is considered beneficial for health and has also been related to a reduction in stroke risk (Morrissey et al., 2020) (Morrissey et al., 2020; WHO, 2020).

Lifestyle modifications including dietary behavior changes have been proposed as new approaches for improving disease activity and prognosis of systemic autoimmune diseases. In fact, recent studies have pointed to the role of dietary sodium in inducing a pro-

inflammatory environment that contribute towards autoimmune disease onset (Evans et al., 2018; Sharif et al., 2018; Vanhook, 2013). It has been demonstrated that an excessive salt intake may promote the development of immune-mediated diseases in mice models, such as collagen-induced arthritis, experimental autoimmune encephalomyelitis, and experimental colitis (Conti & Valesini, 2019). Moreover, excessive salt intake favors pro-inflammatory responses in patients autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis (RA), SLE, multiple sclerosis (MS) and inflammatory bowel disease (IBD) (Conti & Valesini, 2019). In fact, previous research has shown that dietary factors can modulate inflammation and CVD risk, and may play a role in atherogenic processes in SLE (Barbaresco et al., 2013; Minihane et al., 2015; Pocovi-gerardino et al., 2021).

Accumulating evidence supports the role of environmental factors contributing to the increase of immune disorders, including systemic autoimmune diseases and chronic inflammatory diseases (Xiao et al., 2020). To date, lifestyle modifications including dietary behavior changes have been proposed as new approaches for improving disease activity and prognosis of systemic autoimmune diseases (Xiao et al., 2020). However, little is known regarding the potential role of dietary sodium and potassium in SLE, a prototypic systemic autoimmune disease (Evans et al., 2018; Sharif et al., 2018; Xiao et al., 2020). In this context, the aim of this study was to investigate the association between dietary sodium, potassium and Na:K ratio and clinical disease activity parameters, damage accrual and cardiovascular disease risk factors in a population of SLE patients.

Material and Methods

Study Population

A cross-sectional study was conducted on a population of SLE patients recruited in the Andalusian region of Spain. All patients met the SLE revised criteria of the American

College of Rheumatology (ACR) or Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics Group (SLICC) criteria. The exclusion criteria were: pregnancy, cerebrovascular disease, ischemic heart disease, active infections, major trauma or surgery in the previous six months, serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl and the presence of other autoimmune and/or chronic diseases not related with the main disease (i.e type 1 diabetes, multiple sclerosis rheumatoid arthritis, cancer). A total of 280 SLE patients (mean age 46.89 ± 12.85 years; 90.4% female) met the inclusion criteria and were included in the study after giving written informed consent. Local ethics committee approved the study protocol (30-11-2016) that was conducted in agreement with the Declaration of Helsinki.

Disease Activity Index and Damage Index assessments

Disease activity was assessed with the SLEDAI-2K (D. D. Gladman et al., 2002). The SLE Disease Activity Index (SLEDAI) is a list of 24 items, 16 of which are clinical and eight of which are laboratory results (Mikdashi & Nived, 2015). Disease-related organ damage was assessed using the Systemic Lupus International Collaborating Clinics and American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index (SDI) (D. Gladman et al., 1996).

Anti-dsDNA, complement levels, high-sensitivity C-reactive protein and homocysteine determinations

Anti-double stranded DNA (anti-dsDNA) titres were measured using the commercially available BioPlex 2200 System (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Human complements C3 and C4 were determined quantitatively in serum samples through immunoturbidimetric assays (Beckman Coulter AU System CRP Latex reagent; Beckman Coulter, Brea, CA, USA). High-sensitivity CRP (hsCRP) level were determined by immunoturbidimetric assays (Beckman Coulter AU System CRP Latex reagent). Homocysteine (Hcy) serum levels were measured with an enzymatic colorimetric assay using Liquid Stable 2-part Homocysteine Reagent (Axis-Shield Diagnostics Ltd, Dundee, UK).

Cardiovascular risk factors

The presence of diabetes, hypertension, dyslipidaemia, obesity and/or smoking status were considered cardiovascular risk factors. Serum samples were analysed using standard laboratory methods to determinate the total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and triglycerides (TG). According to the American Heart Association recommendation, the ankle-brachial index was measured to assess the presence of subclinical atherosclerosis. Blood pressure was measured using a Dinamap vital sign monitor (Model BP 8800, Critikon, Inc., Tampa, FL, USA), following the European Heart Society recommendations.

Anthropometric assessment

A body composition analyser (TANITA BC-418MA Tokyo, Japan) was used to measured body weight (kg) and fat mass percentage to the nearest 0.1 kg. Height (m) was measured using a Seca 763 measuring station (Seca, Hanover, MD, USA). The patients' BMIs were calculated by dividing their body weight (kg) by the square of their height (m²) and this was classified according to the World Health Organisation guidelines (*Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series N° 854. GENEVA: Who, 2005*).

Dietary intake of sodium, potassium and sodium-potassium ratio

After medical consultation, a qualified nutritionist/dietitian conducted an in-person interview. To estimate dietary intake including dietary intake of sodium and potassium a 24-hour diet recall was used. Data about servings and quantities of each food or beverage item consumed, recipe features (amount and number of ingredients) and way of meal preparation in the last 24 hours were recorded for each patient. Pictorial food models and standard household measures were used for a better exactness of the food quantities registered. To convert the reported food and beverage intake into nutrient intake the software "El

Alimentador" (Fundación Alimentación Saludable. Madrid, Spain) (*Aplicación Online de Cálculo de Dietas Personalizadas: El Alimentador*, 2019) was used. We obtained also information about total energy, carbohydrate, fat and protein intakes from this 24-hour recall.

Statistical analysis

The SPSS® statistical analysis package, version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY) was used for all the analyses. The Kolmogorov–Smirnov test was used to verify data distribution normality. Data were expressed as mean and standard deviation for continuous variables and as frequencies and percentage for categorical variables. The Na:K ratio was analysed both as a continuous variable and a categorised variable based on quartiles. Unadjusted differences in clinical and demographic characteristics by Na:K ratio quartiles were compared using a one-way ANOVA for continuous variables, and chi-squared tests for categorical variables. Analysis of covariance (ANCOVA) were also used to examined differences in clinical SLE disease activity variables by Na:K ratio quartiles after adjusting by age, sex, medical treatment (immunosuppressor, corticoid and antimalarial use) and BMI. Linear regression analyses were conducted to determine differences clinical SLE disease activity variables, with Na:K ratio as the continuous variable with adjusted for covariates. Furthermore, multivariable logistic regression were also used to estimate odds ratios (OR) for active SLE (SLEDAI ≥ 5), damage presence (SDI ≥ 1) and elevated cardiovascular risk (hs-CRP > 3) for participants with higher intakes of sodium (>2000 mg/day) versus those with lower intakes (< 2000 mg/day, reference category), for participants with lower intakes of potassium (< 3510 mg/day) versus those with higher intakes (>3510 mg/day, reference category), and for participants with higher Na:K ratios (> 0.6 mg/mg) versus those with lower ratios (≤ 0.6 mg/mg, reference category). Age, sex, medical treatment (immunosuppressors, corticoids, or antimalarials) and BMI were included in all the analyses as covariates. *p* values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

The mean age of the study participants was 46.89 ± 12.85 years and the majority were female (90.4%). The clinical characteristics of the study participants according to dietary Na:K ratio quartiles are shown in Table 1. The mean Na:K ratio was 0.97 ± 0.55 , ranging from 0.16 to 4.69, and 75.7% of patients exceed target ratio of ≤ 0.6 mg/mg. The average of dietary sodium and potassium intakes were 2332.43 ± 1305.97 mg/day and 2586.88 ± 951.98 mg/day, respectively. Note that 56.4% of patients exceed the maximum recommended sodium intake (>2000 mg/day) and 86.4% did not reach the recommended dietary intakes for potassium intake (>3510 mg/day). As expected, participants with higher Na:K ratio had higher dietary sodium and lower potassium intakes ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). There were also significant differences between fat intake and Na:K ratio quartiles ($p = 0.020$). No associations were found for the remaining anthropometric, nutritional and cardiovascular risk variables.

Table 2 shows clinical SLE disease activity variables according to dietary Na:K ratio quartiles adjusted by for age, sex, medical treatment and BMI. No significant association was found between the Na:K ratio and the clinical markers analyzed.

Beta estimates and confidence intervals for the association between dietary sodium, potassium and Na:K ratio, as a continuous variable, and clinical disease activity parameters are presented in Table 3. Dietary sodium intake was significantly associated with anti-dsDNA ($\beta = -0.005$; 95% CI [0.002, 0.008]; $p = 0.001$) and complement C4 level ($\beta = -0.002$; 95% CI [-0.003, 0.000]; $p = 0.039$) after adjustments for age, sex, medical treatment and BMI. In addition, dietary potassium intake was also significantly associated with complement C3 level ($\beta = -0.004$; 95% CI [-0.007, -0.001]; $p = 0.021$). No significant association was found between the Na:K ratio and the clinical markers analyzed.

To further investigate the relationship between dietary sodium, potassium and Na:K ratio and SLE clinical parameters, we tested multiple logistic regression models (Table 4). Was found a positive association between dietary sodium intake and the risk of having hsCRP > 3 ($p=0.005$). The SLE patients with the highest dietary sodium intakes (> 2000 mg/day) had the higher OR for hsCRP > 3, 2.237 (1.268, 3.947). Moreover, was observed an inverse association between dietary potassium intake and the risk of having hsCRP > 3 ($p=0.004$). The SLE patients with the lowest dietary potassium intakes (< 3510 mg/day) had the higher OR for hsCRP > 3, 2.03 (0.069, 0.603). No significant relationships were found for dietary Na:K ratio.

Discussion

In this study we investigate the association between dietary sodium, potassium and Na:K ratio and clinical disease activity parameters, damage accrual and CVD risk factors in a well-characterized cohort of SLE patients. Our results showed that SLE patients with higher dietary sodium (> 2000 mg/day) and lower dietary potassium intakes (< 3510 mg/day) had an increased risk of higher hsCRP. We also found that dietary sodium intake was significantly associated with anti-dsDNA and complement C4 level while dietary potassium intake was linked to complement C3 level. These findings support that dietary sodium and potassium intakes might play an important role in markers related to disease activity in SLE patients.

Elevation of hsCRP, which is an acute phase reactant synthesized mainly by hepatocytes in response to cytokines such as IL-6, IL1 β and TNF α , is an essential component of the acute phase response to a variety of cellular insults such as infection, inflammation, tissue trauma and malignancies (Sproston & Ashworth, 2018). In SLE, hsCRP that is one of the components of disease activity indices, has been recognized as a useful

marker for disease activity and cardiovascular risk in patients with SLE (Mok CC, 2014). Thus, the good correlation between hsCRP and disease activity supports its direct involvement in inflammatory conditions associated with disease (Umare et al., 2017). Although this study is the first to evaluate the potential effect of dietary sodium and potassium on hsCRP in patients with lupus, previous studies assessed the association between diet and hsCRP concentrations in the general population showing conflicting results (Smidowicz & Regula, 2015). In a multi-ethnic cohort, Nettleton et al found that a model based on the consumption of whole grains, fruits, nuts, and green leafy vegetables was significantly inversely correlated with concentrations of hsCRP (Nettleton et al., 2006). Moreover, a dietary pattern characterized by high consumption of vegetables, fruit, fish, and soy products was significantly inversely associated with serum hsCRP (Nanri et al., 2008). In contrast, Gijsbers et al conducted a controlled dietary intervention study and found no change in hsCRP concentrations after a sodium and potassium supplementation (Gijsbers et al., 2015). Similarly, hsCRP did not respond to the intake of sodium (Jablonski et al., 2013; Todd et al., 2012) or potassium (Graham et al., 2014; Matthesen et al., 2012) in randomized controlled trials among adults with elevated systolic blood pressure. Our study revealed that SLE patients with higher dietary sodium and lower dietary potassium intakes had an increased risk of higher hsCRP, supporting the adverse effect of high sodium and low potassium intakes on hsCRP, an inflammatory marker related to disease activity and CVD risk. Among this line, previous evidence reported the role of high sodium intake in autoimmune diseases by reversing the suppressive effects of Regulatory T cells (Tregs) and promoting cellular shift toward T-helper (Th)-1 and Th17 pro-inflammatory phenotypes (Sharif et al., 2018).

We also found that dietary sodium intake was associated with anti-dsDNA and complement C4 level while dietary potassium intake was linked to complement C3 level. Similarly, in vitro and in vivo studies demonstrated that high dietary salt intake plays a role

in the etiology of autoimmune diseases and specifically in the development of SLE (Minamino et al., 2021; Sharif et al., 2018; Sigaux et al., 2018; Xiao et al., 2020). Xiao et al. demonstrated that a salt rich diet facilitated the activation and maturation of dendritic cells and increased the proinflammatory features of dendritic cells in lupus-induced mice (Xiao et al., 2020). Interestingly, in an animal model of SLE (MRL/lpr mice), a high-salt diet was associated with decreased survival due to greater severity of the histological kidney abnormalities such as lymphocytic infiltrates, mesangial proliferation, and deposits of C3 and IgG (Sigaux et al., 2018; Wu et al., 2016). Other abnormalities observed as a consequence of the high-salt diet include an increase in antidsDNA titers and massive proteinuria (Sigaux et al., 2018; Wu et al., 2016). Thus, our study supports and extends these previous findings by suggesting that dietary sodium and potassium intake is closely related to clinical disease activity in SLE patients.

In addition, it must be noted that in the present study 56.4% of patients exceeded the maximum recommended sodium intake (>2000 mg/day) and 86.4% did not reach the recommended dietary intakes for potassium intake (>3510 mg/day). The National Health and Nutritional Examination survey has also reported high sodium and insufficient potassium intakes in an adult population of the United States (Hoy & Goldman, 2012). Furthermore, we found that 75.7% of the patients exceeded the target ratio of ≤ 0.6 mg/mg. Similarly, other authors reported a high prevalence of a high Na:K ratio, with ranges between 1.4 and 1.7 mg/mg among American and Chinese adults (Kim et al., 2017; Yi et al., 2014; Zhang et al., 2013). Based on these data, and due to the deleterious effect of inadequate sodium and potassium intake on disease activity markers, strategies to reduce salt intake, along with a parallel increase in the consumption of potassium-rich food in SLE patients are required.

This study has some limitations that should be mentioned. Firstly, it was a cross-sectional study and, as such, was subject to the limitations inherent to this type of design.

Longitudinal prospective research is needed to address the impact of sodium and potassium intake on SLE disease activity, damage accrual and CVD risk. Secondly, dietary sodium, potassium, and sodium to potassium ratio were calculated from a single 24-hour dietary recall. Although the literature supports the use of this tool as a pertinent method for assessing nutrient intake, it may involve issues relating to memory and food quantification (Poslusna et al., 2009). To improve the accuracy of the food descriptions, the data was collected in face-to-face interviews conducted by a trained nutritionist, where standard household measures and pictorial food models were used. An important strength is the fact that the present study was conducted in a well-characterized lupus cohort, with low-stage disease.

In conclusion, SLE patients with higher dietary sodium and lower dietary potassium intakes had an increased risk of higher hsCRP. Moreover, dietary sodium intake was significantly associated with anti-dsDNA and complement C4 level while dietary potassium intake was associated with complement C3 level, supporting that dietary sodium and potassium intakes might play an important role in markers related to disease activity in SLE patients. Nutritional programs and interventions for reducing dietary sodium and increase potassium intakes should be considered as a supplementary approach for the management of these patients. Nevertheless, taking into account that our findings are preliminary, and that no previous publishes have explored the association of dietary sodium and potassium intakes with disease activity in patients with SLE, further interventional studies are needed to clarify our data.

References

- Aplicación online de cálculo de dietas personalizadas: El Alimentador.* (2019). Madrid: Fundación Alimentación Saludable.
- Barbaresco, J., Koch, M., Schulze, M. B., & Nöthlings, U. (2013). Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutrition Reviews*, 71(8), 511–527. <https://doi.org/10.1111/nure.12035>
- Bugata k, Marurek A, G. K. et al. (2018). Influence of autoimmunity and inflammation on endothelial function and thrombosis in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol*, 37, 2087–2093.
- Conti, F., & Valesini, G. (2019). *Dietary Habits Bursting into the Complex Pathogenesis of Autoimmune Diseases: The Clinical Studies.* 1–12.
- Evans, R. D. R., Antonelou, M., Henderson, S., Walsh, S. B., & Salama, A. D. (2018). *Emerging evidence of an effect of salt on innate and adaptive immunity.* 1–3. <https://doi.org/10.5772/1298>
- Fava, A., & Petri, M. (2019). Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. In *Journal of Autoimmunity* (Vol. 96, pp. 1–13). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>
- Gijsbers, L., Dower, J. I., Schalkwijk, C. G., Kusters, Y. H. A. M., Bakker, S. J. L., Hollman, P. C. H., & Geleijnse, J. M. (2015). Effects of sodium and potassium supplementation on endothelial function: a fully controlled dietary intervention study. *British Journal of Nutrition*, 114(9), 1419–1426. <https://doi.org/10.1017/S0007114515002986>
- Gladman, D. D., Ibañez, D., & Urowitz, M. B. (2002). *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.* 2000, 2000–2003.
- Gladman, D., Ginzler, E., Goldsmith, C., Fortin, P., Liang, M., Urowitz, M., Bacon, P., Bombardieri, S., Hanly, J., Hay, E., Isenberg, D., Jones, J., Kalunian, K., Maddison, P., Nived, O. L. A., Petri, M., Richter, M., Sanchez-guerrero, J., Snaith, M., ... Zoma, A. (1996). *THE DEVELOPMENT AND INITIAL VALIDATION OF THE SYSTEMIC LUPUS INTERNATIONAL COLLABORATING CLINICS / AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY DAMAGE INDEX FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS.* 39(3), 363–369.

- Graham, U., McCance, D., Young, I., & Mullan, K. (2014). A randomised controlled trial evaluating the effect of potassium supplementation on vascular function and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Journal of Human Hypertension*, 28(5), 333–339. <https://doi.org/10.1038/JHH.2013.89>
- Hoy, M., & Goldman, J. (2012). *Potassium Intake of the U.S Population*. 10.
- Jablonski, K., Racine, M., Geolfos, G., Gates, P., Chonchol, M., McQueen, M., & Seals, D. (2013). Dietary sodium restriction reverses vascular endothelial dysfunction in middle-aged/older adults with moderately elevated systolic blood pressure. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(3), 335–343. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2012.09.010>
- Kiani AN, Magner L, P. M. (2013). *prediction and potential for therapeutic intervention*. 7(2), 227–241. <https://doi.org/10.1586/eci.10.98.Systemic>
- Kim, J., Ph, D., Park, E., & Ph, D. (2017). Comparisons of Cardiometabolic Biomarkers , Lifestyle Behaviors , and Dietary Sodium and Potassium Intake in a Representative Sample of Korean Adults with and without Cardio-cerebrovascular Diseases. *Asian Nursing Research*, 11(3), 223–229. <https://doi.org/10.1016/j.anr.2017.08.002>
- Li, X., Guo, B., Jin, D., Wang, Y., Jiang, Y., Zhu, B., Chen, Y., Ma, L., Zhou, H., & Xie, G. (2018). Association of dietary sodium: Potassium ratio with the metabolic syndrome in Chinese adults. *British Journal of Nutrition*, 120(6), 612–618. <https://doi.org/10.1017/S0007114518001496>
- Magder, L. S., & Petri, M. (2012). *Original Contribution Incidence of and Risk Factors for Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus*. 176(8), 708–719. <https://doi.org/10.1093/aje/kws130>
- Matthesen, S. K., Larsen, T., Vase, H., Lauridsen, T. G., & Pedersen, E. B. (2012). Effect of potassium supplementation on renal tubular function, ambulatory blood pressure and pulse wave velocity in healthy humans. *https://doi.org/10.3109/00365513.2011.635216*, 72(1), 78–86. <https://doi.org/10.3109/00365513.2011.635216>
- Mikdashi, J., & Nived, O. (2015). Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus : the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Research & Therapy*, 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0702-6>

--

- Minamino, H., Katsushima, M., Hashimoto, M., Fujita, Y., Yoshida, T., Ikeda, K., Isomura, N., Oguri, Y., Yamamoto, W., Watanabe, R., Murakami, K., Murata, K., Nishitani, K., Tanaka, M., Ito, H., Ohmura, K., & Matsuda, S. (2021). *Urinary sodium-to-potassium ratio associates with hypertension and current disease activity in patients with rheumatoid arthritis : a cross-sectional study*. 1–10.
- Minihane, A. M., Vinoy, S., Russell, W. R., Baka, A., Roche, H. M., Tuohy, K. M., Teeling, J. L., Blaak, E. E., Fenech, M., Vauzour, D., Mcardle, H. J., Kremer, B. H. A., Sterkman, L., Vafeiadou, K., Benedetti, M. M., Williams, C. M., & Calder, P. C. (2015). *Review Article Low-grade inflammation , diet composition and health: current research evidence and its translation British Journal of Nutrition*. 999–1012. <https://doi.org/10.1017/S0007114515002093>
- Mok CC, B. D. (2014). High sensitivity C-reactive protein, disease activity and cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*, 65(3), 441–447. <https://doi.org/10.1002/acr.21841>.High
- Morrissey, E., Giltinan, M., Kehoe, L., Nugent, A. P., McNulty, B. A., Flynn, A., & Walton, J. (2020). *Adult Nutrition Survey*. 1–12.
- Nanri, A., Yoshida, D., Yamaji, T., Mizoue, T., Takayanagi, R., & Kono, S. (2008). Dietary patterns and C-reactive protein in Japanese men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(5), 1488–1496. <https://doi.org/10.1093/AJCN/87.5.1488>
- Nettleton, J., Steffen, L., Mayer-Davis, E., Jenny, N., Jiang, R., Herrington, D., & Jacobs, D. (2006). Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(6), 1369–1379. <https://doi.org/10.1093/AJCN/83.6.1369>
- Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series N° 854. gENEVA: who*. (2005).
- Pocovi-gerardino, G., Correa-Rodríguez, M., Callejas-Rubio, J.-L., Ríos-Fernández, R., Martín-Amada, M., Cruz-Caparrós, M.-G., Rueda-Medina, B., & Ortego-Centeno, N. (2021). *Original article Beneficial effect of Mediterranean diet on disease activity and cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus patients : a cross-sectional study. June 2020*, 160–169. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa210>
- Poslusna, K., Ruprich, J., de Vries, J. H. M., Jakubikova, M., & van't Veer, P. (2009).

- Misreporting of energy and micronutrient intake estimated by food records and 24 hour recalls, control and adjustment methods in practice. *The British Journal of Nutrition*, 101 Suppl(S2), S73-85. <https://doi.org/10.1017/S0007114509990602>
- Rekvig, O. P. (2018). *Systemic Lupus Erythematosus: Definitions, Contexts, Conflicts, Enigmas*. 9(March), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00387>
- Sharif, K., Amital, H., & Shoenfeld, Y. (2018). Autoimmunity Reviews The role of dietary sodium in autoimmune diseases: The salty truth. *Autoimmunity Reviews*, 17(11), 1069–1073. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.05.007>
- Sigaux, J., Semerano, L., Favre, G., Bessis, N., & Boissier, M. (2018). Salt , inflammatory joint disease , and autoimmunity. *Joint Bone Spine*, 85(4), 411–416. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.06.003>
- Smidowicz, A., & Regula, J. (2015). Effect of Nutritional Status and Dietary Patterns on Human Serum C-Reactive Protein and Interleukin-6 Concentrations. *Advances in Nutrition*, 6(6), 738. <https://doi.org/10.3945/AN.115.009415>
- Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in Immunology*, 9(APR), 754. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.00754>
- Todd, A., Macginley, R., Schollum, J., Williams, S., Sutherland, W., Mann, J., & Walker, J. (2012). Dietary sodium loading in normotensive healthy volunteers does not increase arterial vascular reactivity or blood pressure. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 17(3), 249–256. <https://doi.org/10.1111/J.1440-1797.2011.01550.X>
- Umare, V., Nadkarni, A., Nadkar, M., Rajadhyksha, A., Khadilkar, P., Ghosh, K., & Pradhan, V. (2017). Do high sensitivity C-reactive protein and serum interleukin-6 levels correlate with disease activity in systemic lupus erythematosuspatients? *Journal of Postgraduate Medicine*, 63(2), 92–95. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.188550>
- Vanhook, A. (2013). Exacerbating autoimmune disease with salt. *Science Signaling*, 6(273), 97.
- World Health Organization (WHO). (2020). *Salt reduction*. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>
- Wu, H., Huang, X., Qiu, H., Zhao, M., Liao, W., Yuan, S., & Xie, Y. (2016). High salt promotes autoimmunity by TET2-induced DNA demethylation and driving the differentiation of Tfh

- cells. *Nature Publishing Group*, May, 1–14. <https://doi.org/10.1038/srep28065>
- Xiao, Z. X., Hu, X., Zhang, X., Chen, Z., Wang, J., Jin, K., Cao, F. L., Sun, B., & Bellanti, J. A. (2020). High salt diet accelerates the progression of murine lupus through dendritic cells via the p38 MAPK and STAT1 signaling pathways. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, January. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0139-5>
- Yi, S. S., Curtis, C. J., Angell, S. Y., Anderson, C. A. M., Jung, M., & Kansagra, S. M. (2014). *Short Communication Highlighting the ratio of sodium to potassium in population-level dietary assessments: cross-sectional data from New York*. 17(11), 2484–2488. <https://doi.org/10.1017/S1368980014001293>
- Zhang, Z., Cogswell, M. E., Gillespie, C., Fang, J., Loustalot, F., Dai, S., Carriquiry, A. L., Kuklina, E. V, Hong, Y., Merritt, R., & Yang, Q. (2013). *Association between Usual Sodium and Potassium Intake and Blood Pressure and Hypertension among U . S . Adults : NHANES 2005 – 2010*. 8(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075289>

Table 1. Clinical characteristics of the SLE patients according to dietary Na:K ratio quartiles.

	Na:K ratio				P
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
Na:K ratio (mg/day)	0.44±0.10	0.74±0.08	1.02±0.07	1.68±0.62	<0.001
Demographic data					
Females n (%)	62 (88.6)	64 (91.4)	60 (23.7)	67 (95.7)	0.223
Age (years)	47.2±12.70	49.17±12.89	48.39±11.72	42.73±13.34	0.014
Anthropometric data					
Weight (Kg)	68.96±14.75	67.93±17.67	70.91±14.76	67.42±15.33	0.566
Height (m)	1.62±0.08	2.97±11.41	1.63±0.07	1.60±0.07	0.396
BMI (kg/m ²)	26.34±5.20	26.71±6.51	26.52±4.83	26.20±5.25	0.952
Fat mass percentage	34.14±8.84	35.11±9.55	34.21±7.73	32.91±8.66	0.633
Nutritional data					
Energy intake (kcal/day)	1722.57±485.59	1741.91±501.47	1919.01±492.02	1733.85±534.93	0.067
Carbohydrate intake (g/day)	179.04±59.72	176.04±63.73	199.07±58.94	181.41±58.04	0.104
Fat intake (g/day)	75.51±26.23	83.23±29.67	90.94±31.76	79.21±32.92	0.020
Protein intake (g/day)	78.25±31.64	70.57±22.76	74.63±25.26	70.08±25.06	0.222
Sodium intake (mg/day)	1424.70±668.32	1945.05±602.89	2568.65±720.67	3391.34±1839.73	<0.001
Potassium intake (mg/day)	3184.37±1228.63	2611.32±766.62	2504.14±640.69	2047.71±701.51	<0.001
Medication used					
Antimalarial use n (%)	57 (81.4)	58 (82.9)	52 (74.3)	55 (78.6)	0.609
Immunosuppressor use n (%)	36 (51.4)	23 (32.9)	20 (28.6)	25 (35.7)	0.030
Corticoid use n (%)	28 (40.0)	27 (38.6)	27 (38.6)	28 (40.0)	0.996
Cardiovascular risk factors					
Hypertension n (%)	23 (32.9)	24 (34.3)	23 (32.9)	16 (22.9)	0.431
Diabetes n (%)	3 (4.3)	2 (2.9)	2 (2.9)	3 (4.3)	0.937
Obesity n (%)	29 (41.4)	36 (51.4)	30 (42.9)	33 (47.1)	0.631
Dyslipidaemia n (%)	24 (34.4)	28 (40.0)	27 (38.6)	21 (30.0)	0.601
Smoking status n (%)	16 (22.9)	11 (15.7)	17 (24.3)	18 (25.7)	0.194

PUBLICACIONES

TC (mg/dL)	174.21±47.2 ₁	187.55±40.38	189.73±39.21	185.85±43.05	0.138
TG (mg/dL)	93.89±36.76	107.50±56.47	102.78±54.52	100.17±57.22	0.481
HDL-C (mg/dL)	58.19±15.04	60.89±20.31	57.62±13.36	54.25±13.85	0.109
LDL-C (mg/dL)	101.71±33.0 ₇	106.24±30.41	111.55±33.73	112.11±37.07	0.221
SBP (mmHg)	119.16±18.1 ₃	123.59±21.15	122.59±16.48	112.52±17.13	0.148
DBP (mmHg)	85.73±17.42	89.03±23.19	80.38±14.83	78.47±8.69	0.102
ABI	1.02±0.11	0.99±0.15	1.01±0.12	1.00±0.11	0.557

Data are expressed as mean and range or frequency and percentage.

*One-way ANOVA tests (continuous variables) or chi squared tests (categorical variables).

BMI= body mass index; SLE= systemic lupus erythematosus; TC = total cholesterol; TG = triglycerides; HDL= high density lipoprotein; LDL= low density lipoprotein; SBP= Systolic blood pressure; DBP= diastolic blood pressure; ABI= ankle brachial index.

Table 2. Clinical SLE disease activity variables according to dietary Na:K ratio quartiles.

	Na:K ratio				<i>P</i> <i>unadjusted</i>	<i>P</i> <i>adjusted*</i>
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4		
<i>n</i> (%)	70 (25)	70 (25)	70 (25)	70 (25)		
SLE duration (years)	9.08±6.46	8.75±6.28	9.87±7.12	8.58±6.61	0.669	0.885
Number of complications	3.37±1.16	3.58±1.54	3.43±1.34	3.14±1.26	0.268	0.253
SLEDAI score	2.54±2.83	2.73±2.69	2.43±2.71	3.06±2.70	0.542	0.627
SDI score	1.02±1.14	1.07±1.52	0.90±1.16	0.90±1.07	0.786	0.920
hsCRP (mg/dL)	3.11±3.50	3.02±3.34	3.37±6.79	3.16±4.83	0.978	0.932
Hcy (μmol/L)	11.82±4.21	14.16±8.01	12.95±11.16	11.02±3.02	0.138	0.236
Anti-dsDNA (IU/mL)	16.38±32.25	20.33±43.96	11.60±21.06	24.55±44.49	0.196	0.236
Complement C3 level (mg/dL)	103.46±25.44	110.34±32.50	112.87±25.64	109.37±28.55	0.243	0.396
Complement C4 level (mg/dL)	26.16±27.76	23.20±12.63	21.06±8.30	20.75±11.56	0.208	0.238

SLE= systemic lupus eritematosus; SLEDAI= systemic lupus erythematosus disease activity index; SDI = damage index for systemic lupus erythematosus; hsCRP= high-sensitivity C-reactive protein; Anti-dsDNA= Anti-double stranded DNA antibodies; Hcy= homocysteine

*Adjusted by age, sex, medical treatment (immunosuppressor, corticoid and antimalarial use) and body mass index (BMI).

Table 3. Beta estimates and confidence intervals for the association between dietary sodium, potassium and Na:K ratio and clinical disease activity parameters in SLE patients.

	Sodium intake		Potassium intake		Na:K ratio	
	β (95% CI)	<i>p</i> value	β (95% CI)	<i>p</i> value	β (95% CI)	<i>p</i> value
SLE duration (years)	0 (-0.001, 0.000)	0.215	-0.001 (-0.01, 0.000)	0.110	0.305 (-1.051, 1.662)	0.658
Number of complications	-3.863 (0.000, 0.000)	0.512	5.434 (0.000, 0.000)	0.505	-0.166 (-0.437, 0.105)	0.230
SLEDAI score	0.000 (0.000, 0.000)	0.141	7.236 (0.000, 0.000)	0.662	0.287 (-0.264, 0.838)	0.306
SDI score	-3.148 (0.000, 0.000)	0.550	-6.515 (0.000, 0.000)	0.371	0.029 (-0.214, 0.272)	0.813
hsCRP (mg/dL)	0.000 (-0.001, 0.000)	0.364	-0.001 (-0.001, 0.000)	0.090	0.150 (-0.869, 1.168)	0.772
Hcy (μmol/L)	0.000 (-0.001, 0.001)	0.544	0.000 (-0.001, 0.001)	0.709	-0.213 (-2.017, 1.591)	0.816
Anti-dsDNA (IU/mL)	0.005 (0.002, 0.008)	0.001	0.004 (-0.001, 0.008)	0.091	5.755 (-1.791, 13.300)	0.134
Complement C3 level (mg/dL)	-0.002 (-0.004, 0.00)	0.120	-0.004 (-0.007, -0.001)	0.021	-0.093 (-5.591, 5.406)	0.974
Complement C4 level (mg/dL)	-0.002 (-0.003, 0.000)	0.039	-0.001 (-0.003, 0.002)	0.612	-3.375 (-6.962, 0.211)	0.065

SLE= systemic lupus eritematosus; SLEDAI= systemic lupus erythematosus disease activity index; SDI = damage index for systemic lupus erythematosus; hsCRP= high-sensitivity C-reactive protein; Anti-dsDNA= Anti-double stranded DNA antibodies; Hcy= homocysteine

Data were adjusted by age, sex, medical treatment (immunosuppressor, corticoid and antimalarial use) and body mass index (BMI).

Table 4. Clinical disease activity and damage accrual index risk (odds ratio 95% confidence intervals) according to dietary sodium, potassium and Na:K ratio.

	Sodium intake			Potassium intake			Na:K ratio		
	(ref)	OR (95% CI)	p value	(ref)	OR (95% CI)	p value	(ref)	OR (95% CI)	p value
Active SLE^a									
Adjusted ^b	1	0.758 (0.402, 1.428)	0.391	1	0.817 (0.309, 2.160)	0.684	1	0.888 (0.432, 1.825)	0.746
Damage presence^c									
Adjusted ^b	1	0.897 (0.499, 1.611)	0.716	1	0.542 (0.212, 1.390)	0.203	1	0.799 (0.402, 1.589)	0.523
hsCRP > 3									
Adjusted ^b	1	2.237 (1.268, 3.947)	0.005	1	0.203 (0.069, 0.603)	0.004	1	1.284 (0.683, 2.415)	0.438

^a Active Systemic Lupus Erythematosus, defined by SLEDAI $\geq$ 5. SLEDAI= systemic lupus erythematosus disease activity index

^b Adjusted OR by age, sex, medical treatment (immunosuppressor, corticoid and antimalarial use) and BMI.

^c Damage presence was defined by an SDI $\geq$ 1. SDI = damage index for systemic lupus erythematosus. hs-CRP = high sensitivity C- reactive protein.

Publicación II. Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus patients with a Mediterranean dietary pattern.

Referencia: Delolmo-Romero S, Medina-Martínez I, Gil-Gutierrez R, Pocovi-Gerardino G, Correa-Rodríguez M, Ortego-Centeno N, Rueda-Medina B. Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus patients under Mediterranean diet. Medicina Clínica. 2023. Doi:10.1016/j.medcli.2023.10.009

Indicios de calidad: Q2, factor de impacto 3.9.

Original research.

Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus patients with a mediterranean dietary pattern

Running head title: Metabolic syndrome and systemic lupus erythematosus

Keywords: Systemic lupus erythematosus; metabolic syndrome; disease activity; damage index; Mediterranean diet.

Sara DelOlmo-Romero RN MSc ^{1,2*}, Irene Medina-Martínez RN MSc ^{1,2}, Rocio Gil-Gutierrez RN MSc ^{1,2}, Gabriela Pocovi-Gerardino RD PhD ¹, María Correa-Rodríguez RN PhD ^{1,2}, Norberto Ortego-Centeno MD PhD ^{1,3}, Blanca Rueda-Medina RN PhD^{1,2}.

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

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

³ Faculty of Medicine, University of Granada, Granada, Spain

*** Corresponding author: Sara DelOlmo-Romero.** University of Granada, Granada, Spain, Avenida de la Ilustración 60, Granada, Spain. E-mail: sdelolmo@correo.ugr.es
Tel.: +34 958 24 34 93

ORCID: Sara DELOLMO-ROMERO <https://orcid.org/0000-0001-6965-7279>

adherence to the MedDiet in our study sample. Additionally, MetS was associated with higher SDI and complement C3 levels but no with medication use.

Antecedentes y objetivos: El síndrome metabólico (SM) es una condición crónica proinflamatoria y protrombótica que exacerba resistencia a insulina, daño oxidativo y riesgo cardiovascular, más prevalente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), trastorno autoinmune multisistémico crónico. Objetivo del estudio fue determinar prevalencia de SM y asociación con características clínicas del LES, riesgo cardiovascular y patrón dietético en pacientes españoles con LES. **Diseño y métodos:** Estudio transversal, 293 pacientes (90,4% mujeres; edad media 46,85 (12,94)). Diagnóstico de SM según criterios National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. Se utilizó Índice de Actividad de la Enfermedad del LES (SLEDAI-2K) e Índice de Daño del LES para evaluar actividad de la enfermedad y daño relacionado con la enfermedad. Adherencia a la dieta mediterránea (DM) se evaluó mediante un cuestionario de 14 ítems sobre frecuencia y hábitos de consumo de alimentos. **Resultados:** 15% de pacientes con LES presentaron SM. Encontramos triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, presión arterial sistólica y perímetro cintura significativamente elevados ($p < 0,001$) en pacientes con SM. Pacientes con SM mostraron índice de daño SDI (1,70 (1,69) vs 0,88 (1,12); $p < 0,001$) y nivel de complemento C3 (118,70 (32,67) vs 107,55 (26,82); $p = 0,011$) significativamente elevados. No diferencias significativas según nivel de adherencia a DM. **Conclusiones:** Observamos menor prevalencia de SM en pacientes con LES que la descrita en estudios previos, podría deberse a la buena adherencia a la DM en

nuestra muestra. El SM se asoció con mayores niveles de SDI y complemento C3, no con el uso de medicación.

Keywords: systemic lupus erythematosus; metabolic syndrome; disease activity; damage index; Mediterranean diet.

Palabras clave: lupus sistémico eritematoso; síndrome metabólico; actividad de la enfermedad; índice de daño; dieta mediterránea.

1. INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic multi-systemic autoimmune disease with a wide range of clinical manifestations, including dermatological, neuropsychiatric, renal and cardiovascular symptoms¹. Additionally, inflammation in SLE promotes the development of endothelial damage, atherosclerosis and SLE progression, contributing to cardiovascular disease (CVD) risk¹.

Several studies have reported that CVD, including cerebrovascular diseases and coronary artery disease, is a major cause of morbidity and mortality among SLE patients. SLE patients show 3.04 increased risk of myocardial infarction and 1.96 higher risk of stroke compared to the general population². This increased CVD risk is attributed to a synergistic effect of traditional risk factors and SLE-related risk factors. The autoimmune response underlying the disease activity and progression is a CVD risk factor itself and has been implicated in the endothelial dysfunction, early atherogenesis and cardiac disease observed in SLE patients³.

In addition, traditional risk factors including older age, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, menopause and smoking, among others, have been associated with CVD risk in SLE patients similarly to that observed for the general population³.

Among traditional CVD risk factors, it is well established that the metabolic syndrome (MetS) predisposes to CVD increasing morbidity and mortality. MetS is recognized as a chronic proinflammatory and prothrombotic state that exacerbates insulin resistance, oxidative injury, and cardiovascular risk⁴. The MetS is considered to appear when the presence of visceral obesity, insulin resistance, hypertriglyceridemia, low high-density lipoprotein (HDL), or arterial hypertension occurs in a patient⁵.

It has been demonstrated a high MetS prevalence among SLE patients ranging from 21% to 47% depending on the geographical area and that SLE patients are more likely to have MetS compared to healthy controls⁶. This condition has been related with the development of new cardiovascular events doubling the risk of CVD, chronic kidney disease and diabetes mellitus in lupus patients^{7,8}. In addition, MetS in SLE patient's recent studies suggest that MetS may be predictive of disease activity or organ damage accrual. By other hand, conflicting results have been obtained regarding the association of MetS with SLE clinical factors such as disease activity, organ damage or clinical biomarkers⁹⁻¹⁷.

Thus, considering MetS as a contributor to the higher risk of cardiovascular disease and that there are conflicting results regarding its association with SLE clinical factors, we aimed to further investigate the prevalence and clinical factors associated with MetS in a cohort of SLE patients.

2. METHODS

2.1. Study population

A cross-sectional study was designed in a cohort of SLE patients recruited in Andalusia, Spain. All study participants met the SLE revised criteria of the American College of Rheumatology (ACR) or Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics Group (SLICC) criteria¹⁸. Exclusion criteria were fixed as follows: active infections, cerebrovascular disease, ischemic heart disease, major trauma or surgery in the previous six months, pregnancy, serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl or presence of another autoimmune and/or chronic condition not related with SLE (i.e., cancer, multiple sclerosis rheumatoid arthritis, type 1 diabetes). A total of 293 SLE met the inclusion criteria and gave written informed consent to be enrolled (90.4% females; mean age 46.87 ± 12.94 years). Demographic data (age, sex), lifestyle data (smoking, physical activity, energy intake, protein intake, carbohydrates intake, fats intake and adherence to Mediterranean Diet), medical history (time since diagnosis, medication intake, number of complications and cumulative clinical manifestations of the SLE) were obtained through a face-to-face medical consultation. To estimate total energy, proteins, carbohydrates and fats intakes, a 24-hour diet recall was used. Graphical food models and standard household measures were used in order to accurate the food quantities registration. To convert reported food and beverage intakes into nutrient intake the software "El Alimentador" (Fundación Alimentación Saludable. Madrid, Spain) was used. Adherence to the Mediterranean diet was assessed by the 14-item Mediterranean Diet Adherence questionnaire, that was previously validated by the PREvención con Dieta MEDiterránea group (PREDIMED)¹⁹, this questionnaire was administered by a trained nutritionist/dietitian in-person interview

with each participant. Mediterranean Diet Adherence questionnaire consists of 12 questions regarding food consumption frequency, as well as two questions about consumption habits regarding food considered typical of the Mediterranean diet pattern, over the past 6 months. Each question is scored either 0 or 1, and the total score ranges from 0 to 14 points. A higher score indicates a greater adherence to the Mediterranean diet. To assess Physical activity levels the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in its short form²⁰ was used. The study had the approval of the local ethics committees ("Comité Coordinador de Ética de la Investigación en Andalucía" (30-11-2016)), and was carried out considering the Declaration of Helsinki.

2.2. SLEDAI and SDI assessment

SLE disease activity was assessed with the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K)²¹, a list of 24 items, being 16 of them clinical items and eight correspond to laboratory results. The organ damage related to the disease was assessed using the SLICC/ACR damage index (SDI), which has been designed to assess irreversible damage in SLE patients, regardless of its cause²². Clinical manifestations of SLE including arthritis, discoid lupus, facial rash, hemolytic anemia, leucopenia, neurologic disorders, nephritis, oral mucosal ulceration, photosensitivity, thrombocytopenia and serositis were also examined.

2.3. Laboratory Measurements

A fasting venous blood sample was collected-between 07:30 and 10:00 AM and which was centrifuged for 15 min to collect the resulting serum. Levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were determined by immunoturbidimetric assays on a

Beckman Coulter analyzer (AU5800 analyzer, Beckman Coulter, CA, USA) (Beckman Coulter AU System CRP Latex Reagent). In addition, Hcy serum levels were estimated using enzymatic colorimetry in a Beckman Coulter analyzer (AU680, Beckman Coulter, CA) using the Axis-Shield liquid stable (LS) 2-part homocysteine reagent (Axis-Shield Diagnostics Ltd, Dundee, UK) Hcy levels, US) measurement). To quantify complement components C3 and C4 serum samples an immunoturbidimetric assay was performed (Beckman Coulter AU System CRP Latex Reagent).

2.4. Diagnostic criteria of MetS

Based on the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) criteria, individuals who meet at least 3 of the following 5 requirements were qualify as having MetS: high fasting glucose level, high blood pressure, low high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level, high triglyceride level and abdominal obesity²³. The cut points of each item are shown below in detail:

- 1) High blood glucose level: fasting blood glucose ≥ 110 mg/dL or diagnosed diabetes;
- 2) High blood pressure levels: systolic blood pressure ≥ 130 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg or history of hypertension;
- 3) Low HDL-C level: serum HDL-C concentration < 40 mg/dL for males and < 50 mg/dL for females;
- 4) High triglyceride level: serum triglyceride concentration ≥ 150 mg/dL;
- 5) Abdominal obesity: a waist circumference of ≥ 102 cm for males and ≥ 88 cm for females, as measured to the nearest 0.1 cm at the level of the navel, using a flexible steel tape.

2.5. Anthropometric data

After filling out a general information form, participants were instructed to put on light clothing (i.e., t-shirt and shorts) for physical examination. Once the participants were barefoot and wearing only their underwear, their body weight (kg) was measured using an electric scale (Tanita® BC-420-MA® Tokyo, Japan). Height was measured using a portable stadiometer (Seca® 213, Hamburg, Germany). Body mass index (BMI) was calculated by dividing weight (in kilograms) by height (in meters squared). BMI status was evaluated based on the World Health Organization previously fixed classification (normal: 18.5 to 24.9 kg/m²; overweight: 25.0 to 29.9 kg/m²; and obese: ≥30 kg/m²)²⁶. Waist circumference (WC) was calculated by taking the average of two measurements taken with a flexible steel tape (Lufkin W606PM®, Parsippany, NJ, USA) at the waist level (midpoint between the last rib and the iliac crest).

2.6. Blood pressure measurements

An automatic device (Omron® HEM 705 CP/Omron M6 Comfort, Omron® Healthcare Europe B.V., Hoofddorp, the Netherlands) was used to take blood pressure in accordance with the European Heart Society guidelines (on the right arm, with participants in a supine position after 10 min of rest)²⁴.

2.7. Statistical Analysis

All analyses were performed by using SPSS® Statistics version 21.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Continuous variables were reported as mean ± standard deviation, while categorical variables were expressed as percentages and frequencies. Kolmogorov–Smirnov test was used to verify normal distribution of data. Percentages were compared

using the Chi-squared test. Analysis of covariance (ANOVA) was used to analyze differences in clinical SLE disease activity and laboratory outcomes according to the presence of MetS after adjusting for age. Significance level was set at $p < 0.05$.

3. RESULTS

Table 1 shows the descriptive characteristics, clinical data, components of MetS, medication use and lifestyle factors of SLE patients with and without MetS. The majority of the participants were female (90.4%). The frequency of MetS in SLE patients according to the NCEP ATP III criteria was 15% (note that 66.9% of the participants had a medium or high adherence to Mediterranean diet). The individual MetS criteria met were: MetS WC (173/293, 59%), MetS HDL-C (105/293, 35.8%), MetS TG (36/293, 12.3%), MetS glucose (7/293, 2.4%), MetS SBP (37/293, 12.6%) and MetS DBP (47/293, 16%).

Interestingly, SLE patients with MetS had a significantly higher mean age than those without MetS (52.32 (12.97) vs 45.90 (12.71), $p=0.003$). In addition, anthropometric data including weight and consequently body mass index, were significantly higher in patients with MetS (81.84 (17.08) vs 66.73 (13.82), 31.27 (6.17) vs 25.53 (5.04); $p<0.001$ in both cases). Regarding clinical data and medication use, we observed that the number of lupus related complications was significantly higher in patients with MetS (3.84 (1.52) vs 3.31 (1.28), $p=0.012$).

As expected, SLE patients with MetS showed a significant increase of metabolic parameters such as high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides, systolic

blood pressure (SBP) and waist circumference ($p<0.001$ in all cases). In addition, a statistically significant difference was observed for the prescription of antihypertensive treatment ($p=0.004$) among SLE patients with MetS.

Table 2 shows the clinical disease activity and laboratory data of SLE with and without MetS. SDI scores were significantly higher in patients with MetS (1.70 (1.69) vs 0.88 (1.12), $p<0.001$) as well as the complement C3 level (118.70 (32.67) vs 107.55 (26.82), $p=0.011$).

When we compared the prevalence of SLE clinical manifestations between the two groups (discoid lupus, arthritis, mucosal ulceration, facial rash, photosensitivity, haemolytic anemia, thrombocytopenia, leukopenia, serositis, nephritis and neurologic) no significantly differences were observed in SLE patients with and without metabolic syndrome (Table 3).

4. DISCUSSION

In the current study, we investigated the prevalence and factors associated with MetS in a cohort of Spanish SLE patients. We observed that the prevalence of MetS in the study population was 15%, a prevalence lower to that found in previous studies conducted in other European countries, Iran, United State and United Kingdom^{6,9,25}. Geographical variation in MetS prevalence is well established with lower values in European countries. These differences are attributed to genetic background combined with lifestyle factors such as dietary patterns. In this line, it should be noted that more than half of the study participants showed moderate-high adherence to the mediterranean diet (MedDiet) in our

study population. Numerous cross-sectional and prospective studies have demonstrated the protective effect of adhering to the MedDiet on obesity and the enhancement of cardiometabolic risk markers, including those used for diagnosis MetS²⁶. Thus, the low prevalence of MetS in Spanish lupus patients may be due to the adherence of a protective dietary pattern such as Mediterranean Diet.

We also found that in Spanish SLE patients with MetS the mean age was significantly higher than in SLE patients without MetS. This result is consistent with previous relevant studies in the world general population²⁷ and with that reported for SLE patients, indicating increasing age is a factor associated with that MetS in SLE^{5,15,27}.

In our study, the most significant association of MetS individual components with SLE was with hypertriglyceridemia, low HDL-C, hypertension and high WC. These findings are in agreement with several studies in lupus patients, including meta-analysis, reporting that among MetS components, high TG and hypertension had the strongest association with SLE^{12,28,29}.

Previous studies have reported inconsistent results on the association of SLE disease activity and SLE-related damage. In our study population we found that SDI was higher in SLE patients with MetS than SLE patients without MetS in accordance with that observed in most of the studies conducted to date^{5,10,13}. However, we did not observe association of MetS with disease activity assessed with SLEDAI-2K, similarly to that reported in a previous study conducted in another Spanish population as well as in populations of different geographical origin^{4,7,10,11,20}. In contrast with these findings, other studies reported an association of SLEDAI with MetS. Interestingly, in most of the studies

reporting this association, SLE patients showed median values for SLEDAI much higher (< 4) than those observed in studies in which no association with SLEDAI is observed, as occurring in our study population with a median SLEDAI score of 2,77^{9,16,17,30}. These evidences suggest that it could be possible that only high scores of SLEDAI are contributing to the risk of developing MetS in SLE.

We also found that our cohort of SLE patients with MetS present high levels of proinflammatory markers than those without MetS, although only levels of complement C3 reached significant differences between groups, similarly to observed in previous studies^{16,17,30}.

Although, the deleterious effects of glucocorticoids on cardiovascular risk and MetS components have been well documented in our study and in agreement with previous results no association between corticoid use and MetS was observed^{9,13}.

This study had some limitations. First, as it was a cross-sectional study, it was subject to the restrictions that are inherent to this kind of design. A longitudinal prospective study would be needed to assess the influence of MetS on SLE activity, progression and CVD risk in our study population. Second, there is no uniform criterion for the MetS, which may lead to different results depending on the criteria employed. We employed the ATP III criteria which highlighted clinical symptoms, are simpler and more practical for clinical use. Third, the degree of disease activity in our sample was low (SLEDAI 2.77 (2.83)), which might underestimate the association between SLE and MetS. An important strength is the fact the present study was conducted in a well-characterized lupus cohort.

In conclusion, in a cohort of Andalusian SLE patients we observed that the prevalence of MetS was lower than that reported in most of previous studies. This might be a result of the moderate to high level of adherence to the MedDiet reported in our study sample. In addition, MetS was associated with higher SDI and complement C3 levels but no with medication use. Further longitudinal studies would be helpful to clarify the aspects that are still controversial about the role of the metabolic syndrome in SLE.

ACKNOWLEDGMENTS

This article is part of the PhD thesis development by Sara DeOlmo-Romero and is included in the PhD program of Public Health and Clinic Medicine of the University of Granada, Spain. The authors wish to thank the patients for their cooperation in this study.

REFERENCES

1. Zucchi D, Elefante E, Schilirò D, Signorini V, Trentin F, Bortoluzzi A, et al. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;**40**(1):4–14. doi: 10.55563/clinexprheumatol/nolysy.
2. Katayama Y, Yanai R, Itaya T, Nagamine Y, Tanigawa K, Miyawaki Y. Risk factors for cardiovascular diseases in patients with systemic lupus erythematosus: an umbrella review. *Clin Rheumatol*. 2023; **5**. doi: 10.1007/s10067-023-06608-6.
3. Guzmán-Martínez G, Marañón C, CYTED RIBLES Network, Blasini AM, González-Rumayor V, Muñoz-Louis R, et al. Immune mechanisms associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A path to potential biomarkers. *Front Immunol*. 2022; **13**:974826. doi: 10.3389/fimmu.2022.974826.
4. Perricone C, Ceccarelli F. High Fat Diet, Metabolic Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus: A Causal Loop. *Mediterr J Rheumatol*. 2020;**15**;**31**(2):172–3. doi: [10.31138/mjr.31.2.172](https://doi.org/10.31138/mjr.31.2.172).
5. Gigante A, Iannazzo F, Navarini L, Sgariglia MC, Margiotta DPE, Vaiarello V, et al. Metabolic syndrome and adipokine levels in systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2021;**40**(10):4253–8. doi: 10.1007/s10067-021-05731-6.
6. Sun C, Qin W, Zhang YH, Wu Y, Li Q, Liu M, et al. Prevalence and risk of metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2017;**20**(8):917–28. doi: 10.1111/1756-185X.13153.
7. Mok CC, Tse SM, Chan KL, Ho LY. Effect of the metabolic syndrome on organ damage and mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;**36**(3):389–95.

8. Mok CC. Metabolic syndrome and systemic lupus erythematosus: the connection. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;**15**(7):765–75. doi: 10.1080/1744666X.2019.1620601.
9. Apostolopoulos D, Vincent F, Hoi A, Morand E. Associations of metabolic syndrome in SLE. *Lupus Sci Med*. 2020;**7**(1):e000436. doi: 10.1136/lupus-2020-000436.
10. Bellomio V, Spindler A, Lucero E, Berman A, Sueldo R, Berman H, et al. Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;**18**(11):1019–25. doi: 10.1177/0961203309105876.
11. Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis*. 2007;**66**(2):208–14. doi: 10.1136/ard.2006.054973.
12. Hammam N, Rashad SM, Mohamed A a. A. Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus patients : Relationship to disease activity and neuropsychiatric lupus. *Z Rheumatol*. 2018;**77**(10):938–45.
13. Mobini M, Niksolat F, Mohammadpour RA, Dashti Dargahloo S, Marzban D. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: Association with disease activity, disease damage and age. *Int J Rheum Dis*. 2018;**21**(5):1023–30. doi: 10.1111/1756-185X.13276.
14. AM Negrón, MJ Molina, AM Mayor, VE Rodríguez, LM Vilá, Factors associated with metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Puerto Rico. *Lupus*. 2008;**17**(4):348-54. doi: 10.1177/0961203307086645.
15. Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, Lunt M, Donn R, Bae SC, et al. Impact of early disease factors on metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: Data from an

- international inception cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015; **74**(8):1530–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203933.
16. Sabio JM, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Jáimez J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodríguez del Aguila MDM, et al. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus.* 2008;**17**(9):849–59.
17. Sabio JM, Vargas-Hitos J, Zamora-Pasadas M, Mediavilla JD, Navarrete N, Ramirez A, et al. Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009 2009;**36**(10):2204–11. doi: 10.1177/0961203308093554.
18. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;**64**(8):2677–86. doi: 10.1002/art.34473.
19. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;**368**(14):1279–90. doi: 10.1056/NEJMoa1200303.
20. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;**35**(8):1381–95. doi: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.
21. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J Rheumatol.* 2002;**29**(2):288–91.
22. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;**19**(5):685–708. doi: 10.1016/j.berh.2005.03.010.

23. James M, Varghese TP, Sharma R, Chand S. Association Between Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus According to International Diabetic Federation and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Criteria: a Cross-sectional Study. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;**19**(1):437–43. doi: 10.1007/s40200-020-00523-2.
24. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;**34**(28):2159–219. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
25. Chew C, Reynolds JA, Lertratanakul A, Wu P, Urowitz M, Gladman DD, et al. Lower vitamin D is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in systemic lupus: Data from an international inception cohort. *Rheumatol U K*. 2021 Oct 1;**60**(10):4737–47. doi: 10.1093/rheumatology/keab090.
26. Bakaloudi DR, Chrysoula L, Kotzakioulafi E, Theodoridis X, Chourdakis M. Impact of the Level of Adherence to Mediterranean Diet on the Parameters of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2021;**13**(5):1514. doi: 10.3390/nu13051514.
27. Bolla E, Tentolouris N, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. Metabolic syndrome in antiphospholipid syndrome versus rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: Association with arterial thrombosis, cardiovascular risk biomarkers, physical activity, and coronary atherosclerotic plaques. *Front Immunol*. 2022;**13**: 1077166. doi: [10.3389/fimmu.2022.1077166](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1077166)

28. Wang Y, Huang Z, Xiao Y, Wan W, Yang X. The shared biomarkers and pathways of systemic lupus erythematosus and metabolic syndrome analyzed by bioinformatics combining machine learning algorithm and single-cell sequencing analysis. *Front Immunol.* 2022;**13**. doi: [10.3389/fimmu.2022.1015882](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1015882)
29. Hallajzadeh J, Khoramdad M, Izadi N, Karamzad N, Almasi-Hashiani A, Ayubi E, et al. The association between metabolic syndrome and its components with systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lupus.* 2018;**27**(6):899–912. doi: 10.1177/0961203317751047.
30. Fatemi A, Ghanbarian A, Sayedbonakdar Z, Kazemi M, Smiley A. Metabolic syndrome in Iranian patients with systemic lupus erythematosus and its determinants. *Clin Rheumatol.* 2018 Jun;**37**(6):1521–8. doi: 10.1007/s10067-017-3970-5.

Table 1. Descriptive characteristics, clinical data, components of MetS, medication use and lifestyle factors of SLE with and without metabolic syndrome by NCEP ATP III definition.

Characteristics	Total (n=293)	Patients with MetS (n=44)	Patients without MetS (n=249)	P value
Female	265 (90.4)	44 (15)	249 (85)	
Age (years)	46.87 (12.94)	52.32 (12.97)	45.90 (12.71)	0.003
Weight (kg)	69.00 (15.31)	81.84 (17.08)	66.73 (13.82)	<0.001
Height (m)	1.61 (0.07)	1.61 (0.07)	1.61 (0.078)	0.094
BMI (kg/m ²)	26.39 (5.61)	31.27 (6.17)	25.53 (5.04)	<0.001
Clinical data				
Time since diagnosis (years)	9.12 (6.58)	9.04 (6.29)	9.13 (6.64)	0.882
Numbers of complications	3.39 (1.33)	3.84 (1.52)	3.31 (1.28)	0.012
Laboratory markers				
hsCRP (mg/dl)	3.23 (4.89)	4.48 (4.37)	3.01 (4.95)	0.06
Hcy (μmol/l)	12.44 (7.25)	14.39 (8.46)	12.12 (7.00)	0.169
25(OH)D (ng/ml)	25.66 (13.25)	26.83 (12.50)	25.45 (13.40)	0.695
Medication used				
Antimalarial use	231 (79.4)	38 (86.4)	193 (78.1)	0.214
Immunosuppressor use	107 (36.8)	19 (43.2)	88 (35.6)	0.588
Corticoid use	114 (39.2)	19 (43.2)	95 (38.5)	0.777
Lifestyle variables				
Current smoking	1.78 (0.43)	1.75 (0.43)	1.78 (0.43)	0.595
Alcohol consumption	1.54 (0.60)	1.56 (0.54)	1.53 (0.61)	0.766
Coffee consumption	126 (54.5)	22 (53.7)	104 (54.7)	0.900
Physical activity	858.22 (1018.97)	508.20 (809.74)	901.43 (1037.85)	0.055
Total energy intake (kcal)	1785 (506.26)	1776.11 (496.76)	1787.13 (508.89)	0.403
Proteins (g)	73.48 (26.24)	68.95 (23.35)	74.28 (26.69)	0.063
Carbohydrates (g)	185.29 (61.43)	175.55 (57.60)	187.01 (62.03)	0.077
Total fat (g)	82.34 (30.79)	87.82 (32.31)	81.37 (30.48)	0.431
Saturated fat (g)	21.92 (12.72)	21.48 (15.71)	21.99 (12.16)	0.588

PUBLICACIONES

Monounsaturated fat (g)	34.84 (14.84)	36.98 (17.85)	34.46 (14.25)	0.595
Polyunsaturated fat (g)	10.84 (7.63)	11.71 (8.70)	10.68 (7.43)	0.629
Adherence to Mediterranean				
Diet				
Low adherence	97 (33.1)	18 (40.9)	79 (31.7)	0.233
Moderate-high adherence	196 (66.9)	26 (59.1)	170 (68.3)	0.233
MetS componens				
Waist circumference >90 cm (males) or >80 cm (females)	89.38 (13.40)	99.82 (13.65)	87.53 (12.50)	<0.001
HDL-C <40 mg/dl (males) or <50 mg/dl (females)	57.77 (15.74)	49.81 (15.52)	59.17 (15.38)	<0.001
Triglycerides >150 mg/dl	101.13 (51.29)	145.88 (73.00)	93.23 (41.90)	<0.001
Fasting glucose >100 mg/dl or on antidiabetic medication	85.47 (24.31)	92.27 (16.96)	84.25 (25.25)	0.083
Systolic BP >130 mmHg	120.16 (11.80)	133.45 (15.95)	117.82 (9.12)	<0.001
Diastolic BP >85 mmHg	84.00 (11.09)	86.24 (13.52)	83.60 (10.58)	0.102
Antihypertensive medication	92 (31.6)	22 (50)	70 (28.3)	0.004

Note. Data are expressed as mean and range or frequency and percentage. MetS= metabolic syndrome; BMI= Body Mass Index; SBP= systolic blood pressure; DBP= diastolic blood pressure; HDL-C= high-density lipoprotein; hs-CRP= high-sensitivity C-reactive protein; Hcy= homocysteine

One-way ANOVA tests (continuous variables) or chi-squared tests (categorical variables).

Table 2. Clinical SLE disease activity and laboratory data of SLE with and without metabolic syndrome by NCEP ATP III definition.

Characteristics	Total (n=293)	Patients with MetS (n=44)	Patients without MetS (n=249)	P value
Clinical activity				
SLEDAI score	2.77 (2.83)	2.61 (2.67)	2.80 (2.86)	0.828
SDI score	1.00 (1.25)	1.70 (1.69)	0.88 (1.12)	<0.001
Laboratory data				
hsCRP (mg/dL)	3.23 (4.89)	4.48 (4.37)	3.01 (4.95)	0.086
Hcy (μmol/L)	12.44 (7.25)	14.39 (8.46)	12.12 (7.00)	0.169
Complement C3 level (mg/dL)	109.23 (28.01)	118.70 (32.67)	107.55 (26.82)	0.011
Complement C4 level (mg/dL)	22.80 (16.69)	25.39 (13.02)	22.34 (17.24)	0.319

Note. Data are expressed as mean. MetS= metabolic syndrome; SLEDAI = systemic lupus erythematosus disease activity index; SDI = damage index for systemic lupus erythematosus; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; Hcy= homocysteine.

Table 3. Prevalence of clinical manifestations of SLE with and without metabolic syndrome by NCEP ATP III definition.

Characteristics	Total (n=293)	Patients with MetS (n=44)	Patients without MetS (n=249)	P value
Clinical manifestations				
Arthritis	155 (55.6)	20 (46.5)	135 (57.2)	0.194
Facial rash	150 (53.8)	23 (53.5)	127 (53.8)	0.969
Discoid lupus	37 (13.3)	5 (11.6)	32 (13.6)	0.731
Mucosal ulceration	145 (52.0)	18 (41.9)	127 (53.8)	0.149
Photosensitivity	189 (67.7)	28 (65.1)	161 (68.2)	0.689
Haemolytic anaemia	19 (6.8)	2 (4.7)	17 (7.2)	0.541
Leukopenia	168 (60.2)	28 (65.1)	140 (59.3)	0.475
Thrombocytopenia	41 (14.7)	8 (18.6)	33 (14.0)	0.431
Neurologic	37 (13.3)	7 (16.3)	30 (12.7)	0.526
Nephritis	73 (26.2)	15 (34.9)	58 (24.6)	0.157
Serositis	36 (12.9)	5 (11.6)	31 (13.1)	0.786

Note. Data are expressed as frequency and percentage.

Publicación III. Social health and its influence on metabolic health among a rural population: a cross sectional study.

Referencia: Delolmo-Romero S, Correa-Rodríguez M, Sánchez-Martínez M-C, Gil-Gutiérrez R, Ortego-Centeno N, Rueda-Medina B. Social Health and Its Influence on Metabolic Health Among a Rural Population: A Cross-Sectional Study. Clinical Nursing Research. 2024;33(1):9-18. doi:10.1177/10547738231184935

Indicios de calidad: Q3, factor de impacto 1.7.

TITLE: Social health and its influence on metabolic health among a rural population: a cross-sectional study

Abstract

The aim of this study was to estimate the prevalence of metabolic syndrome (MetS) in a Spanish rural population and assess differences in prevalence according to loneliness level, social isolation and social support. Cross-sectional study of 310 patients. MetS was defined by National Cholesterol Education Program - Third Adult Treatment Panel. The UCLA loneliness scale, Multidimensional Scale of Social Support, and Lubben Social Network Scale were used to assess loneliness, perceived social support, and social isolation. Almost half of the participants fulfilled MetS diagnosis criteria. Subjects with MetS showed significantly higher levels of loneliness, less social support and greater social isolation. Systolic blood pressure was significantly higher in socially isolated rural adults. Environmental factors may play a key role in the prevalence of MetS, so specific screening and prevention programs could help health professionals prevent the increasing rates of MetS in rural populations under these socially specific conditions of vulnerability.

Keywords: Loneliness, metabolic syndrome, risk factors, rural population, social isolation.

Introduction

Metabolic syndrome (MetS) comprises a group of at least three of five cardio-metabolic abnormalities: high blood pressure, central obesity, insulin resistance, elevated blood triglycerides, and atherogenic dyslipidemia (Rojas et al., 2021). This syndrome is a complex pathological state with incidence similar to that of a global epidemic. In Europe, the prevalence of MetS is 41% in men and 38% in women whereas, in Spain, it has been estimated at nearly 31% of all adults (Gallardo-Alfaro et al., 2020; Ling et al., 2020). This is especially relevant since MetS increases the risk of all-cause mortality by 1.5 and also represents a risk factor for the onset of chronic non-communicable degenerative diseases (NCDDs), including cardiovascular diseases (CVD), type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and some types of cancer (Gallardo-Alfaro et al., 2020; Rojas et al., 2021).

Complex interactions between the genetic and epigenetic makeup of an individual with environmental factors are reported to be responsible for the pathophysiology of MetS (Ramzan et al., 2021). However, the exact etiology underpinning the development of MetS remains to be fully established (Ramzan et al., 2021).

The evidence suggests that the incidence of MetS has been rising at an alarming rate, related largely to environmental factors (Tsao et al., 2020). Recent studies have highlighted the adverse effects that social isolation and loneliness have on the health and quality of life of subjects, leading to a clear deterioration of both (Hernández-Ascanio et al., 2022).

As a result, MetS is now both a public health concern and a clinical problem (Tsao et al., 2020). For this reason, patient diagnosis is important in order to improve the outcomes of the disease by applying lifestyle and risk factor modifications (Ahmed et al., 2022).

Numerous studies in the United States, South Africa, Korea, and China have identified a higher prevalence of MetS among rural populations (Lan et al., 2018; Nowicki et al., 2021). The

Prospective Urban and Rural Epidemiological Study Poland (PURE) found that within the group of people with MetS there were more rural residents (Czekajło et al., 2019). Similarly, Nowicki et al. found that people residing in rural areas had an approximately 30% higher probability of developing MetS compared to urban residents (Nowicki et al., 2021).

In parallel with the epidemic of metabolic disorders, loneliness and social isolation are also being recognized as epidemics within our societies due to their rapid increase. Loneliness and social isolation occur in approximately one third or more of older adults, with 5% often or always feeling lonely (Iamtrakul & Chayphong, 2022). People in rural areas may be at particular risk of loneliness. In addition to many rural areas being physically and socially isolated, rural residents are more likely than urban residents to report being in fair or poor health and are more likely to have certain chronic health conditions (Abshire et al., 2022).

The terms social isolation and loneliness are interrelated but describe different concepts. Social isolation has been defined as "the objective characteristics of one's relationships and refers to shortcomings in the size of their social network", whereas loneliness has been described as "the distressing subjective experience of lacking relationships or missing a certain level of quality in them" (Winterton et al., 2020). Living in a remote or rural location has been found to be a substantial risk factor for social isolation and loneliness, with many rural residents experiencing intense and chronic feelings of loneliness. Risk factors can be exacerbated by the geographical challenges inherent in accessing services due to inflexible or limited public transport links (Kelly et al., 2019).

It is well established that less social support, loneliness and social isolation are risk factors for all-cause morbidity and mortality with outcomes comparable to other risk factors such as smoking, lack of exercise, obesity, and high blood pressure (Fakoya et al., 2020). A lack of social support and social disengagement or feelings of loneliness are closely linked to cardiovascular diseases, depression, dementia, disability, cognitive decline, and mortality (Mehrabi & Béland, 2020). Interestingly, a few recent studies evidence that environmental

factors such as social support, loneliness and social isolation may affect the prevalence of MetS (Badcock et al., 2019; Kim et al., 2021; Winterton et al., 2020)

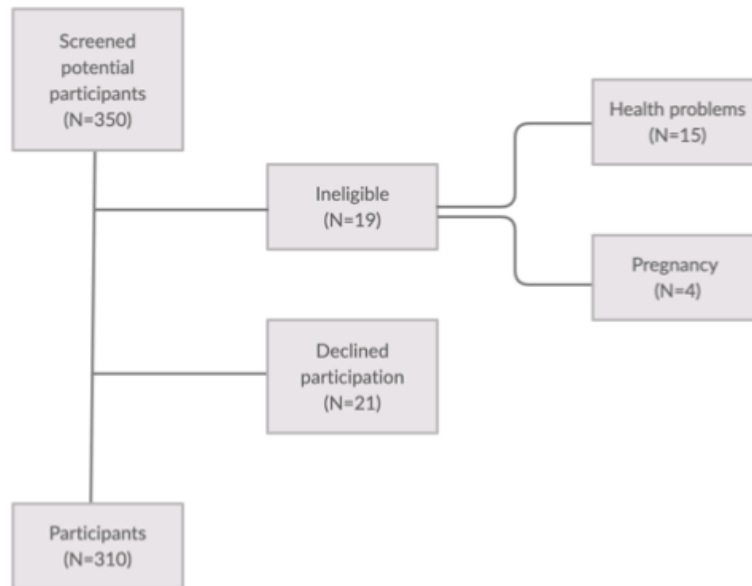
In this context and considering that MetS represents a major public health concern that may be influenced by environmental factors such as loneliness, social isolation, and low levels of social support, the aim of this study was to estimate the prevalence of MetS in a rural population in Spain and to investigate the differences in prevalence according to loneliness levels, social isolation, and social support, specifically in a rural population.

Material and methods

Study population

This cross-sectional study was conducted using residents in a rural area of Spain (Nerpio, Castilla la Mancha) from October 2021 to April 2022. A total of 350 patients >18 years of age were screened for participation after nursing consultations. Nineteen patients were deemed ineligible and 21 patients declined to participate. A flow diagram of participant recruitment is shown in Figure 1.

Figure 1. Flow diagram of participant recruitment. Created with Creately®



The inclusion criteria were: a) being a resident in the rural area of Nerpio; and b) being >18 years old. The following exclusion criteria were fixed: a) pregnancy; b) terminal disease; and c) mental illness which do not allow the assessment to be completed (e.g., dementia). Inclusion and exclusion criteria were self-reported by patients and confirmed by checking their medical records in nursing consultation. After receiving verbal and written information, a total of 310 patients who met the aforementioned inclusion criteria gave their written consent for participation. The local ethics committee approved the study protocol (14-09-2021), which was conducted in agreement with the Declaration of Helsinki. The study was carried out following the STROBE reporting checklist for observational research.

Sociodemographic characteristics

Firstly, each participant completed a structured questionnaire on their sociodemographic characteristics, including gender, age, civil status, socioeconomic status, and educational level.

MetS diagnostic criteria

According to the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), persons meeting at least 3 of the following 5 criteria qualify as having MetS: higher fasting glucose level, elevated blood pressure, lower high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level, higher triglyceride level, or abdominal obesity (James et al., 2020). These are defined below:

- 1) Elevated blood glucose: fasting blood glucose ≥ 110 mg/dL or a diagnosis of diabetes;
- 2) Elevated blood pressure (systolic blood pressure ≥ 130 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg) or a history of hypertension;
- 3) Low HDL-C: serum HDL-C concentration < 40 mg/dL for males and < 50 mg/dL for females;
- 4) Elevated triglyceride: serum triglyceride concentration ≥ 150 mg/dL;
- 5) Abdominal obesity: a waist circumference of ≥ 102 cm for males and ≥ 88 cm for females, as measured to the nearest 0.1 cm at the level of the navel, using a flexible steel tape.

Anthropometric data

After completing a general information questionnaire, participants were instructed to wear light clothing (e.g., a t-shirt and shorts) for the physical examination. Once the subjects were barefoot and, in their underwear, their body weight (kg) was measured using an electric scale (Tanita® BC-420-MA® Tokyo, Japan). Their height was measured with a portable stadiometer (Seca® 213, Hamburg, Germany). Body mass index (BMI) was calculated as $\text{kg}/\text{height} (\text{m}^2)$, and classified according to the World Health Organization (WHO) criteria (World Health Organization, 2000) (normal: 18.5 to 24.9 kg/m^2 ; overweight: 25.0 to 29.9 kg/m^2 ; and obese: ≥ 30 kg/m^2). Waist circumference (WC) was determined using the average of two measurements taken with a tape (Lufkin W606PM®, Parsippany, NJ, USA) at waist level (midway between the last rib and the iliac crest).

Blood pressure measurements

Blood pressure was taken using an automatic monitor (Omron® Healthcare Europe B.V., Hoofddorp, the Netherlands) following the recommendations of the European Heart Society: the patient's blood pressure was taken on the right arm, with the participants in a supine position and after 10 minutes of rest (ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension, 2013).

Blood collection analysis

For blood measurements, participants were instructed to fast for at least eight hours prior to the test, and abstain from exercise training, caffeine, nicotine, and alcohol for 12 hours before the clinical examination; they continued to take their regular medication. Capillary blood samples (40 µL) were collected to determine serum biochemical parameters, including fasting glucose and total cholesterol using portable Cardiocheck® equipment (Mexglobal SA, Parsippany, NJ, USA).

Loneliness assessment

The validated Spanish version of the UCLA loneliness scale was used to evaluate loneliness (Vázquez & Jiménez, 1994). This scale is a widely used unidimensional measure of loneliness showing significant correlation with other measures of loneliness (Deol et al., 2022). The UCLA Loneliness Scale comprises 20 items such as "Do you feel close to people?" and "Do you feel left out?" Patients rated each item on a 4-point scale, ranging from 1 (never) to 4 (always). Higher scores represent higher levels of loneliness (Chen et al., 2021).

Social support evaluation

The also validated Spanish version of the *Multidimensional Scale of Perceived Social Support (MSPSS)* was used to assess perceived social support (Landeta & Calvete, 2002). MSPSS is a 12-item scale that measures the perceived adequacy of social support from three domains: family, friends, and significant others. It has a three-factor structure, with each subscale comprising four items that address practical help, emotional support, the availability to discuss

problems, and help in decision making (Ercole et al., 2018; Grey et al., 2020). The participants were asked to indicate their agreement with items on a seven-point Likert scale, ranging from very strongly disagree to very strongly agree, yielding a score range from 12 to 84. (Grey et al., 2020).

Social isolation evaluation

To assess social isolation, the validated Spanish version of the *Lubben Social Network Scale (LSNS-6)* was administered (Granero et al., 2020). This consists of two sets of questions on family and friendship ties, with three items in each set, including the number of relatives/friends that the subject sees or hears from at least once a month, the number of relatives/friends they feel able to call for help, and the number of relatives/friends they feel able to talk to about private matters. Each item is scored from 0 to 5. The total score is an equally weighted sum of the six items, ranging from 0 to 30. Higher scores indicate larger social networks. Individuals with a score of less than 12 were classified as socially isolated, meaning that, on average, there were fewer than two individuals available for the social network aspects assessed (Lubben et al., 2006; Röhr et al., 2021; Wu & Sheng, 2021).

Statistical analysis.

IBM SPSS version 24 was used for all the analyses (IBM Statistical Program for Social Sciences SPSS Statistic, Corp., Armonk, New York). All the analyses were carried out by a blinded researcher. A descriptive analysis was developed to summarize the sociodemographic and clinical characteristics of the participants. Continuous variables were expressed as the mean $\pm$ the standard deviation, and categorical variables were recorded as numbers and percentages. The normal distribution of the variables was checked using the Kolmogorov–Smirnov test. All the variables had non-normal distributions so Mann-Whitney U and Fisher's exact test were employed. A comparison by sex of the baseline demographic and clinical data was made using the Student's *t*-test for continuous variables, or the Chi-square test for

categorical variables, with their non-parametric homologues, the Mann-Whitney U and Fisher's exact test being used as appropriate. The Kruskal-Wallis test was also used when outcomes did not reach normality. An analysis of covariance (ANCOVA) was used to examine the association between MetS prevalence, loneliness level, and social support, adjusted for sex, age, race, educational level, and monthly income. To analyze the differences in the MetS components according to loneliness level and social support, the participants were divided according to their median values for each variable. The cohort was therefore categorized into high levels of loneliness (UCLA $\geq$ 54.61) and low levels of loneliness (UCLA $<$ 54.61); low levels of social support (MSPSS $\geq$ 69.12) and high levels of social support (MSPSS $<$ 69.12); and individuals who were socially isolated (LSNS-6 $<$ 12) or not socially isolated (LSNS-6 $\geq$ 12). A 95% confidence interval (CI) was established, and significance was set at $p < 0.05$.

Results

The main characteristics of the study population according to gender are shown in Table 1. No significant differences were observed for age, civil status, educational level, or household income between men and women. As expected, anthropometric data including weight, height and waist circumference were higher in men than women. In terms of cardiovascular risk factors, significant differences between men and women were found for the presence of dyslipidemia, acute myocardial infarction, stroke, smoking status, and being a former smoker. Compared with women, men had significantly higher levels of total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), glucose, systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP). Among medications currently being taken, antidyslipidemic agents and uric acid treatments were significantly more common in men ($p=0.01$, $p=0.005$, respectively); nonetheless, the prevalence of thyroid treatment was significantly higher in women ($p=0.001$). With regard to metabolic parameters, 80.6% of the subjects had an increased waist circumference, 20.6% had low HDL cholesterol levels, 25.9% had high triglyceride levels, 31.6%

had increased fasting glucose, and 48.4% had systolic hypertension. It was found that 43.5% of the study sample fulfilled the diagnosis criteria for MetS. Also, men presented significantly higher values for fasting glucose and hypertension, and the prevalence of MetS was significantly higher in men than women (51.9% vs 37.7%; $p=0.018$)

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics according to sex (N=310)

Characteristic	Participants			p value
	Male	Female	Total	
	(N=127, 40.9%)	(N=183, 59.03%)	(N=310, 100%)	
Age (years)	59.49 ± 21.44	58.91 ± 18.39	59.15 ± 19.67	0.804
Civil status, n (%)				
Single	30 (23.6)	27 (14.7)	57 (18.3)	0.199
Living-in unit	6 (4.7)	9 (4.9)	15 (4.8)	
Married	77 (60.6)	121 (66.1)	198 (63.8)	
Separated or divorced	5 (3.9)	4 (2.1)	9 (2.9)	
Widow/widower	9 (7.0)	22 (12.0)	31 (10.0)	
Educational level, n (%)				
Illiterate	3 (2.3)	7 (3.8)	10 (3.2)	0.185
Reading and writing	44 (34.6)	57 (31.1)	101 (32.6)	
Secondary education	30 (23.6)	48 (26.2)	78 (25.2)	
Higher education	17 (13.3)	28 (15.3)	45 (14.5)	
University	25 (19.6)	21 (11.4)	46 (14.8)	
Others	5 (3.9)	19 (10.3)	24 (7.7)	
Monthly incomes, n (%)				
500-999 €	57 (44.8)	95 (51.9)	152 (49.0)	
1000-1999 €	49 (38.5)	61 (33.3)	110 (35.4)	

PUBLICACIONES

2000-2999 €	16 (12.5)	18 (9.8)	34 (10.9)	
3000-3999 €	3 (2.3)	3 (1.6)	6 (1.9)	0.609
4000-4999 €	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)	
>5000 €	1 (0.7)	5 (2.7)	6 (1.9)	
Anthropometric data				
Weight (Kg)	81.72 ± 15.36	71.86 ± 18.40	76.21 ± 17.75	0.001
Height (m)	168.15 ± 8.32	156.60 ± 8.68	161.42 ± 10.25	<0.001
BMI (kg/m ²)	29.67 ± 3.14	31.00 ± 6.61	30.43 ± 5.27	0.627
Waist circumference (cm)	101.71 ± 12.58	94.14 ± 14.80	97.41 ± 14.36	<0.001
Cardiovascular risk factors				
Hypertension, n (%)	70 (55.1)	81 (44.2)	151 (48.7)	0.078
Diabetes, n (%)	33 (25.9)	33 (18.03)	66 (21.2)	0.123
Dyslipidemia, n (%)	35 (27.5)	31 (16.9)	66 (21.2)	0.035
Cardiovascular disease, n (%)	29 (22.8)	32 (17.4)	61 (19.6)	0.308
Acute myocardial infarction, n (%)	11 (8.6)	0 (0)	11 (3.5)	<0.001
Stroke, n (%)	6 (4.7)	1 (0.5)	7 (2.2)	0.041
Smoking status, n (%)	16 (12.5)	26 (14.2)	42 (13.5)	<0.001
Former smoker, n (%)	58 (45.6)	29 (15.8)	87 (28.0)	<0.001
TC (mg/dL)	186.53 ± 39.04	169.92 ± 33.23	192.65 ± 36.04	0.015
TG (mg/dL)	133.92 ± 74.84	123.53 ± 59.14	127.78 ± 66.08	0.207
HDL-C (mg/dL)	53.14 ± 14.38	62.74 ± 14.08	58.79 ± 14.95	<0.001
LDL-C (mg/dL)	106.36 ± 33.93	110.39 ± 30.47	108.74 ± 31.94	0.292
Glucose (mg/dL)	101.83 ± 26.71	94.12 ± 22.07	97.29 ± 24.34	0.008
SBP (mmHg)	133.28 ± 15.35	126.54 ± 16.82	129.30 ± 16.55	<0.001
DBP (mmHg)	78.21 ± 10.17	75.72 ± 9.44	76.74 ± 9.80	0.030

Medication, n (%)				
Antidiabetic agents, n (%)	33 (25.9)	32 (17.4)	65 (20.9)	0.101
Antidyslipidemic agents, n (%)	38 (29.9)	31 (16.9)	69 (22.2)	0.010
Uric acid treatment, n (%)	13 (10.2)	4 (0.4)	17 (5.4)	0.005
Antidepressant drugs, n (%)	15 (11.8)	35 (19.1)	50 (16.1)	0.118
Thyroid treatment, n (%)	6 (4.7)	33 (18.03)	39 (12.5)	0.001
MetS components, n (%)				
Waist circumference >90 cm (males) or >80 cm (females)	106 (83.5)	144 (78.7)	250 (80.6)	0.368
HDL-C <40 mg/dl (males) or <50 mg/dl (females)	26 (20.5)	38 (20.8)	64 (20.6)	-
Triglycerides >150 mg/dl	36 (28.3)	44 (24.2)	80 (25.9)	0.489
Fasting glucose > 100 mg/dl or on antidiabetic medication	53 (41.7)	45 (24.6)	98 (31.6)	0.002
Systolic BP >130 mmHg or diastolic BP >85 mmHg	74 (58.3)	76 (41.5)	150 (48.4)	0.005
Antihypertensive medication, n (%)	69 (54.3)	84 (45.9)	153 (49.3)	0.179
MetS prevalence, n (%)	66 (51.9)	69 (37.7)	135 (43.5)	0.018

BMI: Body Mass Index; Tc: Total Cholesterol; TG: triglycerides; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure.

Table 2 shows loneliness level, social support, and social isolation according to MetS prevalence in the study cohort. The analysis of covariance showed that subjects with MetS had significant higher levels of loneliness ($p=0.001$), less social support ($p=0.032$), and greater social isolation ($p=0.005$) after adjusting by sex, age, race, educational level, and household incomes compared to subjects without MetS.

Table 2. Loneliness level, social support, and social isolation according to MetS prevalence (N=310)

Outcome	Participants		P value
	(N=310)		
	MetS (N=135)	No MetS (N=175)	
Loneliness level (ULS)	55.63 ± 4.76	53.82 ± 4.70	0.001
Social support (MSPSS)	65.89 ± 14.89	71.60 ± 11.25	0.032
Social isolation (LSNS-6)	14.51 ± 6.50	17.62 ± 5.73	0.005

ULS: UCLA Loneliness Scale; MSPSS: Multidimensional Scale of Perceived Social Support; LSNS-6: Lubben Social network Scale.

Differences in MetS components according to loneliness level, social support, and social isolation are presented in Table 3. Systolic blood pressure was significantly higher in rural adults who were socially isolated than non-socially-isolated individuals (131.52 ± 17.06 vs 128.35 ± 16.27 ; $p=0.004$). No significant differences among MetS components were observed for loneliness and social support.

Table 3. Differences in MetS components according to loneliness level and social support
(N=310)

MetS component	Social Outcomes								
	Loneliness level			Social support			Social isolation		
	(ULS)			(MPSS)			(LSNS-6)		
	High lonelines s	Low lonelines s	p value	High social support	Low social support	p value	Socially isolated	Not socially isolated	p value
HDL-C (mg/dL)	59.54 ± 15.16	57.82 ± 14.68	0.156	57.32 ± 14.31	59.78 ± 15.32	0.587	56.14±14. 17	59.4±15.1 6	0.496
TG (mg/dL)	128.29 ± 58.22	127.11 ± 75.52	0.859	129.75 ± 64.80	126.50 ± 67.06	0.865	127.71± 54.76	127.82± 70.35	0.495
SBP (mmHg)	129.80 ± 16.92	128.66 ± 16.10	0.875	133.07 ± 16.93	126.75 ± 15.82	0.837	131.52± 17.06	128.35± 16.27	0.004
DBP (mmHg)	76.67 ± 9.94	76.83 ± 9.67	0.960	75.14 ± 9.26	77.83 ± 10.04	0.095	75.28± 9.67	77.37± 9.82	0.284
Glucose (mg/dL)	97.17 ± 22.17	97.44 ± 26.89	0.458	103.65 ± 26.88	93.03 ± 21.52	0.244	102.43± 24.79	95.07± 23.86	0.227
Waist circumference (cm)	97.90 ± 15.00	96.75 ± 13.50	0.967	99.83 ± 14.12	95.84 ± 14.34	0.312	99.85± 13.36	96.25± 14.71	0.203

ULS: UCLA Loneliness Scale; MSPSS: Multidimensional Scale of Perceived Social Support; LSNS-6 Lubben Social Network Scale; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: TG: triglycerides; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure.

Discussion

In this study we found that adults from a rural area with MetS had significantly higher levels of loneliness, less social support, and greater social isolation, supporting the hypothesis that these environmental factors may play a key role in the prevalence of MetS. Moreover, we identified that almost half of the rural population studied fulfilled the MetS diagnosis criteria.

Several previous studies have proposed that loneliness and social isolation might be risk factors for the development of cardiometabolic abnormalities (Badcock et al., 2019; Cacioppo et al., 2015; Valtorta et al., 2016). Longitudinal research in human and animals concludes that loneliness is a potent social stressor that leads, *inter alia*, to an increased morning rise in cortisol and decreased glucocorticoid receptor sensitivity, indicating increased activity in the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis (Badcock et al., 2019; Cacioppo et al., 2015). These processes may increase the risk of lonely individuals developing MetS (Valtorta et al., 2016). Nevertheless, the mechanism by which social isolation impacts health outcomes is unclear for a number of reasons. Firstly, social isolation is associated with general morbidity and mortality rather than with the etiology of any specific disease. Secondly, the effects of social relationships on long-term morbidity and mortality take years to unfold and many cross-sectional studies do not take this into account (Winterton et al., 2020).

Interestingly, we also found that systolic blood pressure was significantly higher in socially isolated rural adults compared to non-socially isolated individuals. These findings are in line with previous work (Yang et al., 2013; 2016). In two studies, including 4323 participants aged 50 and older from the US and 1571 participants aged 57-85 of African-American or Hispanic ethnicity, Yang et al. reported a negative association between social integration and poor physical functioning and SBP (Yang et al., 2013, 2016). It has therefore been proposed that possible mechanisms through which social isolation may influence blood pressure levels include psychological stress and social contagion (behavior spread through a social network via the diffusion of information or the transmission of behavioral norms) (Nakagomi et al., 2022).

Additionally, our findings showed that the rate of MetS according to the NCEP ATP III was 43.5%, suggesting that the prevalence of MetS continues to increase in line with the dramatic rise in the prevalence of obesity. The observed prevalence is similar to that identified in studies of rural populations in Mongolia (Kim et al., 2021), Korea (Lee et al., 2018), and Poland (Czekajło et al., 2019). However, other studies in rural areas of China showed a prevalence of MetS ranging from 14.3% (Guo et al., 2017) to 24.2% (Ling et al., 2020), somewhat lower than in this study.

It should also be highlighted that we observed a higher prevalence of MetS in men than in women, similarly to that observed in other European populations (Gao et al., 2008). Nevertheless, previous studies conducted in rural areas of China and Iran (Guo et al., 2017; Hosein et al., 2020; Naghipour et al., 2021; Ying et al., 2021) showed the opposite tendency. These differences in prevalence can be attributed to differences in lifestyle, genetic factors, age, and sex structure of the population.

This study has some limitations that should be mentioned. Firstly, it was a cross-sectional study and, as such, was subject to the limitations inherent to this type of design. Longitudinal prospective research is needed to address the impact of loneliness, social support, and social isolation on MetS. Secondly, our study was carried out in a delimited geographical area; our findings will therefore require replication in further studies of populations of older adults from other areas and communities with different geographic and demographic profiles.

Despite its limitations, this study provides novel information, strengthening previous evidence that social health affects the prevalence of MetS in rural populations. Therefore, the use of an observational design allows us to analyze the environment and living conditions, which can provide useful and relevant information not available through other types of methods with which to develop multidisciplinary health care strategies adapted to the environment. To our knowledge, the present work is the first study to investigate the relationship between the metabolic syndrome and its components as a function of social factors in a rural Spanish

population, which, in addition to providing reliable data from a holistic perspective, can be helpful to understand the status of MS according to social health in other similar áreas of rural Spain, where socioeconomic and lifestyle can be similar.

In conclusion, adults from a rural area with MetS had significantly higher levels of loneliness, less social support, and greater social isolation, supporting the hypothesis that these environmental factors may play a key role in the prevalence of MetS. Future research is warranted to support these preliminary findings.

Relevance for clinical practice

Our findings suggest that social health might influence the metabolic health of a rural Spanish population. This, together with previous reports, highlights the relevance of considering social isolation and loneliness important factors to be screened for and assessed in clinical practice by healthcare professionals in general and nurses in particular.

The use of specific clinical practice guidelines and screening programmers focused on the social health of target populations would allow, firstly, the early detection of patients in situations of diminished social health who might be at a higher risk of developing MetS. In this way, individualized and tailored interventions could be implemented to ameliorate social isolation and loneliness, which would also would improve metabolic health in these populations considering their specific socioenvironmental conditions. It would also facilitate quality health education in good lifestyle behavior and the creation of robust healthcare team-patient support networks, tasks in which the nursing profession, as part of a multidisciplinary team, play a key role.

References

Abshire, D. A., Graves, J. M., Amiri, S., & Williams-Gilbert, W. (2022). Differences in Loneliness Across the Rural-Urban Continuum Among Adults Living in Washington State. *Journal of Rural Health*, 38(1), 187–193. <https://doi.org/10.1111/jrh.12535>

- Ahmed, M., Kumari, N., Mirgani, Z., Saeed, A., Ramadan, A., & Ahmed, M. H. (2022). Metabolic syndrome; Definition, Pathogenesis, Elements , and the Effects of medicinal plants on it ' s elements. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 1011–1022.
<https://doi.org/10.1007/s40200-021-00965-2>
- Badcock, J. C., Mackinnon, A., Waterreus, A., Watts, G. F., Castle, D., McGrath, J. J., Morgan, V. A. (2019). Loneliness in psychotic illness and its association with cardiometabolic disorders. *Schizophrenia Research*, 204, 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.09.021>
- Cacioppo, J. T., Cacioppo, S., Capitanio, J. P., & Cole, S. W. (2015). The neuroendocrinology of social isolation. *Annual Review of Psychology*, 66, 733–767. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015240>
- Chen, X., Qiu, N., Zhai, L., & Ren, G. (2021). Anxiety, Loneliness, Drug Craving, and Depression Among Substance Abusers in Sichuan Province, China. *Frontiers in Pharmacology*, 12(July), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.623360>
- Czekajło, A., Rózańska, D., Zatońska, K., Szuba, A., & Regulska-Ilow, B. (2019). Association between dietary patterns and metabolic syndrome in the selected population of Polish adults - Results of the PURE Poland Study. *European Journal of Public Health*, 29(2), 335–340.
<https://doi.org/10.1093/eurpub/ckv207>
- Deol, E. S., Yamashita, K., Elliott, S., Malmstorm, T. K., & Morley, J. E. (2022). Validation of the ALONE Scale: A Clinical Measure of Loneliness. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 26(5), 421–424. <https://doi.org/10.1007/s12603-022-1794-8>
- Ercole, M. de M., Durante, A., Biagioli, V., & Matarese, M. (2018). Psychometric evaluation of the Multidimensional Scale of Perceived Social Support (MSPSS) in people with chronic diseases. *Ann Ist Super Sanità*, 47(4), 363–372. <https://doi.org/10.4415/ANN>
- Fakoya, O. A., McCorry, N. K., & Donnelly, M. (2020). Loneliness and social isolation interventions for older adults: A scoping review of reviews. *BMC Public Health*, 20(1), 1–14.
<https://doi.org/10.1186/s12889-020-8251-6>

- Gallardo-Alfaro, L., Del Mar Bibiloni, M., Mascaró, C. M., Montemayor, S., Ruiz-Canela, M., Salas-Salvad, J., Corella, D., Fitó, M., Romaguera, D., Vioque, J., Alonso-Gómez, Á. M., Wärnberg, J., Martínez, J. A., Serra-Majem, L., Estruch, R., Fernández-García, J. C., Lapetra, J., Pintó, X., Ríos, A. G., Tur, J. A. (2020). Leisure-time physical activity, sedentary behaviour and diet quality are associated with metabolic syndrome severity: The PREDIMED-plus study. *Nutrients*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/nu12041013>
- Gao, W. G., Qiao, Q., Tuomilehto, J., Balkau, B., Ruotolo, G., Calor, G., Garancini, M. P., Alberti, K. M. M. G., & Stehouwer, C. D. A. (2008). Does the constellation of risk factors with and without abdominal adiposity associate with different cardiovascular mortality risk? *International Journal of Obesity*, 32(5), 757–762. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803797>
- Granero, M., Perman, G., Vazquez Peña, F., Barbaro, C. A., Zozaya, M. E., Martinez Infantino, V. S., Abdul, D., Giardini, G. S., Ramos, R. E., & Terrasa, S. A. (2020). Validación de la versión en español de la Escala de Red Social Lubben-6. *Revista de La Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba*, 77(4), 296–300. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v77.n4.28775>
- Grey, I., Arora, T., Thomas, J., Saneh, A., Tohme, P., & Abi-Habib, R. (2020). The role of perceived social support on depression and sleep during the COVID-19 pandemic. *Psychiatry research*, 293, 113452. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113452>
- Guo, H., Gao, X., Ma, R., Liu, J., Ding, Y., Zhang, M., Zhang, J., Mu, L., He, J., Yan, Y., Ma, J., Guo, S., & Wei, S. (2017). Prevalence of Metabolic Syndrome and its Associated Factors among Multi-ethnic Adults in Rural Areas in Xinjiang, China. *Scientific Reports*, 7(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17870-5>
- Hernández-Ascanio, J., Perula-de Torres, L. Á., Rich-Ruiz, M., González-Santos, J., Mielgo-Ayuso, J., González-Bernal, J., Roldán-Villalobos, A. M., Pérula - de Torres, C., Fernández-Márquez, R., Dios-Guerra, C., Urbano-Priego, M., Luna-Morales, S., Muñoz-Gómez, R., Gómez-Torres, M., Pastor-López, Á., Ibáñez-Fernández, M. J., Aguilera-López, M. D., González-Delgado, A., Garrido-Gálvez, D., ... Conde-Moya, P. (2022). Effectiveness of a

multicomponent intervention to reduce social isolation and loneliness in community-dwelling elders: A randomized clinical trial. *Nursing Open*, May 2022, 48–60.

<https://doi.org/10.1002/nop2.1277>

Hosein, M., Yazdanpanah, Sayyadipoor, S., Hojati, S. R., Nikmanesh, A., Farjam, M., & Homayounfar, R. (2020). The association of metabolic syndrome and its components with electrocardiogram parameters and abnormalities among an Iranian rural population: The Fasa Persian cohort study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 2975–2987. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S263093>

Iamtrakul, P., & Chayphong, S. (2022). Exploring the Influencing Factors on Living Alone and Social Isolation among Older Adults in Rural Areas of Thailand. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(21), 14572.

<https://doi.org/10.3390/ijerph192114572>

James, M., Varghese, T. P., Sharma, R., & Chand, S. (2020). Association Between Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus According to International Diabetic Federation and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Criteria: a Cross-sectional Study. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 19(1), 437–443. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00523-2>

Kelly, D., Steiner, A., Mazzei, M., & Baker, R. (2019). Filling a void? The role of social enterprise in addressing social isolation and loneliness in rural communities. *Journal of Rural Studies*, 70(January), 225–236. <https://doi.org/10.1016/j.jrurstud.2019.01.024>

Kim, J. H., Kim, H. L., Battushig, B., & Yoo, J. Y. (2021). Relationship between socio-demographics, body composition, emotional state, and social support on metabolic syndrome risk among adults in rural Mongolia. *PLoS ONE*, 16(9 September), 1–18.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254141>

Lan, Y., Mai, Z., Zhou, S., Liu, Y., Li, S., Zhao, Z., Duan, X., Cai, C., Deng, T., Zhu, W., Wu, W., & Zeng, G. (2018). Prevalence of metabolic syndrome in China: An up-dated cross-sectional

- study. *PLoS ONE*, 13(4), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196012>
- Landeta, O., & Calvete, E. (2002). Adaptation and validation of the multidimensional scale of perceived social support. *Ansiedad y Estrés*, 8(2–3), 173–182.
- Lee, S., Shin, Y., & Kim, Y. (2018). Risk of metabolic syndrome among middle-aged koreans from rural and urban areas. *Nutrients*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/nu10070859>
- Ling, B., Zhao, L., & Yi, J. (2020). Cross-sectional study of the prevalence and risk factors of metabolic syndrome in a rural population of the Qianjiang area. *Medicine*, 99(35), e21574. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021574>
- Lubben, J., Blozik, E., Gillmann, G., Iliffe, S., Von Kruse, W. R., Beck, J. C., & Stuck, A. E. (2006). Performance of an abbreviated version of the lubben social network scale among three European community-dwelling older adult populations. *Gerontologist*, 46(4), 503–513. <https://doi.org/10.1093/geront/46.4.503>
- Mehrabi, F., & Béland, F. (2020). Effects of social isolation, loneliness and frailty on health outcomes and their possible mediators and moderators in community-dwelling older adults: A scoping review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 90(June), 104119. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104119>
- Naghipour, M., Joukar, F., Nikbakht, H. A., Hassanipour, S., Asgharnezhad, M., Arab-Zozani, M., & Mansour-Ghanaei, F. (2021). High prevalence of metabolic syndrome and its related demographic factors in north of Iran: Results from the PERSIAN guilan cohort study. *International Journal of Endocrinology*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/8862456>
- Nakagomi, A., Yasufuku, Y., Ueno, T., & Kondo, K. (2022). *Social determinants of hypertension in high-income countries: A narrative literature review and future directions*. <https://doi.org/10.1038/s41440-022-00972-7>
- Nowicki, G. J., Ślusarska, B., Naylor, K., Prystupa, A., Rudnicka-Drożak, E., Halyuk, U., & Pokotylo, P. (2021). The relationship between the metabolic syndrome and the place of residence in the local community on the example of the janów lubelski district in eastern Poland:

- A population-based study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 14, 2041–2056. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S301639>
- Ramzan, F., Vickers, M. H., & Mithen, R. F. (2021). Epigenetics, microRNA and metabolic syndrome: A comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9). <https://doi.org/10.3390/ijms22095047>
- Röhr, S., Wittmann, F., Engel, C., Enzenbach, C., Witte, A. V., Villringer, A., Löffler, M., & Riedel-Heller, S. G. (2021). Social factors and the prevalence of social isolation in a population-based adult cohort. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. <https://doi.org/10.1007/s00127-021-02174-x>
- Rojas, M., Chávez-Castillo, M., Pirela, D., Parra, H., Nava, M., Chacín, M., Angarita, L., Añez, R., Salazar, J., Ortiz, R., Agüero, S. D., Gravini-Donado, M., Bermúdez, V., & Díaz-Camargo, E. (2021). Metabolic syndrome: Is it time to add the central nervous system? *Nutrients*, 13(7), 1–22. <https://doi.org/10.3390/nu13072254>
- Tsao, Y. C., Li, W. C., Yeh, W. C., Ueng, S. W. N., Chiu, S. Y. H., & Chen, J. Y. (2020). The association between metabolic syndrome and related factors among the community-dwelling indigenous population in Taiwan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(23), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijerph17238958>
- Valtorta, N. K., Kanaan, M., Gilbody, S., Ronzi, S., & Hanratty, B. (2016). Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: Systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies. *Heart*, 102(13), 1009–1016. <https://doi.org/10.1136/heartnl-2015-308790>
- Winterton, A., Rødevand, L., Westlye, L. T., Steen, N. E., Andreassen, O. A., & Quintana, D. S. (2020). Associations of loneliness and social isolation with cardiovascular and metabolic health: A systematic review and meta-analysis protocol. *Systematic Reviews*, 9(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01369-8>
- Vázquez, A. J., & Jiménez, R. (1994). R U L S: Escala De Soledad Ucla Revisada. Fiabilidad Y Validez De Una Version Española. *Journal of Health Psychology*, 6(1), 1–10.

- Wu, F., & Sheng, Y. (2021). Social isolation and health-promoting behaviors among older adults living with different health statuses: A cross-sectional study. *International Journal of Nursing Sciences*, 8(3), 304–309. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2021.05.007>
- Yang, Y. C., Boen, C., Gerken, K., Li, T., Schorpp, K., & Harris, K. M. (2016). Social relationships and physiological determinants of longevity across the human life span. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(3), 578–583. <https://doi.org/10.1073/pnas.1511085112>
- Yang, Y. C., Li, T., & Ji, Y. (2013). Impact of social integration on metabolic functions: Evidence from a nationally representative longitudinal study of US older adults. *BMC Public Health*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-1210>
- Ying, X., Yang, S., Li, S., Su, M., Wang, N., Chen, Y., Jiang, Q., & Fu, C. (2021). Prevalences of metabolic syndrome and its sex-specific association with socioeconomic status in rural China: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 21(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12074-z>

Notes

Ethical considerations

The study was approved by the local Ethics (Helsinki) Committee of Albacete (Spain) (2021-78).

Acknowledgements

The authors express their gratitude to the participants for taking part in this study.

Funding

No funding was obtained for this study.

Competing interests

The authors declare no competing interests

Data availability

The datasets used and analyzed during the study are available from the corresponding author on reasonable request.

RESUMEN DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El trabajo de la presente tesis doctoral se ha centrado en el análisis del estilo de vida, en especial de factores sociales y dietéticos, y su relación con diferentes aspectos clínicos de una patología autoinmune con es el LES (riesgos asociados, progresión o pronóstico) así como sobre aspectos problemas metabólicos. Estudios recientes demuestran la influencia del estilo de vida en el desarrollo y progresión de enfermedades crónicas inflamatorias, sin embargo, la influencia en enfermedades autoinmunes en general y en el LES en particular no se conoce en profundidad. Con respecto a la Dieta Mediterránea, en pacientes con LES no existe ningún estudio hasta la fecha que se haya centrado en investigar el impacto de la ingesta de sodio y potasio y en el AOVE, considerado el alimento estrella de este patrón de alimentación. En cuanto a los factores sociales, cada vez más estudios relacionan el aislamiento social, o la falta de integración y apoyo social, con el funcionamiento fisiológico en general y con trastornos metabólicos en particular, sin embargo, en la actualidad son muy escasos los estudios en este campo realizados en entornos rurales y no existen estudios sobre la influencia de estos factores en pacientes con LES.

Hoy en día, el manejo clínico de los pacientes con LES se centra en el control de síntomas, principalmente mediante la administración de fármacos corticoides e inmunosupresores, los cuales presentan múltiples efectos secundarios que influyen negativamente en la calidad de vida. Por tanto, el progreso en la investigación de nuevos enfoques terapéuticos centrados en el estilo de vida es fundamental para intentar disminuir el deterioro y la progresión de enfermedades autoinmunes, como el LES, con el objetivo de que estos pacientes gocen de una mayor calidad de vida.

A continuación, se detallan y discuten los hallazgos más relevantes obtenidos tras la realización de los diferentes estudios que conforman la presente Tesis Doctoral.

1. Influencia de la ingesta dietética de sodio, potasio y proporción sodio/potasio sobre la clínica y los factores de riesgo de ECV en pacientes con LES (publicación 1).

Los pacientes con LES presentan mayor riesgo de desarrollar ECV que la población general, siendo esta la principal causa de morbi-mortalidad (Kiani AN, Magner L, 2013; Magder & Petri, 2012). El aumento del riesgo de ECV en pacientes con LES es multifactorial, estando implicados tanto factores de riesgo específicos del LES (gravedad de la enfermedad, tratamiento farmacológico) como factores de riesgo tradicionales (obesidad, hipertensión, dislipemia) (Magder & Petri, 2012). Además, los procesos inflamatorios en el LES promueven el desarrollo de aterosclerosis, daño endotelial y progresión de la enfermedad, contribuyendo al riesgo de ECV (Bugata et al., 2018).

Destacar que, hasta la fecha no existían estudios previos sobre la posible asociación entre la ingesta de sodio, potasio y la proporción sodio/potasio con parámetros clínicos de la actividad de la enfermedad, acumulación de daño y factores de riesgo de ECV en pacientes con LES. Por ello, se planteó investigar en una población española con LES la influencia de estos componentes de la dieta en la enfermedad.

Nuestro estudio reveló que los pacientes con LES con una ingesta dietética elevada en sodio (> 2000 mg/día) y baja en potasio (< 3510 mg/día) tenían mayor riesgo de presentar niveles de hsCRP elevados, marcador inflamatorio relacionado con la actividad de la enfermedad y con el riesgo de ECV (Mok CC, 2014). También se observó asociación entre la ingesta de sodio en la dieta y los niveles de anti-dsDNA y complemento C4, mientras que la ingesta de potasio se relacionó con niveles de complemento C3. Estos resultados confirman que la ingesta de sodio y potasio en la dieta pueden desempeñar un papel importante en los marcadores relacionados con la actividad de la enfermedad en pacientes con LES.

La elevación de hsCRP, refractante de fase aguda sintetizado principalmente por los hepatocitos en respuesta a citoquinas como IL-6, IL1 β y TNF α , es un componente esencial de la respuesta de fase aguda a una variedad de alteraciones celulares como son infecciones, inflamación, trauma tisular y neoplasias (Sproston & Ashworth, 2018).

El estudio que hemos llevado a cabo es pionero en evaluar la posible influencia del sodio y el potasio de la dieta sobre los niveles de hsCRP en pacientes con LES. Nuestros datos revelaron que una ingesta elevada de sodio en la dieta y baja en potasio aumenta el riesgo de presentar hsCRP elevada, lo cual respalda los efectos adversos de la ingesta elevada de sodio y baja en potasio. En esta línea, estudios anteriores demuestran el efecto negativo de la ingesta elevada en sodio sobre las enfermedades autoinmunes al revertir los efectos supresores de las células T reguladoras (Tregs) y promover el cambio celular hacía los fenotipos proinflamatorios T helper (Th)-1 y Th17 (Sharif et al., 2018). Estudios previos basados en dietas ricas en potasio apoyan los resultados obtenidos en nuestro estudio. En una cohorte multiétnica, se investigó un modelo basado en el consumo de cereales integrales, frutas, frutos secos y verduras de hoja verde; los resultados mostraron una correlación inversa significativa con las concentraciones de hsCRP (Nettleton et al., 2006). Se obtuvieron los mismos resultados al examinar un patrón dietético caracterizado por un alto consumo de verdura, fruta, pescado y productos de soja (Nanri et al., 2008). También existen algunas publicaciones que no corroboran estos hallazgos. En un estudio aleatorizado controlado de intervención dietética en el que se administraron suplementos de sodio y potasio no se observaron modificaciones en las concentraciones de hsCRP en una población de (pre) hipertensos no tratados (Gijssbers et al., 2015). Del mismo modo, en ensayos controlados aleatorizados llevados a cabo en adultos con PAS elevada, la hsCRP no se alteró por la ingesta de sodio o potasio (Graham et al., 2014; Jablonski et al., 2013; Matthesen et al., 2012; Todd et al., 2012).

Estudios in vivo en modelos animales de LES (ratones) así como estudios in vitro, han demostrado que la ingesta elevada de sal en la dieta desempeña un importante papel en la etiología de las enfermedades autoinmunes y, específicamente en el desarrollo de LES (Minamino et al., 2021; Sharif et al., 2018; Sigaux et al., 2018; Xiao et al., 2020). En un estudio llevado a cabo en ratones con LES se observó que una dieta rica en sal favorecía la activación y maduración de las células dendríticas, así como sus características proinflamatorias (Xiao et al., 2020). Por otro lado, en un modelo animal de LES (ratones MRL/lpr), una dieta rica en sal se asoció con una menor supervivencia debido a una mayor gravedad de las anomalías histológicas renales, como

infiltrados linfocíticos, proliferación mesangial y depósitos de C3 e Ig G (Sigaux et al., 2018; H. Wu et al., 2016). Otras anomalías observadas como consecuencia de la dieta alta en sal incluyen aumento de los títulos de anti-dsDNA y proteinuria masiva (Sigaux et al., 2018; H. Wu et al., 2016). En nuestro estudio observamos una asociación significativa entre la ingesta de sodio en la dieta y los niveles de anti-dsDNA y complemento C4, mientras que la ingesta de potasio en la dieta se relacionó con el nivel de complemento C3. De forma similar un estudio muy reciente publicado en 2023 en el que se investigó la relación existente entre la ingesta de alimentos, microbiota/permeabilidad y los niveles de marcadores inflamatorios en pacientes con LES inactivo, ha confirmado que la ingesta de sodio se asociaba negativamente con los niveles de complemento C3 y C4 (Balmant et al., 2023).

Por tanto, nuestro estudio apoya y amplía los hallazgos previos que sugieren que la ingesta dietética de sodio y potasio podría influir sobre diferentes marcadores de actividad de la enfermedad en pacientes con LES.

Además, hay que destacar que en el presente estudio el 56.4% de los pacientes excedió la ingesta máxima de sodio recomendada por la OMS (> 2000 mg/día) y el 86.4% no alcanzó la ingesta dietética recomendada de potasio (> 3510 mg/día), en línea con lo que ocurre en la población adulta española (Elfassy et al., 2018). A su vez, se observó que el 75.7% de los pacientes superaba la proporción sodio-potasio objetivo de ≤ 6 mg/día. El National Health and Nutritional Examination Survey también ha notificado ingestas elevadas de sodio e insuficientes de potasio en una población adulta de Estados Unidos (Hoy & Goldman, 2012). Del mismo modo, los resultados de otros autores informan de una alta prevalencia de proporción sodio-potasio elevada, con rangos entre 1.4 y 1.7 mg/mg en adultos estadounidenses y chinos (J. Kim et al., 2017; Yi et al., 2014; Z. Zhang et al., 2013).

En base a estos datos, y debido al efecto deletéreo de la ingesta inadecuada de sodio y potasio sobre el riesgo cardiovascular y los marcadores de la actividad de la enfermedad, sería de gran interés implementar como parte de los cuidados de los pacientes con lupus educación nutricional enfocada a la reducción de la ingesta de sal junto con un aumento paralelo de la ingesta de potasio. En este sentido, sería de especial utilidad realizar seguimiento nutricional en pacientes con LES que incluya asesoramiento nutricional enfocado

en un consumo adecuado de sal, así como la monitorización del cálculo de ingesta dietética de sodio y potasio. Estas medidas se vienen aplicando en el seguimiento de pacientes con enfermedades crónicas como hipertensión y enfermedades cerebro-cardiovasculares (Carey et al., 2022; Viroli et al., 2021). Principalmente se debería hacer hincapié en las recomendaciones de la OMS para reducir la ingesta de sodio hasta 2g diarios como máximo y aumentar la ingesta de potasio en la dieta alcanzando un mínimo de 3,5g al día. En primer lugar, para disminuir el consumo de sodio se establecen las siguientes pautas de actuación: consumir preferiblemente alimentos frescos y mínimamente procesados, cocinar con poco o nada de sal añadida, sustituir la sal por hierbas y especias para dar sabor a los alimentos, limitar el uso de salsas, aderezos y productos instantáneos comerciales, limitar el consumo de alimentos procesados y retirar el salero de la mesa (OMS, 2013). Por otro lado, para incrementar la ingesta de potasio se recomienda consumir frutas y verduras frescas (OMS, 2013). De esta forma se podría contribuir a mejorar la salud cardiovascular de los pacientes con lupus.

2. Efectos de una intervención nutricional basada en DM suplementada con AOVE sobre factores de riesgo cardiovascular en pacientes con LES.

La DM es uno de los patrones dietéticos que ha mostrado un efecto protector más sólido sobre el riesgo cardiovascular. Además, estudios recientes muestran el impacto positivo de este patrón dietético en enfermedades autoinmunes, como el LES (Forsyth et al., 2018; Pocovi-Gerardino et al., 2021). Datos previos de nuestro grupo de investigación basados en un estudio transversal, demostraron que una adherencia media-alta a la DM mejora los parámetros de la actividad y evolución de la enfermedad, la acumulación del daño y el riesgo cardiovascular en pacientes con LES (Pocovi-Gerardino et al., 2021). Con el objetivo de confirmar estos hallazgos preliminares se planteó realizar una intervención nutricional basada en la suplementación de la dieta con 40 ml de AOVE en pacientes con LES que presentan una adherencia media-alta a la DM. Este es un estudio pionero, ya que hasta la fecha no se ha llevado a cabo ningún estudio de estas características en pacientes con lupus.

Los datos preliminares del análisis del efecto de la suplementación con AOVE en 20 pacientes con lupus muestran resultados muy interesantes. Como se puede observar en la tabla 2, transcurridos los seis meses de intervención nutricional mejoraron algunos parámetros antropométricos relacionados con el riesgo cardiovascular. Encontramos que el perímetro cintura, el perímetro cadera y el IMC disminuyeron de forma significativa. Este efecto se ha demostrado previamente en otras enfermedades como la diabetes mellitus y el síndrome metabólico (Jiménez-Sánchez et al., 2022; Yubero-Serrano et al., 2019).

Tabla 2. Información basal y tras administración de suplemento de AOVE en pacientes con LES

Variables	Basal	Post-intervención	p	Cohen's d
Datos antropométricos				
P. cintura (N= 20)	79.07 ± 13.17	77.45 ± 12.20	< 0.001	0.126
P. cadera (N= 20)	97.35 ± 13.24	95.67 ± 12.05	< 0.001	0.132
P. cintura-cadera (N=20)	0.81 ± 0.06	0.81 ± 0.67	0.003	0
IMC (N=20)	24.11 ± 5.59	23.90 ± 4.63	< 0.001	0.040
Factores de riesgo cardiovascular				
Colesterol total (N= 13)	183.07 ± 27.47	207.92 ± 26.79	0.154	-0.959
HDL-C (N= 13)	55.92 ± 11.42	58.53 ± 11.18	0.002	0.033
LDL-C (N = 13)	109.07 ± 24.01	127.38 ± 23.96	0.053	-0.787
Triglicéridos (N= 13)	90.38 ± 45.97	110.66 ± 66.46	0.003	0.431
PAS (N= 20)	116.25 ± 10.16	114.25 ± 9.93	0.037	0.793
PAD (N= 20)	72.55 ± 7.02	69.10 ± 7.29	0.754	0.482
Framingham (N= 13)	5.49 ± 3.07	5.41 ± 4.51	< 0.001	-0.174

P. cintura = perímetro cintura, P. cadera = perímetro cadera, P. cintura-cadera = perímetro cintura-cadera, IMC = índice de masa corporal, HDL-C = colesterol de lipoproteína de alta, LDL-C = colesterol de lipoproteína de baja densidad, PAS = presión arterial sistólica, PAD = presión arterial diastólica.

En relación con el perfil lipídico, en primer lugar se pudo observar un aumento significativo de los niveles de HDL-C tras la suplementación con AOVE. Este es un efecto muy positivo para la salud cardiovascular, puesto que se ha demostrado que el HDL-C contribuye a ralentizar el proceso de aterogénesis eliminando el colesterol total, inhibiendo la oxidación del LDL y disminuyendo la respuesta inflamatoria en la aterosclerosis (Yubero-Serrano et al., 2019). Sin embargo, también se observó un aumento de los niveles de LDLc y de triglicéridos, que tendrían un efecto negativo sobre el riesgo cardiovascular. Aunque en algunos estudios previos se ha observado que la suplementación con AOVE disminuye de forma significativa los niveles de LDL y

triglicéridos, y aumenta los de HDL , (Pérez-Vega et al., 2023). (Yubero-Serrano et al., 2019) un meta-análisis muy reciente en el que se analizó en conjunto un total de 33 ensayos clínicos que investigaron el efecto de la suplementación de AOVE tiene sobre el perfil lipídico, concluye que el consumo de AOVE no tiene efectos significativos sobre los niveles de triglicéridos, HDL-c y LDLc (Morvaridzadeh et al., 2024). Estos resultados contradictorios que se observan, no permiten establecer una conclusión definitiva sobre el efecto que la suplementación de AOVE tiene en el perfil lipídico en pacientes con SLE. Serán necesarios estudios con un grupo mas amplio de pacientes para clarificar los hallazgos de este análisis preliminar.

Por otro lado, observamos una disminución significativa de los niveles de PAS, lo cual podría deberse a las propiedades antioxidantes del AOVE. Este hallazgo coincide con los resultados de varios estudios llevados a cabo en humanos, los cuales han demostrado que el consumo diario de al menos dos cucharadas soperas de AOVE (20 ml) puede disminuir las cifras de PA (Casas et al., 2017).

De igual forma, se observa en los pacientes con LES una disminución significativa del riesgo cardiovascular medido mediante el Framingham. Este resultado coincide con los observados en múltiples estudios que han observado ampliamente el efecto positivo que ejerce el AOVE sobre el riesgo cardiovascular (Jiménez-Sánchez et al., 2022; Yubero-Serrano et al., 2019).

Estos hallazgos sugieren que en pacientes con LES la DM suplementada con AOVE tiene un efecto beneficioso mejorando algunos parámetros del riesgo cardiovascular. Así, por primera vez se ha podido constatar el mismo efecto protector del AOVE a nivel cardiovascular observado en enfermedades crónicas (hipertensión, dislipemia, obesidad) en pacientes con una patología autoinmune como el LES.

En otras enfermedades autoinmunes también se han evidenciado efectos beneficiosos de la suplementación de la dieta con AOVE. En pacientes con artritis reumatoide (AR) se ha demostrado que la suplementación con AOVE puede ayudar a prevenir y reducir los síntomas de la enfermedad (Santangelo et al., 2018). En un ensayo clínico de doble ciego llevado a cabo en atletas femeninas con AR, los resultados muestran que la fonoforesis a corto plazo con

AOVE (10 gramos; 12 sesiones) reduce el dolor y mejora la función física más rápido que el piroxicam en gel (antiinflamatorio no esteroideo) (Nakhostin-Roohi et al., 2016). Por tanto, este estudio muestra los beneficios antiinflamatorios del AOVE en aplicación tópica. De momento, en nuestro estudio no se han analizado los efectos que la suplementación con AOVE podría tener sobre aspectos clínicos del LES, planteándose como un análisis futuro para comprobar si al igual que en la AR, se produce una mejora de la clínica de la enfermedad.

Los resultados obtenidos tras la intervención nutricional son prometedores y apuntan hacia la utilidad de una estrategia no farmacológica, suplementación de la dieta con AOVE, como complemento al tratamiento habitual de los pacientes con LES y que permitiría mejorar el riesgo cardiovascular. Sin embargo, debido al pequeño tamaño muestral incluido, será necesario realizar estudios futuros que incluyan un número mayor de pacientes para confirmar estos hallazgos preliminares.

3. Prevalencia de SM y su asociación con las características clínicas, el riesgo cardiovascular y el patrón dietético en una población de pacientes españoles con LES (publicación 2)

El SM es más prevalente en pacientes con LES que en población general, se trata de una condición crónica proinflamatoria y protrombótica que exacerba la resistencia a la insulina, el daño oxidativo y el riesgo cardiovascular (Perricone & Ceccarelli, 2020). Este síndrome se ha relacionado con el desarrollo de nuevos eventos cardiovasculares, duplicando el riesgo de ECV, enfermedad renal crónica y diabetes mellitus en pacientes con LES (Mok et al., 2018; Mok, 2019).

Puesto que existen resultados contradictorios respecto a la asociación del SM con factores clínicos de LES, se decidió investigar más a fondo la prevalencia y factores clínicos asociados al SM en una cohorte de pacientes españoles con LES.

Nuestros resultados revelaron una menor prevalencia de SM en nuestra población (15%) al compararla con estudios previos llevados a cabo en otros países de Europa, Irán, Estados Unidos y Reino Unido (Apostolopoulos et al., 2020; Chew et al., 2021; C. Sun et al., 2017). Existe variación geográfica en cuanto a la prevalencia de SM, en los países europeos se observan valores inferiores. Estas diferencias podrían atribuirse a antecedentes genéticos combinados con factores del estilo de vida, como los patrones dietéticos. En este sentido, debemos destacar que nuestro estudio los participantes tenían una adherencia media-alta a la Dieta Mediterránea. Numerosos estudios han demostrado el efecto protector de la DM sobre la obesidad, así como la influencia positiva en marcadores de riesgo cardiometabólico, incluidos los empleados para el diagnóstico de SM (Bakaloudi et al., 2021), lo cual podría explicar la menor prevalencia observada de SM en nuestra cohorte.

También observamos que la media de edad en los pacientes con LES y SM fue significativamente mayor que en los pacientes con LES que no cumplían criterios de SM. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en estudios previos realizados en población general y con los llevados a cabo en pacientes con LES, lo cual indica que el aumento de la edad es un factor asociado al desarrollo de SM en pacientes con LES (Bolla et al., 2023; Gigante et al., 2021; Parker et al., 2015).

En nuestro estudio, los componentes individuales de SM que se asociaron significativamente con el LES fueron la hipertrigliceridemia, el HDL-C bajo, la hipertensión y el perímetro cintura elevado. De forma similar, los resultados de diversos estudios previos llevados a cabo en pacientes con LES, los componentes de SM que más se asocian con el LES son los triglicéridos elevados y la hipertensión (Hallajzadeh et al., 2018; Hammam et al., 2018; Y. Wang et al., 2022).

En concordancia con los resultados que muestran la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha, observamos que el SDI era mayor en los pacientes con LES que presentaban SM (Bellomio et al., 2009; Gigante et al., 2021; Mobini et al., 2018). Sin embargo, los resultados obtenidos no mostraron asociación entre SM y actividad de la enfermedad evaluada con SLEDAI-2K, coincidiendo con lo reportado en un estudio previo realizado en otra población española así como en poblaciones de diferente origen geográfico (Bellomio et al., 2009; Chung et al., 2007; Mok et al., 2018; Perricone & Ceccarelli, 2020). Por el contrario, existen estudios cuyos resultados muestran una asociación entre SLEDAI y SM. Curiosamente, en la mayoría de los estudios en los que se observa esta asociación, los pacientes con LES presentan valores de SLEDAI muy superiores a los de nuestro estudio (2.77) (Apostolopoulos et al., 2020; Fatemi et al., 2018; J. M. Sabio et al., 2008, 2009). Esta evidencia sugiere que las puntuaciones altas de SLEDAI podrían estar contribuyendo al riesgo de desarrollar SM en el LES, hecho que no se observa en nuestra población de estudio al presentar de base bajas puntuaciones de SLEDAI. Por tanto, se hacen necesarios más estudios para poder dilucidar la influencia aún controvertida del SM en la actividad del LES.

También observamos que nuestra cohorte de pacientes con LES y SM presentaron niveles más elevados de marcadores proinflamatorios que los que no cumplían criterios de SM, aunque solo los niveles de complemento C3 alcanzaron diferencias significativas, de forma similar a los resultados mostrados en estudios anteriores (Fatemi et al., 2018; J. M. Sabio et al., 2008, 2009).

Por otro lado, mencionar que a pesar de que los efectos deletéreos de los glucocorticoides sobre el riesgo cardiovascular están bien documentados, en nuestro estudio no hemos observado asociación entre el uso de corticoides y el

SM, estos resultados coinciden con estudios previos (Apostolopoulos et al., 2020; Mobini et al., 2018).

Los resultados mostrados en la sección anterior, serían también de gran interés en relación al SM en el LES. La intervención con AOVE ha mejorado en los pacientes el perímetro de la cintura, los niveles de HDL y de PAS, tres parámetros que se incluyen en los criterios del SM. De esta forma podríamos intervenir para reducir los factores de riesgo de desarrollar SM en pacientes con LES mediante educación para la salud orientada a seguir el patrón de DM, haciendo especial hincapié en la ingesta de AOVE.

4. Influencia de factores sociales (niveles de soledad, aislamiento social y apoyo social percibido) sobre la prevalencia del SM (publicación 3).

La etiología exacta que subyace al desarrollo del SM no se conoce con exactitud, pero se cree que este estado patológico se debe a complejas interacciones entre la composición genética y epigenética de un individuo junto con los factores ambientales (Ramzan et al., 2021; Tsao et al., 2020).

Recientemente se está demostrado que ciertos factores sociales como el escaso apoyo social, la soledad y el aislamiento social son factores de riesgo de morbi-mortalidad por todas las causas con resultados comparables a los factores ambientales de riesgo como el tabaquismo, la falta de ejercicio, la obesidad y la HTA (Fakoya et al., 2020). Estos factores sociales se relacionan estrechamente con el desarrollo de ECV, depresión, demencia, discapacidad, deterioro cognitivo y SM (Badcock et al., 2019; J. H. Kim et al., 2021; Mehrabi & Béland, 2020; Winterton et al., 2020).

Las personas que viven en el medio rural pueden sufrir de forma especialmente relevante soledad, aislamiento social o escaso apoyo social (Hussain et al., 2023). De esta forma serían más vulnerables al ver afectada también su salud metabólica. Sin embargo, son escasos los estudios previos sobre la influencia de factores sociales en el SM. En base a ello, se planteó llevar a cabo un estudio para estimar la prevalencia de SM en una población rural española, así como las diferencias en la prevalencia según niveles de soledad, aislamiento social y apoyo social percibido.

En el estudio que llevamos a cabo, observamos que casi la mitad de la población rural estudiada cumplía criterios diagnósticos de SM. La tasa de SM según NCEP ATP III fue de 43.5%, en concordancia con los datos que apuntan a que la prevalencia de SM sigue aumentando en consonancia con el aumento de la prevalencia de obesidad. La prevalencia observada es similar a la identificada en estudios de poblaciones rurales en Mongolia (J. H. Kim et al., 2021), Corea (Lee et al., 2018) y Polonia (Czekajło et al., 2019). Sin embargo, otros estudios en zonas rurales de China mostraron una prevalencia de SM que oscilaba entre el 14.3% (Guo et al., 2017) y el 24.2% (Ling et al., 2020), algo inferior a la de este estudio. Asimismo, cabe destacar que observamos una mayor prevalencia de SM en hombres, similar a la observada en otras

poblaciones europeas (Gao et al., 2008). Sin embargo, estudios previos realizados en zonas rurales de China e Irán (Guo et al., 2017; Hosein et al., 2020; Naghipour et al., 2021; Ying et al., 2021) mostraron tendencias opuestas. Estas diferencias en cuanto a prevalencia de SM en distintas poblaciones rurales pueden atribuirse a diferencias en el estilo de vida, factores genéticos o la edad.

Por otro lado, los participantes con SM presentaban niveles significativamente mayores de soledad, aislamiento social y escaso apoyo social percibido. Estos resultados coinciden con múltiples estudios revisados, los cuales relacionan estos factores sociales con enfermedades cardiometabólicas y mortalidad, sobre todo en personas mayores (Winterton et al., 2020).

Estudios previos han propuesto que la soledad y el aislamiento social podrían ser factores de riesgo para el desarrollo de anomalías cardiometabólicas (Badcock et al., 2019; Cacioppo et al., 2015; Valtorta et al., 2016). Estudios longitudinales llevados a cabo en humanos y animales concluyen que la soledad es un potente estresor social que conduce, entre otras cosas, a un aumento matutino del cortisol y a una disminución de la sensibilidad del receptor de glucocorticoides, lo que da lugar a una mayor actividad en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenocortical, aumentando el riesgo de desarrollar SM (Badcock et al., 2019; Cacioppo et al., 2015; Valtorta et al., 2016). Estos procesos pueden aumentar el riesgo de que los individuos solitarios desarrollen SM (Valtorta et al., 2016). En cambio, el mecanismo por el cual el aislamiento social influye en los resultados de salud no está claro por varias razones. En primer lugar, el aislamiento social se asocia con la morbilidad y la mortalidad general más que con la etiología de una enfermedad específica. En segundo lugar, los efectos de las relaciones sociales sobre la morbilidad y la mortalidad a largo plazo tardan años en manifestarse y muchos estudios transversales no lo tienen en cuenta (Winterton et al., 2020).

En nuestro estudio y coincidiendo con los hallazgos anteriores, encontramos que niveles de presión arterial sistólica más elevados en personas que se encontraban socialmente aisladas en comparación con individuos no aislados socialmente (Y. C. Yang et al., 2013, 2016). En dos estudios, que incluyeron a 4323 participantes mayores de 50 años de Estados Unidos y 1571 participantes de entre 57 y 85 años de etnia afroamericana o hispana, observaron una asociación negativa entre la integración social y el mal

funcionamiento físico y la PAS (Y. C. Yang et al., 2013, 2016). Los mecanismos propuestos a través de los cuales el aislamiento social puede influir en los niveles de PA incluyen el estrés psicológico y el contagio social (comportamiento extendido por medio de una red social mediante la difusión de información o la transmisión de normas de comportamiento) (Nakagomi et al., 2022).

Nuestros resultados sugieren que factores sociales como la soledad, el aislamiento social y el apoyo social podrían desempeñar un papel clave en la elevada prevalencia de SM en esta población rural. Estos datos apoyan los encontrados en otros estudios y resaltan la importancia de incluir los aspectos sociales en la prevención de las enfermedades crónicas.

En este sentido sería interesante implementar estrategias de cribado centradas en la salud social, que podrían llevar a cabo los profesionales sanitarios en general y las enfermeras en particular, para detectar poblaciones de riesgo. De este modo, se podrían llevar a cabo intervenciones individualizadas y adaptadas teniendo en cuenta las condiciones socioambientales en cada caso concreto, para disminuir el aislamiento social y la soledad. También sería interesante la ejecución de programas de acción comunitaria centrados en la salud social y metabólica de la población, así como la creación de redes sólidas de apoyo equipo sanitario-paciente.

En los últimos años han ido aumentando las intervenciones promovidas por atención primaria enfocadas en la soledad y el aislamiento social. Sin embargo, hasta la fecha no existen programas específicos para la detección, abordaje y seguimiento de estos factores sociales que repercuten en la salud de la población (Galvez-Hernandez et al., 2022). Se pueden identificar algunos factores que influyen en la implementación de las intervenciones y en los resultados, como definir con exactitud las vías de derivación de pacientes, diseñar intervenciones con un enfoque multidisciplinar, disponer de profesionales formados en habilidades sociales y plantear intervenciones accesibles, duraderas y adaptadas a la población (Galvez-Hernandez et al., 2022).

Recientemente un estudio de las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina en Estado Unidos (National Academies of Sciences Engineering and Medicine., 2020) recomendó aumentar las actividades relacionadas con la prevención, actuación y evaluación ante situaciones de soledad y aislamiento

social, basándolas en la integración de atención primaria, atención especializada y entidades no sanitarias (organizaciones del tercer sector, grupos de voluntarios). De esta forma, se podrían complementar los tratamientos médicos con recursos adicionales para fortalecer las redes sociales de los adultos mayores o responder a problemas médicos subyacentes (por ejemplo, pérdida de audición que limita la sociabilidad) (National Academies of Sciences Engineering and Medicine., 2020).

CONCLUSIONES

- Una dieta rica en sodio y baja en potasio podría influir negativamente en los marcadores relacionados con la actividad de la enfermedad en pacientes con LES.
- La suplementación con AOVE en la dieta, puede disminuir el riesgo cardiovascular asociado al LES, influyendo positivamente sobre factores de riesgo asociados como la PA y parámetros antropométricos (perímetro cintura, perímetro cadera e IMC).
- La prevalencia de SM en pacientes con LES que presentan una adherencia moderada-alta a la DM parece ser menor la observada en pacientes que no sigue este patrón dietético. La presencia de SM se asocia con mayor actividad de la enfermedad en los pacientes con LES.
- Los factores sociales como el nivel de soledad, el aislamiento social y el apoyo social percibido pueden desempeñar un papel clave en la prevalencia de SM en población rural.

FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Los resultados expuestos en la presente Tesis Doctoral nos llevan al planteamiento de futuras líneas de investigación.

En cuanto al análisis de la intervención nutricional con suplementación de AOVE en pacientes con LES, los resultados preliminares sugieren un impacto positivo en los factores de riesgo de ECV. Por ello, es necesario continuar con este estudio de intervención nutricional para ampliar el tamaño poblacional incluido y profundizar los hallazgos de esta línea de investigación. Además, puesto que no existen estudios al respecto, sería muy interesante analizar los efectos de esta intervención nutricional no solo en la influencia sobre factores de riesgo de ECV, sino también en aspectos clínicos del LES como la actividad o daño acumulado y en aspectos moleculares como la epigenética y microbiota en pacientes con lupus.

La suplementación con AOVE ha demostrado tener efectos beneficiosos en aspectos clínicos de otras enfermedades autoinmunes como diabetes mellitus tipo 1 y artritis reumatoide (Cutruzzolà et al., 2021; Rondanelli et al., 2021). De la misma forma, cabría esperar que una dieta enriquecida con AOVE podría mejorar los indicadores de actividad de la enfermedad y disminuir los marcadores proinflamatorios como IL-6, IL-10, IL-17 y TNF- α en población con LES.

En los pacientes con lupus se ha descrito que existe un estado de disbiosis intestinal, que aún no se conoce con exactitud si es consecuencia de la enfermedad o un factor impulsor de la patogénesis. La microbiota intestinal y sus metabolitos pueden estar implicados en el desarrollo del LES por medio de diversos mecanismos, como la permeabilidad intestinal, el mimetismo molecular, la regulación inmunitaria y la epigenética. Estos hallazgos ofrecen nuevas perspectivas para el desarrollo de terapias enfocadas a la microbiota intestinal. (Lei et al., 2023). Se ha demostrado que la DM tiene efectos beneficiosos sobre la microbiota intestinal. La mayoría de los estudios publicados revelan una asociación entre la DM y una mayor biodiversidad de la microbiota intestinal, lo cual constituye un efecto positivo para la salud (Barber et al., 2023). Además, más allá del aumento de la biodiversidad, los estudios muestran efectos variables de la DM en especies y géneros individuales dentro de la microbiota intestinal (Barber et al., 2023). Algunos estudios previos han demostrado que la suplementación con AOVE es capaz de modular el equilibrio de la microbiota intestinal, así como la actividad y el funcionamiento del sistema inmunológico

(Millman et al., 2021). La capacidad del AOVE para actuar como prebiótico, estimular el crecimiento de bacterias beneficiosas (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) y ejercer de antibacteriano, suprimiendo el crecimiento de bacterias patógenas; probablemente se deba a la variedad de compuestos fenólicos que contiene el AOVE (Merra et al., 2021; Millman et al., 2021). Sin embargo, la mayoría de los estudios existentes hasta la fecha se han realizado en modelos animales, por ello, es interesante ampliar los estudios en humanos y seguir investigando para conocer como influyen en la salud cardiovascular y metabólica las modulaciones inducidas por el AOVE en la microbiota intestinal.

De la misma forma, se ha evidenciado que el AOVE es capaz de modular el perfil de expresión de diferentes miRNAs. Todos los estudios de nutrigenómica que se han publicado hasta la fecha han demostrado que el AOVE es capaz de influir en el perfil de miRNAs promoviendo una mejoría en la salud en el contexto de diferentes enfermedades crónicas inflamatorias, ya que favorece el aumento de expresión de miRNAs con efectos antiinflamatorios, anticancerígenos, y antioxidantes (De Santis et al., 2019). Considerando que en los pacientes con LES se ha constatado una alteración de la expresión de miRNAs asociados con el proceso inflamatorio, sería de interés investigar si la suplementación con AOVE en los pacientes con lupus es capaz de modificar este perfil proinflamatorio hacia una expresión mayoritaria de miRNAs antiinflamatorios.

Diferentes estudios previos han investigado el impacto de los factores sociales en el lupus. En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos, se asociaron diversos determinantes sociales de salud con resultados adversos en pacientes con LES (Williams et al., 2023). El aumento de la actividad del LES se relacionó con nivel socioeconómico bajo, bajo nivel educativo, residencia en zona rural y escaso apoyo social. Además, factores como el bajo nivel educativo y el escaso apoyo social también se relacionaron con el aumento del daño en pacientes con LES (Williams et al., 2023). El apoyo social es considerado uno de los factores sociales potencialmente modificable que más puede influir a largo plazo en la salud de la población (Mazzoni & Cicognani, 2011). Sin embargo, a pesar de la evidencia existente sobre la influencia de estos factores sociales en enfermedades autoinmunes como el LES, los estudios existentes sobre intervenciones individuales o grupales destinadas a mejorar la situación social

son muy escasos. Hasta la fecha, el impacto de los factores sociales en pacientes españoles con LES no se ha analizado. Se desconoce por tanto la influencia de aspectos sociales como la soledad o el apoyo social sobre aspectos clínicos de la enfermedad como la actividad o daño acumulado. Además, tampoco se ha investigado el impacto de los factores sociales en el SM en pacientes con lupus. Por lo tanto, sería muy interesante como línea futura de investigación ahondar en el estudio de la influencia a nivel clínico y metabólico de la soledad o el apoyo social en esta población en concreto. De igual forma, sería necesario seguir investigando sobre la eficacia de posibles intervenciones de detección, prevención y seguimiento de población en situación de especial vulnerabilidad para intentar actuar de forma precoz y conseguir de este modo que los factores sociales no influyan de forma negativa en la salud metabólica de la población.

BIBLIOGRAFÍA

Aboyans, V., Criqui, M. H., Abraham, P., Allison, M. A., Creager, M. A., Diehm, C., Fowkes, F. G. R., Hiatt, W. R., Jönsson, B., Lacroix, P., Marin, B., McDermott, M. M., Norgren, L., Pande, R. L., Preux, P. M., Stoffers, H. E., & Treat-Jacobson, D. (2012). Measurement and interpretation of the Ankle-Brachial Index: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 126(24), 2890–2909. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318276fbcf>

Ahluwalia, J., & Marsch, A. (2019). Photosensitivity and photoprotection in patients with lupus erythematosus. *Lupus*, 28(6), 697–702. <https://doi.org/10.1177/0961203319839486>

Al-Mayouf, S. M., Sunker, A., Abdwani, R., Arawi, S. Al, Almurshedi, F., Alhashmi, N., Al Sonbul, A., Sewairi, W., Qari, A., Abdallah, E., Al-Owain, M., Al Motywee, S., Al-Rayes, H., Hashem, M., Khalak, H., Al-Jebali, L., & Alkuraya, F. S. (2011). Loss-of-function variant in DNASE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus. *Nature Genetics*, 43(12), 1186–1188. <https://doi.org/10.1038/ng.975>

An, J., Durcan, L., Karr, R. M., Briggs, T. A., Rice, G. I., Teal, T. H., Woodward, J. J., & Elkon, K. B. (2017). Expression of Cyclic GMP-AMP Synthase in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatology*, 69(4), 800–807. <https://doi.org/10.1002/art.40002>

Aparicio-Soto, M., Sánchez-Hidalgo, M., Rosillo, M. Á., Castejón, M. L., & Alarcón-De-La-Lastra, C. (2016). Extra virgin olive oil: A key functional food for prevention of immune-inflammatory diseases. *Food and Function*, 7(11), 4492–4505. <https://doi.org/10.1039/c6fo01094f>

Aplicación online de cálculo de dietas personalizadas: El Alimentador. (2019). Madrid: Fundación Alimentación Saludable.

Apostolopoulos, D., Vincent, F., Hoi, A., & Morand, E. (2020). Associations of metabolic syndrome in SLE. *Lupus Science and Medicine*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1136/lupus-2020-000436>

Arriens, C., Hynan, L. S., Lerman, R. H., Karp, D. R., & Mohan, C. (2015). Placebo-controlled randomized clinical trial of fish oil's impact on fatigue, quality of life, and disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Nutrition Journal*, 14(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0068-2>

Athanassiou, L., Kostoglou-Athanassiou, I., Koutsilieris, M., & Shoenfeld, Y. (2023). Vitamin D and Autoimmune Rheumatic Diseases. *Biomolecules*, 13(709), 1–20. <https://doi.org/10.3390/biom13040709>

Athanassiou, L., Kostoglou-Athanassiou, I., Tsakiridis, P., Devetzi, E., Mavroudi, M., Fytas, P., Koutsilieris, M., & Athanassiou, P. (2022). Vitamin D levels in Greek patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 31(1), 125–132. <https://doi.org/10.1177/09612033211066462>

Badcock, J. C., Mackinnon, A., Waterreus, A., Watts, G. F., Castle, D., McGrath, J. J., & Morgan, V. A. (2019). Loneliness in psychotic illness and its association with cardiometabolic disorders. *Schizophrenia Research*, 204, 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.09.021>

Bakaloudi, D. R., Chrysoula, L., Kotzakioulafi, E., Theodoridis, X., & Chourdakis, M. (2021). Impact of the level of adherence to mediterranean diet on the parameters of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/nu13051514>

Balmant, B. D., Fonseca, D. C., Prudêncio, A. P. A., Rocha, I. M., Callado, L., Alves, J. T. M., Torrinhas, R. S. M. de M., Borba, E. F., & Waitzberg, D. L. (2023). Megamonas funiformis, Plasma Zonulin, and Sodium Intake Affect C3 Complement Levels in Inactive Systemic Lupus Erythematosus. *Nutrients*, 15(8). <https://doi.org/10.3390/nu15081999>

Balsa, A., Díaz, F., Álvaro-Gracia, J., Bustabad, S., Carreira, P. ., Gómez, J. ., Mena, N., & Pérez, F. (2022). *Tratado de enfermedades reumáticas*.

Barber, T. M., Kabisch, S., Pfeiffer, A. F. H., & Weickert, M. O. (2023). The Effects of the Mediterranean Diet on Health and Gut Microbiota. *Nutrients*, 15(9), 1–17. <https://doi.org/10.3390/nu15092150>

Baumann, I., Kolowos, W., Voll, R. E., Manger, B., Gaipl, U., Neuhuber, W. L., Kirchner, T., Kalden, J. R., & Herrmann, M. (2002). Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 46(1), 191–201. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200201\)46:1<191::AID-ART10027>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200201)46:1<191::AID-ART10027>3.0.CO;2-K)

Bellomio, V., Spindler, A., Lucero, E., Berman, A., Sueldo, R.,

Berman, H., Santana, M., Molina, M. J., Góngora, V., Cassano, G., Paira, S., Saurit, V., Retamozo, G., Alvarellos, A., Caerio, F., Alba, P., Gotero, M., Velozo, E. J., Ceballos, F., ... Agüero, S. (2009). Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 18(11), 1019–1025. <https://doi.org/10.1177/0961203309105876>

Berglund, E. D., Vianna, C. R., Donato, J., Kim, M. H., Chuang, J. C., Lee, C. E., Lauzon, D. A., Lin, P., Brule, L. J., Scott, M. M., Coppari, R., & Elmquist, J. K. (2012). Direct leptin action on POMC neurons regulates glucose homeostasis and hepatic insulin sensitivity in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 122(3), 1000–1009. <https://doi.org/10.1172/JCI59816>

Bilgin, M., Keskin, A., Aci, R., Baklacioglu, H. S., & Arslanbek Erdem, M. (2023). Darkness hormone or daylight hormone in women with systemic lupus erythematosus? *Clinical Rheumatology*, 42(1), 93–99. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06379-6>

Blaess, J., Goepfert, T., Geneton, S., Irene, E., Gerard, H., Taesch, F., Sordet, C., & Arnaud, L. (2023). Benefits & risks of physical activity in patients with Systemic Lupus Erythematosus: a systematic review of the literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 58(November 2022). <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.152128>

Blair, P. A., Noreña, L. Y., Flores-Borja, F., Rawlings, D. J., Isenberg, D. A., Ehrenstein, M. R., & Mauri, C. (2010). CD19+CD24hiCD38hi B Cells Exhibit Regulatory Capacity in Healthy Individuals but Are Functionally Impaired in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Immunity*, 32(1), 129–140. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.11.009>

Boden, G., & Shulman, G. I. (2002). Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: Defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. *European Journal of Clinical Investigation*, 32(SUPPL. 3), 14–23. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.32.s3.3.x>

Bogaczewicz, J., Sysa-Jedrzejowska, A., Arkuszewska, C., Zabek, J., Kontny, E., McCauliffe, D. P., & Wozniacka, A. (2012). Vitamin D status in systemic lupus erythematosus patients and its association with selected clinical and laboratory parameters. *Lupus*, 21(5), 477–484. <https://doi.org/10.1177/0961203311427549>

Bolla, E., Tentolouris, N., Sfikakis, P. P., & Tektonidou, M. G. (2023).

Metabolic syndrome in antiphospholipid syndrome versus rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: Association with arterial thrombosis, cardiovascular risk biomarkers, physical activity, and coronary atherosclerotic plaques. *Frontiers in Immunology*, 13(January), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1077166>

Buechler, C., Feder, S., Haberl, E. M., & Aslanidis, C. (2019). Chemerin isoforms and activity in obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5). <https://doi.org/10.3390/ijms20051128>

Bugata, K., Makurek, A., Gryga, K., Komar, M., Kopec, G., Musial, J., Podolec, P., Perricone, C., & Plazak, W. (2018). Influence of autoimmunity and inflammation on endothelial function and thrombosis in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol*, 37, 2087–2093.

Cacioppo, J. T., Cacioppo, S., Capitanio, J. P., & Cole, S. W. (2015). The neuroendocrinology of social isolation. *Annual Review of Psychology*, 66, 733–767. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015240>

Caetano, M. C., Ortiz, T. T., Terreri, M. T. S. L. R., Sarni, R. O. S., Silva, S. G. L., Souza, F. I. S., & Hilário, M. O. E. (2009). Inadequate dietary intake of children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Jornal de Pediatria*, 85(6), 509–515. <https://doi.org/10.2223/JPED.1941>

Cappione, A., Anolik, J. H., Pugh-Bernard, A., Barnard, J., Dutcher, P., Silverman, G., & Sanz, I. (2005). Germinal center exclusion of autoreactive B cells is defective in human systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Investigation*, 115(11), 3205–3216. <https://doi.org/10.1172/JCI24179>

Carey, R. M., Moran, A. E., & Whelton, P. K. (2022). Treatment of Hypertension: A Review. *Jama*, 328(18), 1849–1861. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.19590>

Carlucci, P. M., Purmalek, M. M., Dey, A. K., Temesgen-Oyelakin, Y., Sakhardande, S., Joshi, A. A., Lerman, J. B., Fike, A., Davis, M., Chung, J. H., Playford, M. P., Naqi, M., Mistry, P., Gutierrez-Cruz, G., Dell’Orso, S., Naz, F., Salahuddin, T., Natarajan, B., Manna, Z., ... Kaplan, M. J. (2018). Neutrophil subsets and their gene signature associate with vascular inflammation and coronary atherosclerosis in lupus. *JCI Insight*, 3(8), 1–15.

<https://doi.org/10.1172/jci.insight.99276>

Carvalho, J. F., Blank, M., Kiss, E., Tarr, T., Amital, H., & Shoenfeld, Y. (2007). Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: Preliminary results. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1109, 550–557. <https://doi.org/10.1196/annals.1398.061>

Casas, R., Estruch, R., & Sacanella, E. (2017). The Protective Effects of Extra Virgin Olive Oil on Immune-mediated Inflammatory Responses. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 18(1), 23–35. <https://doi.org/10.2174/1871530317666171114115632>

Castro-Barquero, S., Ruiz-León, A. M., Sierra-Pérez, M., Estruch, R., & Casas, R. (2020). Dietary strategies for metabolic syndrome: A comprehensive review. *Nutrients*, 12(10), 1–21. <https://doi.org/10.3390/nu12102983>

Charoenngam, N. (2021). Vitamin d and rheumatic diseases: A review of clinical evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19). <https://doi.org/10.3390/ijms221910659>

Chen, J., Liao, S., Pang, W., Guo, F., Yang, L., Liu, H. F., & Pan, Q. (2022). Life factors acting on systemic lupus erythematosus. *Frontiers in Immunology*, 13(September), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.986239>

Chen, X., Qiu, N., Zhai, L., & Ren, G. (2021). Anxiety, Loneliness, Drug Craving, and Depression Among Substance Abusers in Sichuan Province, China. *Frontiers in Pharmacology*, 12(July), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.623360>

Chew, C., Reynolds, J. A., Lertratanakul, A., Wu, P., Urowitz, M., Gladman, D. D., Fortin, P. R., Bae, S. C., Gordon, C., Clarke, A. E., Bernatsky, S., Hanly, J. G., Isenberg, D., Rahman, A., Sanchez-Guerrero, J., Romero-Diaz, J., Merrill, J., Wallace, D., Ginzler, E., ... Bruce, I. N. (2021). Lower vitamin D is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in systemic lupus: Data from an international inception cohort. *Rheumatology (United Kingdom)*, 60(10), 4737–4747. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab090>

Chiva-Blanch, G., & Badimon, L. (2017). Effects of Polyphenol Intake on Metabolic Syndrome: Current Evidences from Human Trials. *Oxidative*

Medicine and Cellular Longevity, 2017.
<https://doi.org/10.1155/2017/5812401>

Chow, W., Cheung, B. M. Y., Tso, A. W. K., Xu, A., Wat, N. M. S., Fong, C. H. Y., Ong, L. H. Y., Tam, S., Tan, K. C. B., Janus, E. D., Lam, T., & Lam, K. S. L. (2007). *Hypoadiponectinemia as a Predictor for the Development of Hypertension A 5-Year Prospective Study*. 1455–1461.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.086835>

Chung, C. P., Avalos, I., Oeser, A., Gebretsadik, T., Shintani, A., Raggi, P., & Stein, C. M. (2007). High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: Association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(2), 208–214. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.054973>

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

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>

Crispín, J. C., Liossis, S.-N. C., Kis-Toth, K., Lieberman, L. A., Kyttaris, V. C., Juang, Y.-T., & Tsokos, G. C. (2009). Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med*, 16(2), 47–57. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2009.12.005>. Pathogenesis

Crispin, J. C., Vargas, M. I., & Alcocer-Varela, J. (2004). Immunoregulatory T cells in autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, 3(2), 45–51. [https://doi.org/10.1016/S1568-9972\(03\)00086-7](https://doi.org/10.1016/S1568-9972(03)00086-7)

Cutruzzolà, A., Parise, M., Vallelunga, R., Lamanna, F., Gnasso, A., & Irace, C. (2021). Effect of extra virgin olive oil and butter on endothelial function in type 1 diabetes. *Nutrients*, 13(7), 1–12. <https://doi.org/10.3390/nu13072436>

Czekajło, A., Rózańska, D., Zatońska, K., Szuba, A., & Regulska-Iłow,

B. (2019). Association between dietary patterns and metabolic syndrome in the selected population of Polish adults - Results of the PURE Poland Study. *European Journal of Public Health*, 29(2), 335–340. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cky207>

Davies, R. J., Lomer, M., Yeo, S. I., Avloniti, K., Sangle, S. R., & D'Cruz, D. P. (2012). Weight loss and improvements in fatigue in systemic lupus erythematosus: A controlled trial of a low glycaemic index diet versus a calorie restricted diet in patients treated with corticosteroids. *Lupus*, 21(6), 649–655. <https://doi.org/10.1177/0961203312436854>

De Santis, S., Cariello, M., Piccinin, E., Sabbà, C., & Moschetta, A. (2019). Extra virgin olive oil: Lesson from nutrigenomics. *Nutrients*, 11(9), 1–17. <https://doi.org/10.3390/nu11092085>

Dominguez, L. J., Di Bella, G., Veronese, N., & Barbagallo, M. (2021). Impact of mediterranean diet on chronic non-communicable diseases and longevity. *Nutrients*, 13(6), 1–31.

Dong, B., Ji, W., & Zhang, Y. (2011). Elevated serum chemerin levels are associated with the Presence of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Internal Medicine*, 50(10), 1093–1097. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.5025>

Elfassy, T., Mossavar-rahmani, Y., Horn, L. Van, Gellman, M., Sotres, D., Schneiderman, N., Daviglius, M., Beasley, J. M., Llabre, M. M., Shaw, P. A., Prado, G., Florez, H., Zeki, A., & Hazzouri, A. (2018). Associations of sodium and potassium with obesity measures among diverse US Hispanic/Latino adults: Results from HCHS/SOL. *Obesity*, 26(2), 442–450. <https://doi.org/10.1002/oby.22089>.Associations

Ercole, M. de M., Durante, A., Biagioli, V., & Matarese, M. (2018). Psychometric evaluation of the Multidimensional Scale of Perceived Social Support (MSPSS) in people with chronic diseases. *Ann Ist Super Sanità*, 47(4), 363–372. <https://doi.org/10.4415/ANN>

Esler, M., Rumantir, M., Wiesner, G., Kaye, D., Hastings, J., & Lambert, G. (2001). Sympathetic nervous system and insulin resistance: From obesity to diabetes. *American Journal of Hypertension*, 14(11 II), 304–309. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(01\)02236-1](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(01)02236-1)

Esteve, E., Ricart, W., & Fernández-Real, J. M. (2009).

Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. *Diabetes Care*, 32 Suppl 2. <https://doi.org/10.2337/dc09-s340>

Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.-I., Pharm, D., Corella, D., Arós, F., Gómez-gracia, E., Ruiz-gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventos, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M. A., Sorlí, J. V, Martínez, J. A., & Martínez-González, M. A. (2013). Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *The New England Journal of Medicine*, 10(2), 28. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1200303>

Fahed, G., Aoun, L., Zerdan, M. B., Allam, S., Zerdan, M. B., Bouferaa, Y., & Assi, H. I. (2022). Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2). <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>

Fakoya, O. A., McCorry, N. K., & Donnelly, M. (2020). Loneliness and social isolation interventions for older adults: A scoping review of reviews. *BMC Public Health*, 20(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8251-6>

Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Andersen, J., Aringer, M., Arnaud, L., Bae, S. C., Boletis, J., Bruce, I. N., Cervera, R., Doria, A., Dörner, T., Furie, R. A., Gladman, D. D., Houssiau, F. A., Inês, L. S., Jayne, D., Kouloumas, M., Kovács, L., Mok, C. C., ... Boumpas, D. T. (2023). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 15–29. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224762>

Fatemi, A., Ghanbarian, A., Sayedbonakdar, Z., Kazemi, M., & Smiley, A. (2018). Metabolic syndrome in Iranian patients with systemic lupus erythematosus and its determinants. *Clinical Rheumatology*, 37(6), 1521–1528. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3970-5>

Fava, A., & Petri, M. (2019). Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of Autoimmunity*, 96(November 2018), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>

Fernandez-Ruiz, R. U. T. H., & Belmont, H. M. (2022). The role of anticomplement therapy in lupus nephritis. *Translational Research*, 245, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2022.02.001>

Finicelli, M., Squillaro, T., Di Cristo, F., Di Salle, A., Melone, M. A. B., Galderisi, U., & Peluso, G. (2019). Metabolic syndrome, Mediterranean diet, and polyphenols: Evidence and perspectives. *Journal of Cellular Physiology*, 234(5), 5807–5826. <https://doi.org/10.1002/jcp.27506>

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. *Rheumatology International*, 38(5), 737–747. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3912-1>

Franquesa, M., Pujol-Busquets, G., García-Fernández, E., Rico, L., Shamirian-Pulido, L., Aguilar-Martínez, A., Medina, F. X., Serra-Majem, L., & Bach-Faig, A. (2019). Mediterranean diet and cardiometabolic disease: A systematic review through evidence-based answers to key clinical questions. *Nutrients*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/nu11030655>

Fujita, Y., Fujii, T., Mimori, T., Sato, T., Nakamura, T., Iwao, H., Nakajima, A., Miki, M., Sakai, T., Kawanami, T., Tanaka, M., Masaki, Y., Fukushima, T., Okazaki, T., & Umehara, H. (2014). Deficient Leptin Signaling Ameliorates Systemic Lupus Erythematosus Lesions in MRL/Mp-Faslpr Mice. *The Journal of Immunology*, 192(3), 979–984. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301685>

Gaforio, J. J., Visioli, F., Alarcón-de-la-Lastra, C., Castañer, O., Delgado-Rodríguez, M., Monserrat, F., Hernández, A. F., Huertas, J. R., Martínez-González, M. A., Menendez, J. A., De la Osada, J., Papadaki, A., Parrón, T., Pereira, J. E., Rosillo, M. A., Sánchez-Quesada, C., Schwingshackl, L., Toledo, E., & Tsatsakis, A. (2019). Virgin Olive Oil and Health: Summary of the III International Conference on Virgin Olive Oil and Health Consensus Report, JAEN (Spain) 2018. *Nutrients*, 11, 1–35.

Galvez-Hernandez, P., González-De Paz, L., & Muntaner, C. (2022). Primary care-based interventions addressing social isolation and loneliness in older people: a scoping review. *BMJ Open*, 12(2), 1–12. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057729>

Gao, W. G., Qiao, Q., Tuomilehto, J., Balkau, B., Ruotolo, G., Calor, G., Garancini, M. P., Alberti, K. M. M. G., & Stehouwer, C. D. A. (2008). Does the constellation of risk factors with and without abdominal adiposity

associate with different cardiovascular mortality risk? *International Journal of Obesity*, 32(5), 757–762. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803797>

Garcia-Romo, G. S., Caielli, S., Vega, B., Connolly, J., Allantaz, F., Xu, Z., Punaro, M., Baisch, J., Guiducci, C., Coffman, R. L., Barrat, F. J., Banchereau, J., & Pascual, V. (2011). Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Science Translational Medicine*, 3(73). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001201>

Gigante, A., Iannazzo, F., Navarini, L., Sgariglia, M. C., Margiotta, D. P. E., Vaiarello, V., Foti, F., Afeltra, A., Cianci, R., & Rosato, E. (2021). Metabolic syndrome and adipokine levels in systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Clinical Rheumatology*, 40(10), 4253–4258. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05731-6>

Gijsbers, L., Dower, J. I., Schalkwijk, C. G., Kusters, Y. H. A. M., Bakker, S. J. L., Hollman, P. C. H., & Geleijnse, J. M. (2015). Effects of sodium and potassium supplementation on endothelial function: a fully controlled dietary intervention study. *British Journal of Nutrition*, 114(9), 1419–1426. <https://doi.org/10.1017/S0007114515002986>

Godos, J., Zappalà, G., Bernardini, S., Giambini, I., Bes-Rastrollo, M., & Martinez-Gonzalez, M. (2017). Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with metabolic syndrome occurrence: a meta-analysis of observational studies. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 68(2), 138–148. <https://doi.org/10.1080/09637486.2016.1221900>

Gorczyca, D., Szponar, B., Paściak, M., Czajkowska, A., Szmyrka, M., Gorczyca, D., Szponar, B., Pa, M., Czajkowska, A., & Szmyrka, M. (2022). Serum levels of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in patients with systemic lupus erythematosus and their association with disease activity : a pilot study Serum levels of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in patients with systemic lupus eryth. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 51(3), 230–236. <https://doi.org/10.1080/03009742.2021.1923183>

Graham, U., McCance, D., Young, I., & Mullan, K. (2014). A randomised controlled trial evaluating the effect of potassium supplementation on vascular function and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Journal of Human Hypertension*, 28(5), 333–339.

<https://doi.org/10.1038/JHH.2013.89>

Grammer, A. C., Slota, R., Fischer, R., Gur, H., Girschick, H., Yarboro, C., Illei, G. G., & Lipsky, P. E. (2003). Abnormal germinal center reactions in systemic lupus erythematosus demonstrated by blockade of CD154-CD40 interactions. *Journal of Clinical Investigation*, 112(10), 1506–1520. <https://doi.org/10.1172/JCI200319301>

Grey, I., Arora, T., Thomas, J., Saneh, A., Tohme, P., & Abi-habib, R. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . January.*

Griffin, M. E., Marcucci, M. J., Cline, G. W., Bell, K., Barucci, N., Lee, D., Goodyear, L. J., Kraegen, E. W., White, M. F., & Shulman, G. I. (1999). Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C θ and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*, 48(6), 1270–1274. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.6.1270>

Guo, H., Gao, X., Ma, R., Liu, J., Ding, Y., Zhang, M., Zhang, J., Mu, L., He, J., Yan, Y., Ma, J., Guo, S., & Wei, S. (2017). Prevalence of Metabolic Syndrome and its Associated Factors among Multi-ethnic Adults in Rural Areas in Xinjiang, China. *Scientific Reports*, 7(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17870-5>

Gwinnutt, J. M., Wiecezorek, M., Balanescu, A., Bischoff-Ferrari, H. A., Boonen, A., Cavalli, G., de Souza, S., de Thurah, A., Dorner, T. E., Moe, R. H., Putrik, P., Rodríguez-Carrio, J., Silva-Fernández, L., Stamm, T., Walker-Bone, K., Welling, J., Zlatković-Švenda, M. I., Guillemin, F., & Verstappen, S. M. M. (2023). 2021 EULAR recommendations regarding lifestyle behaviours and work participation to prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(1), 48–56. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-222020>

Ha, E., Bae, S. C., & Kim, K. (2022). Recent advances in understanding the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Seminars in Immunopathology*, 44(1), 29–46. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00900-w>

Hallajzadeh, J., Khoramdad, M., Izadi, N., Karamzad, N., Almasi-

Hashiani, A., Ayubi, E., Qorbani, M., Pakzad, R., Sullman, M. J. M., & Safiri, S. (2018). The association between metabolic syndrome and its components with systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lupus*, 27(6), 899–912. <https://doi.org/10.1177/0961203317751047>

Hammam, N., Rashad, S. M., & Mohamed, A. A. A. (2018). Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus patients: Relationship to disease activity and neuropsychiatric lupus. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*, 77(10), 938–945. <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0447-0>

Hanninen, O., Kaartinen, K., Rauma, A. ., Nenonen, M., Torronen, R., Hakkinen, S., Adlercreutz, H., & Laakso, J. (2000). Antioxidants in vegan diet and rheumatic disorders. *Toxicology*, 155(1–3), 45–53. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&N EWS=N&AN=32056313>

Harley, I. T. W., & Sawalha, A. H. (2022). Systemic lupus erythematosus as a genetic disease. *Clinical Immunology*, 236, 1–44. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.108953>

Harley, J. B., Alarcón-Riquelme, M. E., Criswell, L. A., Jacob, C. O., Kimberly, R. P., Moser, K. L., Tsao, B. P., Vyse, T. J., Langeveld, C. D., Nath, S. K., Guthridge, J. M., Cobb, B. L., Mirel, D. B., Marion, M. C., Williams, A. H., Divers, J., Wang, W., Frank, S. G., Namjou, B., ... Manuscript Nat Genet Author, A. (2008). Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PTK, KIAA1542 and other loci The International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics (SLEGEN) 11 Europe PMC Funders Group. *Nat Genet*, 40(2), 204–210. <https://doi.org/10.1038/ng.81>. Genome-wide

Hartl, J., Serpas, L., Wang, Y., Rashidfarrokhi, A., Perez, O. A., Sally, B., Sisirak, V., Soni, C., hodadadi-Jamayran, A., Tsigos, A., Caiello, I., Bracaglia, C., Volpi, S., Ghiggeri, G. M., Chida, A. S., Sanz, I., Kim, M. Y., Michael Belmont, H., Silverman, G. J., ... Reizis, B. (2021). Autoantibody-mediated impairment of DNASE1L3 activity in sporadic systemic lupus erythematosus. *Journal of Experimental Medicine*, 218(5). <https://doi.org/10.1084/jem.20201138>

He, Y., & Sawalha, A. H. (2018). Drug-induced lupus erythematosus:

An update on drugs and mechanisms. *Current Opinion in Rheumatology*, 30(5), 490–497. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000522>

Helfer, G., & Wu, Q. F. (2018). Chemerin: A multifaceted adipokine involved in metabolic disorders. *Journal of Endocrinology*, 238(2), R79–R94. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0174>

Himes, R. W., & Smith, C. W. (2010). Tlr2 is critical for diet-induced metabolic syndrome in a murine model . *The FASEB Journal*, 24(3), 731–739. <https://doi.org/10.1096/fj.09-141929>

Hosein, M., Yazdanpanah, Sayyadipoor, S., Hojati, S. R., Nikmanesh, A., Farjam, M., & Homayounfar, R. (2020). The association of metabolic syndrome and its components with electrocardiogram parameters and abnormalities among an iranian rural population: The fasa persian cohort study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 2975–2987. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S263093>

Hotamisligil, Gokhan S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Insight Review - Nature*.

Hotamisligil, Gökhan S., Murray, D. L., Choy, L. N., & Spiegelman, B. M. (1994). Tumor necrosis factor α inhibits signaling from the insulin receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(11), 4854–4858. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.11.4854>

Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y., Iwahashi, H., Kuriyama, H., Ouchi, N., Maeda, K., Nishida, M., Kihara, S., Sakai, N., Nakajima, T., Hasegawa, K., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., Nakamura, T., Yamashita, S., ... Matsuzawa, Y. (2000). Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(6), 1595–1599. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.6.1595>

Hoy, M., & Goldman, J. (2012). *Potassium Intake of the U.S Population*. 10.

Hussain, B., Mirza, M., Baines, R., Burns, L., Stevens, S., Asthana, S., & Chatterjee, A. (2023). Loneliness and social networks of older adults in rural communities: a narrative synthesis systematic review. *Frontiers in Public Health*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1113864>

Imoto, A. M., Gottems, L. B., Salomon, A. L., Silva, H. E. C. e., Júnior, I. L., Peccin, M. S., Amorim, F. F., & Santana, L. A. (2021). The impact of a low-calorie, low-glycemic diet on systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Advances in Rheumatology*, 61(1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/s42358-021-00224-1>

Jablonski, K., Racine, M., Geolfos, G., Gates, P., Chonchol, M., McQueen, M., & Seals, D. (2013). Dietary sodium restriction reverses vascular endothelial dysfunction in middle-aged/older adults with moderately elevated systolic blood pressure. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(3), 335–343. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2012.09.010>

Jaffe, R. B. (2006). Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus: Commentary. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 61(4), 251–253. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000206335.34330.35>

Jialal, I., Devaraj, S., Kaur, H., Adams-Huet, B., & Bremer, A. A. (2013). Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(3), 514–517. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3673>

Jialal, I., Huet, B. A., Kaur, H., Chien, A., & Devaraj, S. (2012). Increased toll-like receptor activity in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 35(4), 900–904. <https://doi.org/10.2337/dc11-2375>

Jiménez-Sánchez, A., Martínez-Ortega, A. J., Remón-Ruiz, P. J., Piñar-Gutiérrez, A., Pereira-Cunill, J. L., & García-Luna, P. P. (2022). Therapeutic Properties and Use of Extra Virgin Olive Oil in Clinical Nutrition: A Narrative Review and Literature Update. *Nutrients*, 14(7), 1–36. <https://doi.org/10.3390/nu14071440>

Jin, J., Ye, M., Zhao, L., Zou, W., Shen, W., Zhang, H., Gong, J., & He, Q. (2018). The novel involvement of podocyte autophagic activity in the pathogenesis of lupus nephritis. *Histol Histopathol*, 33, 803–814.

Jolly, C. A. (2004). Dietary restriction and immune function. *Journal of Nutrition*, 134(8), 1853–1856. <https://doi.org/10.1093/jn/134.8.1853>

Juhan-Vague, I., Alessi, M. C., Mavri, A., & Morange, P. E. (2003). Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance

and vascular risk. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1(7), 1575–1579. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00279.x>

Julkunen, H., Ekblom-Kullberg, S., & Miettinen, A. (2012). Nonrenal and renal activity of systemic lupus erythematosus: A comparison of two anti-C1q and five anti-dsDNA assays and complement C3 and C4. *Rheumatology International*, 32(8), 2445–2451. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-1962-3>

Kato, Y., Park, J. H., Takamatsu, H., Konaka, H., Aoki, W., Aburaya, S., Ueda, M., Nishide, M., Koyama, S., Hayama, Y., Kinehara, Y., Hirano, T., Shima, Y., Narazaki, M., & Kumanogoh, A. (2018). Apoptosis-derived membrane vesicles drive the cGAS–STING pathway and enhance type I IFN production in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(10), 1507–1515. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-212988>

Katzmarzyk, P. T., Leon, A. S., Wilmore, J. H., Skinner, J. S., Rao, D. C., Rankinen, T., & Bouchard, C. (2003). Targeting the metabolic syndrome with exercise: Evidence from the HERITAGE Family Study. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(10), 1703–1709. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000089337.73244.9B>

Kawai, T., & Akira, S. (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on toll-like receptors. *Nature Immunology*, 11(5), 373–384. <https://doi.org/10.1038/ni.1863>

Khan, D., Dai, R., & Ansar Ahmed, S. (2015). Sex differences and estrogen regulation of miRNAs in lupus, a prototypical autoimmune disease. *Cellular Immunology*, 294(2), 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.01.004>

Khorasani, S., Mahmoudi, M., Kalantari, M. R., Lavi Arab, F., Esmaeili, S. A., Mardani, F., Tabasi, N., & Rastin, M. (2019). Amelioration of regulatory T cells by *Lactobacillus delbrueckii* and *Lactobacillus rhamnosus* in pristane-induced lupus mice model. *Journal of Cellular Physiology*, 234(6), 9778–9786. <https://doi.org/10.1002/jcp.27663>

Kiani AN, Magner L, P. M. (2013). *prediction and potential for therapeutic intervention*. 7(2), 227–241. <https://doi.org/10.1586/eci.10.98.Systemic>

Kim, J. H., Kim, H. L., Battushig, B., & Yoo, J. Y. (2021). Relationship between socio-demographics, body composition, emotional state, and social support on metabolic syndrome risk among adults in rural Mongolia. *PLoS ONE*, 16(9 September), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254141>

Kim, J., Ph, D., Park, E., & Ph, D. (2017). Comparisons of Cardiometabolic Biomarkers , Lifestyle Behaviors , and Dietary Sodium and Potassium Intake in a Representative Sample of Korean Adults with and without Cardio-cerebrovascular Diseases. *Asian Nursing Research*, 11(3), 223–229. <https://doi.org/10.1016/j.anr.2017.08.002>

Kim, M., Qie, Y., Park, J., & Kim, C. H. (2016). Gut microbial metabolites fuel host antibody responses. *Cell Host Microbe*, 20(2), 202–214. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.07.001>.Gut

Kopp, H. P., Kopp, C. W., Festa, A., Krzyzanowska, K., Kriwanek, S., Minar, E., Roka, R., & Schernthaner, G. (2003). Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(6), 1042–1047. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000073313.16135.21>

Lassègue, B., Sorescu, D., Szöcs, K., Yin, Q. Q., Akers, M., Zhang, Y., Grant, S. L., Lambeth, J. D., & Griendling, K. K. (2001). Novel gp91phox homologues in vascular smooth muscle cells: Nox1 mediates angiotensin II-induced superoxide formation and redox-sensitive signaling pathways. *Circulation Research*, 88(9), 888–894. <https://doi.org/10.1161/hh0901.090299>

Lee, S., Shin, Y., & Kim, Y. (2018). Risk of metabolic syndrome among middle-aged koreans from rural and urban areas. *Nutrients*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/nu10070859>

Lei, Y., Liu, Q., Li, Q., Zhao, C., Zhao, M., & Lu, Q. (2023). Exploring the Complex Relationship Between Microbiota and Systemic Lupus Erythematosus. *Current Rheumatology Reports*, 25(6), 107–116. <https://doi.org/10.1007/s11926-023-01102-z>

Ling, B., Zhao, L., & Yi, J. (2020). Cross-sectional study of the prevalence and risk factors of metabolic syndrome in a rural population of the Qianjiang area. *Medicine*, 99(35), e21574.

<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021574>

Liu, Y., Yu, Y., Matarese, G., & La Cava, A. (2012). Fasting-induced hypoleptinemia expands functional regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunology*, 188(5), 20170–20173. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102835>. Fasting-induced

Lood, C., Blanco, L. P., Purmalek, M. M., Carmona-Rivera, C., De Ravin, S. S., Smith, C. K., Malech, H. L., Ledbetter, J. A., Elkon, K. B., & Kaplan, M. J. (2016). Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease. *Nature Medicine*, 22(2), 146–153. <https://doi.org/10.1038/nm.4027>

Lord, Graham, M. ., Giuseppe, M., Howard, J. K., Baker, R. J., Bloom, S. R., & Lechle, R. I. (1998). Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*, 394(6696), 897–901.

Lubben, J., Blozik, E., Gillmann, G., Iliffe, S., Von Kruse, W. R., Beck, J. C., & Stuck, A. E. (2006). Performance of an abbreviated version of the lubben social network scale among three European community-dwelling older adult populations. *Gerontologist*, 46(4), 503–513. <https://doi.org/10.1093/geront/46.4.503>

Magder, L. S., & Petri, M. (2012). *Original Contribution Incidence of and Risk Factors for Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus*. 176(8), 708–719. <https://doi.org/10.1093/aje/kws130>

Makki, K., Deehan, E. C., Walter, J., & Bäckhed, F. (2018). The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host and Microbe*, 23(6), 705–715. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.012>

Mantilla Toloza, S. C., & Gómez-Conesa, A. (2007). El Cuestionario Internacional de Actividad Física. Un instrumento adecuado en el seguimiento de la actividad física poblacional. *Revista Iberoamericana de Fisioterapia y Kinesiología*, 10(1), 48–52. [https://doi.org/10.1016/S1138-6045\(07\)73665-1](https://doi.org/10.1016/S1138-6045(07)73665-1)

Marinho, A., Delgado Alves, J., Fortuna, J., Faria, R., Almeida, I., Alves, G., Araújo Correia, J., Campar, A., Brandão, M., Crespo, J., Marado,

D., Matos-Costa, J., Oliveira, S., Salvador, F., Santos, L., Silva, F., Fernandes, M., & Vasconcelos, C. (2023). Biological therapy in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome: evidence- and practice-based guidance. *Frontiers in Immunology*, 14(April), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1117699>

Matthesen, S. K., Larsen, T., Vase, H., Lauridsen, T. G., & Pedersen, E. B. (2012). Effect of potassium supplementation on renal tubular function, ambulatory blood pressure and pulse wave velocity in healthy humans. *https://doi.org/10.3109/00365513.2011.635216*, 72(1), 78–86. <https://doi.org/10.3109/00365513.2011.635216>

Mazzoni, D., & Cicognani, E. (2011). Social support and health in patients with systemic lupus erythematosus: A literature review. *Lupus*, 20(11), 1117–1125. <https://doi.org/10.1177/0961203311412994>

Medina, G., Vera-Lastra, O., Peralta-Amaro, A. L., Jiménez-Arellano, M. P., Saavedra, M. A., Cruz-Domínguez, M. P., & Jara, L. J. (2018). Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. *Pharmacological Research*, 133, 277–288. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.009>

Mehrabi, F., & Béland, F. (2020). Effects of social isolation, loneliness and frailty on health outcomes and their possible mediators and moderators in community-dwelling older adults: A scoping review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 90(June), 104119. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104119>

Mehta, P. K., & Griendling, K. K. (2007). Angiotensin II cell signaling: Physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 292(1), 82–97. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00287.2006>

Merra, G., Noce, A., Marrone, G., Cintoni, M., Tarsitano, M. G., Capacci, A., & De Lorenzo, A. (2021). Influence of mediterranean diet on human gut microbiota. *Nutrients*, 13(1), 1–12. <https://doi.org/10.3390/nu13010007>

Millman, J. F., Okamoto, S., Teruya, T., Uema, T., Ikematsu, S., Shimabukuro, M., & Masuzaki, H. (2021). Extra-virgin olive oil and the gut-brain axis: Influence on gut microbiota, mucosal immunity, and

cardiometabolic and cognitive health. *Nutrition Reviews*, 79(12), 1362–1374.
<https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa148>

Minamino, H., Katsushima, M., Hashimoto, M., Fujita, Y., Yoshida, T., Ikeda, K., Isomura, N., Oguri, Y., Yamamoto, W., Watanabe, R., Murakami, K., Murata, K., Nishitani, K., Tanaka, M., Ito, H., Ohmura, K., & Matsuda, S. (2021). *Urinary sodium-to-potassium ratio associates with hypertension and current disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study*. 1–10.

Mobini, M., Niksolat, F., Mohammadpour, R. A., Dashti Dargahloo, S., & Marzban, D. (2018). Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: Association with disease activity, disease damage and age. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 21(5), 1023–1030.
<https://doi.org/10.1111/1756-185X.13276>

Mok, C., Tse, S., Chan, K., & Ho, L. (2018). Effect of the metabolic syndrome on organ damage and mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 36, 389–365.

Mok, C. chiu. (2019). Metabolic syndrome and systemic lupus erythematosus: the connection. *Expert Review of Clinical Immunology*, 15(7), 765–775. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1620601>

Mok CC, B. D. (2014). High sensitivity C-reactive protein, disease activity and cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*, 65(3), 441–447. <https://doi.org/10.1002/acr.21841>.High

Morand, E. F., Fernandez-Ruiz, R., Blazer, A., & Niewold, T. B. (2023). Advances in the management of systemic lupus erythematosus. *Bmj*, 1–20. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-073980>

Morand, E. F., Furie, R., Tanaka, Y., Bruce, I. N., Askanase, A. D., Richez, C., Bae, S.-C., Brohawn, P. Z., Pineda, L., Berglind, A., & Tummala, R. (2020). Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 382(3), 211–221.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1912196>

Morvaridzadeh, M., Cohen, A. A., Heshmati, J., Alami, M., Berrougui, H., Zoubdane, N., Pizarro, A. B., & Khalil, A. (2024). Effect of Extra Virgin Olive Oil on Anthropometric Indices, Inflammatory and Cardiometabolic

Markers: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of Nutrition*, 154(1), 95–120. <https://doi.org/10.1016/j.tjn.2023.10.028>

Mu, Q., Zhang, H., Liao, X., Lin, K., Liu, H., Edwards, M. R., Ahmed, S. A., Yuan, R., Li, L., Cecere, T. E., Branson, D. B., Kirby, J. L., Goswami, P., Leeth, C. M., Read, K. A., Oestreich, K. J., Vieson, M. D., Reilly, C. M., & Luo, X. M. (2017). Control of lupus nephritis by changes of gut microbiota. *Microbiome*, 5(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0300-8>

Myers, J., Kokkinos, P., & Nyelin, E. (2019). Physical activity, cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Nutrients*, 11(1652), 1–18. https://doi.org/10.1007/978-3-030-04816-7_12

Naghipour, M., Joukar, F., Nikbakht, H. A., Hassanipour, S., Asgharnezhad, M., Arab-Zozani, M., & Mansour-Ghanaei, F. (2021). High prevalence of metabolic syndrome and its related demographic factors in north of Iran: Results from the PERSIAN guilan cohort study. *International Journal of Endocrinology*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/8862456>

Nakagomi, A., Yasufuku, Y., Ueno, T., & Kondo, K. (2022). *Social determinants of hypertension in high-income countries : A narrative literature review and future directions*. <https://doi.org/10.1038/s41440-022-00972-7>

Nakhostin-Roohi, B., Khoshkharesh, F., & Bohlooli, S. (2016). Effect of virgin olive oil versus piroxicam phonophoresis on exercise-induced anterior knee pain. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 6(5), 535–541. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27761423> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5052416>

Nanri, A., Yoshida, D., Yamaji, T., Mizoue, T., Takayanagi, R., & Kono, S. (2008). Dietary patterns and C-reactive protein in Japanese men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(5), 1488–1496. <https://doi.org/10.1093/AJCN/87.5.1488>

National Academies of Sciences Engineering and Medicine. (2020). *Social Isolation and Loneliness in Older Adults: Opportunities for the Health Care System*.

Nettleton, J., Steffen, L., Mayer-Davis, E., Jenny, N., Jiang, R., Herrington, D., & Jacobs, D. (2006). Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-

Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(6), 1369–1379. <https://doi.org/10.1093/AJCN/83.6.1369>

Niewold, T. B. (2011). Interferon alpha as a primary pathogenic factor in human lupus. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 31(12), 887–892. <https://doi.org/10.1089/jir.2011.0071>

Niewold, T. B., Hua, J., Lehman, T., Harley, J., & Crow, M. (2007). High serum IFN- α activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. *Genes Immun.*, 8(6), 492–502. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364408>.High

Niewold, T. B., Kelly, J. A., Kariuki, S. N., Franek, B. S., Akaash, A., Kaufman, K. M., Thomas, K., Walker, D., Kamp, S., Jacqueline, M., Ramsey-goldman, R., Reveille, J. D., Petri, M. A., & Jeffrey, C. (2012). IRF5 haplotypes demonstrate diverse serological associations which predict serum interferon alpha activity and explain the majority of the genetic association with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.*, 71(3), 463–468. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200463>.IRF5

Obradovic, M., Sudar-Milovanovic, E., Soskic, S., Essack, M., Arya, S., Stewart, A. J., Gojobori, T., & Isenovic, E. R. (2021). Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Frontiers in Endocrinology*, 12(May), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>

Oh, J., Oda, K., Brash, M., Beeson, W. L., Sabaté, J., Fraser, G. E., & Knutsen, S. F. (2022). The association between dietary patterns and a doctor diagnosis of systemic lupus erythematosus: the Adventist Health Study-2. *Lupus*, 31(11), 1373–1378. <https://doi.org/10.1177/09612033221112522>

OMS. (2013). Directrices : Ingesta de potasio en adultos y niños - Resumen. *OMS*, 1–7. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85226/WHO_NMH_NHD_13.1_spa.pdf

OMS. (2013). Ingesta de sodio en adultos y niños. *OMS*, 1–7. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85224/1/WHO_NMH_NHD_13.2_spa.pdf

Orchard, T. J., Temprosa, M., Goldberg, R., Haffner, S., Ratner, R., Marcovina, S., & Fowler, S. (2005). The Effect of Metformin and Intensive

Lifestyle Intervention on the Metabolic Syndrome: The Diabetes Prevention Program. *Ann Intern Med*, 142(8), 611–619.

Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Maeda, K., Kuriyama, H., Okamoto, Y., Hotta, K., Nishida, M., Takahashi, M., Nakamura, T., Yamashita, S., Funahashi, T., & Matsuzawa, Y. (1999). Novel modulator for endothelial adhesion molecules: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 100(25), 2473–2476. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.25.2473>

Parker, B., Urowitz, M. B., Gladman, D. D., Lunt, M., Donn, R., Bae, S. C., Sanchez-Guerrero, J., Romero-Diaz, J., Gordon, C., Wallace, D. J., Clarke, A. E., Bernatsky, S., Ginzler, E. M., Isenberg, D. A., Rahman, A., Merrill, J. T., Alarcón, G. S., Fessler, B. J., Fortin, P. R., ... Bruce, I. N. (2015). Impact of early disease factors on metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: Data from an international inception cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(8), 1530–1536. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203933>

Partan, R. U., Hidayat, R., Saputra, N., Rahmayani, F., Prapto, H., & Yudha, T. W. (2019). Seluang fish (*Rasbora* spp.) oil decreases inflammatory cytokines via increasing vitamin d level in systemic lupus erythematosus. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(9), 1418–1421. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.308>

Patel, P., & Abate, N. (2013). Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients*, 5(6), 2019–2027. <https://doi.org/10.3390/nu5062019>

Patel, S. B., Reams, G. P., Spear, R. M., Freeman, R. H., & Villarreal, D. (2008). Leptin: Linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Current Hypertension Reports*, 10(2), 131–137. <https://doi.org/10.1007/s11906-008-0025-y>

Pérez-Martínez, P., Mikhailidis, D. P., Athyros, V. G., Bullo, M., Couture, P., Covas, M. I., de Koning, L., Delgado-Lista, J., Díaz-López, A., Drevon, C. A., Estruch, R., Esposito, K., Fitó, M., Garaulet, M., Giugliano, D., García-Ríos, A., Katsiki, N., Kolovou, G., Lamarche, B., ... López-Miranda, J. (2017). Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: An international panel recommendation. *Nutrition Reviews*, 75(5), 307–326. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux014>

Pérez-Vega, K. A., Castañer, O., Sanllorente, A., Lassale, C., Ros, E., Pintó, X., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., Corella, D., Alonso-Gómez, Á. M., Serra-Majem, L., Razquin, C., Fiol, M., Lapetra, J., Gómez-Gracia, E., Tinahones, F. J., Hernáez, Á., & Fitó, M. (2023). Mediterranean Diet, Energy Restriction, Physical Activity, and Atherogenicity of Very-Low Density Lipoproteins: Findings from Two Randomized Controlled Trials. *Molecular Nutrition and Food Research*, 67(1), 1–8. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200338>

Perricone, C., & Ceccarelli, F. (2020). High fat diet, metabolic syndrome and systemic lupus erythematosus: a casual loop. *Mediterranean Journal of Rheumatology*, 31(2), 172–173.

Pesqueda-Cendejas, K., Rivera-Escoto, M., Meza-Meza, M. R., Campos-López, B., Parra-Rojas, I., Montoya-Buelna, M., & De la Cruz-Mosso, U. (2023). Nutritional Approaches to Modulate Cardiovascular Disease Risk in Systemic Lupus Erythematosus: A Literature Review. *Nutrients*, 15(4). <https://doi.org/10.3390/nu15041036>

Pestka, J. J., Vines, L. L., Bates, M. A., He, K., & Langohr, I. (2014). Comparative effects of n-3, n-6 and n-9 unsaturated fatty acid-rich diet consumption on lupus nephritis, autoantibody production and CD4+ T cell-related gene responses in the autoimmune NZBWF1 mouse. *PLoS ONE*, 9(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100255>

Pocovi-Gerardino, G., Correa-Rodríguez, M., Callejas-Rubio, J. L., Ríos-Fernández, R., Martín-Amada, M., Cruz-Caparrós, M. G., Rueda-Medina, B., & Ortego-Centeno, N. (2021). Beneficial effect of Mediterranean diet on disease activity and cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus patients: A cross-sectional study. *Rheumatology (United Kingdom)*, 60(1), 160–169. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa210>

Puliavera, I., Pulaev, R., & Via, C. S. (2009). Therapeutic potential of CD8+ cytotoxic T lymphocytes in SLE. *Autoimmun Rev.*, 8(3), 219–223. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.045>. Therapeutic

Rajagopalan, S., Kurz, S., Münzel, T., Tarpey, M., Freeman, B. A., Griending, K. K., & Harrison, D. G. (1996). Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation: Contribution to alterations of

vasomotor tone. *Journal of Clinical Investigation*, 97(8), 1916–1923.
<https://doi.org/10.1172/JCI118623>

Ramzan, F., Vickers, M. H., & Mithen, R. F. (2021). Epigenetics, microrna and metabolic syndrome: A comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9). <https://doi.org/10.3390/ijms22095047>

Raphadu, T. T., Mphekgwana, P. M., Matshipi, M., & Monyeki, K. D. (2023). A Longitudinal Investigation on the Effects of Sodium and Potassium Intake on the Development of Hypertension and Abdominal Obesity from Childhood to Young Adulthood amongst Ellisras Rural Population, South Africa. *Children*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/children10081330>

Röhr, S., Wittmann, F., Engel, C., Enzenbach, C., Witte, A. V., Villringer, A., Löffler, M., & Riedel-Heller, S. G. (2021). Social factors and the prevalence of social isolation in a population-based adult cohort. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. <https://doi.org/10.1007/s00127-021-02174-x>

Rondanelli, M., Perdoni, F., Peroni, G., Caporali, R., Gasparri, C., Riva, A., Petrangolini, G., Faliva, M. A., Infantino, V., Naso, M., Perna, S., & Rigon, C. (2021). Ideal food pyramid for patients with rheumatoid arthritis: A narrative review. *Clinical Nutrition*, 40(3), 661–689.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.08.020>

Rooke, T. W., Hirsch, A. T., Misra, S., Sidawy, A. N., Beckman, J. A., Findeiss, L. K., Golzarian, J., Gornik, H. L., Halperin, J. L., Jaff, M. R., Moneta, G. L., Olin, J. W., Stanley, J. C., White, C. J., White, J. V, Zierler, R. E., Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, & Society for Vascular Surgery. (2011). 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelin. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(19), 2020–2045.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.023>

Sabio, J. M., Vargas-Hitos, J., Zamora-Pasadas, M., Mediavilla, J. D., Navarrete, N., Ramirez, Á., Hidalgo-Tenorio, C., Jáimez, L., Martín, J., & Jiménez-Alonso, J. (2009). Metabolic syndrome is associated with increased

arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, 36(10), 2204–2211. <https://doi.org/10.3899/jrheum.081253>

Sabio, J. M., Zamora-Pasadas, M., Jiménez-Jáimez, J., Albadalejo, F., Vargas-Hitos, J., Rodríguez del Águila, M. D. M., Hidalgo-Tenorio, C., Gonzalez-Gay, M. A., & Alonso, J. J. (2008). Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus*, 17(9), 849–859. <https://doi.org/10.1177/0961203308093554>

Sabio, J., Zamora-Pasadas, M., Jiménez-Jáimez, J., Albadalejo, F., Vargas-Hitos, J., Rodríguez del Águila, M., Hidalgo-Tenorio, C., Gonzalez-Gay, M., & Alonso, J. (2008). Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus*, 1017, 849–859. <https://doi.org/10.1016/j.injr.2015.07.005>

Santangelo, C., Vari, R., Scazzocchio, B., De Sanctis, P., Giovannini, C., D'Archivio, M., & Masella, R. (2018). Anti-inflammatory Activity of Extra Virgin Olive Oil Polyphenols: Which Role in the Prevention and Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 18(1), 36–50.

Sarkar, M. K., Hile, G. A., Tsoi, L. C., Xing, X., Liu, J., Liang, Y., Berthier, C. C., Swindell, W. R., Patrick, M. T., Shao, S., Tsou, P. S., Uppala, R., Beamer, M. A., Srivastava, A., Bielas, S. L., Harms, P. W., Getsios, S., Elder, J. T., Voorhees, J. J., ... Kahlenberg, J. M. (2018). Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal-derived interferon kappa. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(11), 1653–1664. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213197>

Scrivo, R., Perricone, C., Altobelli, A., Castellani, C., Tinti, L., Conti, F., & Valesini, G. (2019). Dietary habits bursting into the complex pathogenesis of autoimmune diseases: The emerging role of salt from experimental and clinical studies. *Nutrients*, 11(5), 1–12. <https://doi.org/10.3390/nu11051013>

Sharif, K., Amital, H., & Shoenfeld, Y. (2018). Autoimmunity Reviews The role of dietary sodium in autoimmune diseases: The salty truth. *Autoimmunity Reviews*, 17(11), 1069–1073. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.05.007>

Shi, H., Kokoeva, M. V., Inouye, K., Tzamelis, I., Yin, H., & Flier, J. S. (2006). TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 116(11), 3015–3025. <https://doi.org/10.1172/JCI28898>

Sigaux, J., Semerano, L., Favre, G., Bessis, N., & Boissier, M. (2018). Salt, inflammatory joint disease, and autoimmunity. *Joint Bone Spine*, 85(4), 411–416. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.06.003>

Silvestre-roig, C., Braster, Q., Wichapong, K., Lee, E. Y., Teulon, J. M., Berrebeh, N., Winter, J., Adrover, J. M., Santiago, G., Froese, A., Lemnitzer, P., Ortega-gómez, A., Marschner, J., Schumski, A., Winter, C., Perez-olivares, L., Kamp, F., Megens, R. T. A., Mowen, K. A., ... Pellequer, J. (2019). Externalized histone H4 orchestrates chronic inflammation by inducing lytic cell death. *HHS Public Access*, 569(7755), 236–240. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1167-6.Externalized>

Sisirak, V., Sally, B., D'Agati, V., Martínez-Ortiz, W., Özcakar, Z. B., David, J., Rashidfarrokhi, A., Yeste, A., Panea, C., Chida, A. S., Bogunovic, M., Ivanov, I. I., Quintana, F. J., Sanz, I., Elkon, K. B., Tekin, M., Yalcinkaya, F., Cardozo, T. J., Clancy, R. M., ... Reizis, B. (2016). Digestion of chromatin in apoptotic cell microparticles prevents autoimmunity. *HHS Public Access*, 166(1), 88–101. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.034.Digestion>

Skopelja-Gardner, S., An, J., Tai, J., Tanaka, L., Sun, X., Hermanson, P., Baum, R., Kawasumi, M., Green, R., Gale, M., Kalus, A., Werth, V. P., & Elkon, K. B. (2020). The early local and systemic Type I interferon responses to ultraviolet B light exposure are cGAS dependent. *Scientific Reports*, 10(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64865-w>

Soltani, S., Jayedi, A., Shab-Bidar, S., Becerra-Tomás, N., & Salas-Salvadó, J. (2019). Adherence to the Mediterranean Diet in Relation to All-Cause Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Advances in Nutrition*, 10(6), 1029–1039. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz041>

Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in Immunology*, 9(APR), 754. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.00754>

Statovci, D., Aguilera, M., MacSharry, J., & Melgar, S. (2017). The

impact of western diet and nutrients on the microbiota and immune response at mucosal interfaces. *Frontiers in Immunology*, 8(JUL). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00838>

Sun, C., Qin, W., Zhang, Y. H., Wu, Y., Li, Q., Liu, M., & He, C. Di. (2017). Prevalence and risk of metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 20(8), 917–928. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13153>

Sun, J., Zhang, S., Liu, J. S., Gui, M., & Zhang, H. (2019). Expression of vitamin D receptor in renal tissue of lupus nephritis and its association with renal injury activity. *Lupus*, 28(3), 290–294. <https://doi.org/10.1177/0961203319826704>

Todd, A., Macginley, R., Schollum, J., Williams, S., Sutherland, W., Mann, J., & Walker, J. (2012). Dietary sodium loading in normotensive healthy volunteers does not increase arterial vascular reactivity or blood pressure. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 17(3), 249–256. <https://doi.org/10.1111/J.1440-1797.2011.01550.X>

Touil, H., Mounts, K., & De Jager, P. L. (2023). Differential impact of environmental factors on systemic and localized autoimmunity. *Frontiers in Immunology*, 14(May), 1–25. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1147447>

Trayhurn, P., & Wood, I. S. (2004). Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*, 92(3), 347–355. <https://doi.org/10.1079/bjn20041213>

Tripathy, D., Mohanty, P., Dhindsa, S., Syed, T., Ghanim, H., Aliada, A., & Dandona, P. (2003). Elevation of Free Fatty Acids Induces Inflammation and Impairs Vascular Reactivity in Healthy Subjects. *Diabetes*, 52(12), 2882–2887. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.12.2882>

Tsao, Y. C., Li, W. C., Yeh, W. C., Ueng, S. W. N., Chiu, S. Y. H., & Chen, J. Y. (2020). The association between metabolic syndrome and related factors among the community-dwelling indigenous population in Taiwan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(23), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijerph17238958>

Tuomilehto, J., Lindström, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hämäläinen, H., Ilanne-Parikka, P., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Louheranta, A., Rastas, M., Salminen, V., & Uusitupa, M. (2001). Prevention

of Type 2 Diabetes Mellitus By Changes in Lifestyle Among Subjects With Impaired Glucose Tolerance. *The New England Journal of Medicine*, 344(18), 1343–1350.

Unger, R. H., & Zhou, Y. T. (2001). Lipotoxicity of β -cells in obesity and in other causes of fatty acid spillover. *Diabetes*, 50(SUPPL. 1), 1–4. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.2007.s118>

Valtorta, N. K., Kanaan, M., Gilbody, S., Ronzi, S., & Hanratty, B. (2016). Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: Systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies. *Heart*, 102(13), 1009–1016. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308790>

Viroli, G., Gonçalves, C., Pinho, O., Silva-santos, T., Padrão, P., & Moreira, P. (2021). High adherence to mediterranean diet is not associated with an improved sodium and potassium intake. *Nutrients*, 13(11), 1–12. <https://doi.org/10.3390/nu13114151>

Wang, D., Yuan, G. Y., Wang, X. Z., Jia, J., Di, L. L., Yang, L., Chen, X., Qian, F. F., & Chen, J. J. (2013). Plasma chemerin level in metabolic syndrome. *Genetics and Molecular Research*, 12(4), 5986–5991. <https://doi.org/10.4238/2013.November.26.8>

Wang, X., Shu, Q., Song, L., Liu, Q., Qu, X., & Li, M. (2022). Gut Microbiota in Systemic Lupus Erythematosus and Correlation With Diet and Clinical Manifestations. *Frontiers in Medicine*, 9(June), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.915179>

Wang, Y., Huang, Z., & Xiao, Y. (2022). *The shared biomarkers and pathways of systemic lupus erythematosus and metabolic syndrome analyzed by bioinformatics combining machine learning algorithm and single-cell sequencing analysis*. October. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1015882>

Wassmann, S., Stumpf, M., Strehlow, K., Schmid, A., Schieffer, B., Böhm, M., & Nickenig, G. (2004). Interleukin-6 Induces Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction by Overexpression of the Angiotensin II Type 1 Receptor. *Circulation Research*, 94(4), 534–541. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000115557.25127.8D>

Wei, C., Anolik, J., Cappione, A., Zheng, B., Pugh-Bernard, A.,

Brooks, J., Lee, E.-H., Milner, E. C. B., & Sanz, I. (2007). A New Population of Cells Lacking Expression of CD27 Represents a Notable Component of the B Cell Memory Compartment in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Immunology*, 178(10), 6624–6633. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.10.6624>

Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Ferrante, A. W. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*, 112(12), 1796–1808. <https://doi.org/10.1172/JCI200319246>

Widmer, R. J., Flammer, A. J., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2015). The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *American Journal of Medicine*, 128(3), 229–238. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.014>

Williams, J. ., Drenkard, C., & Lim, S. S. (2023). The Impact of Social Determinants of Health on the Identification and Outcomes of Depression in Primary Care. *Urban Social Work*, 62, 10–14. <https://doi.org/10.1891/USW-2022-0012>

Winterton, A., Rødevand, L., Westlye, L. T., Steen, N. E., Andreassen, O. A., & Quintana, D. S. (2020). Associations of loneliness and social isolation with cardiovascular and metabolic health: A systematic review and meta-analysis protocol. *Systematic Reviews*, 9(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01369-8>

Wu, F., & Sheng, Y. (2021). Social isolation and health-promoting behaviors among older adults living with different health statuses: A cross-sectional study. *International Journal of Nursing Sciences*, 8(3), 304–309. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2021.05.007>

Wu, H., Huang, X., Qiu, H., Zhao, M., Liao, W., Yuan, S., & Xie, Y. (2016). High salt promotes autoimmunity by TET2-induced DNA demethylation and driving the differentiation of Tfh cells. *Nature Publishing Group*, May, 1–14. <https://doi.org/10.1038/srep28065>

Xiao, Z. X., Hu, X., Zhang, X., Chen, Z., Wang, J., Jin, K., Cao, F. L., Sun, B., & Bellanti, J. A. (2020). High salt diet accelerates the progression of murine lupus through dendritic cells via the p38 MAPK and STAT1 signaling pathways. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, January.

<https://doi.org/10.1038/s41392-020-0139-5>

Yang, C.-Y., Leung, P. S. ., Adamopoulos, I. E., & Gershwin, M. . (2013). The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 45(2), 217–226. <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8361-3>.The

Yang, Y. C., Boen, C., Gerken, K., Li, T., Schorpp, K., & Harris, K. M. (2016). Social relationships and physiological determinants of longevity across the human life span. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(3), 578–583. <https://doi.org/10.1073/pnas.1511085112>

Yang, Y. C., Li, T., & Ji, Y. (2013). Impact of social integration on metabolic functions: Evidence from a nationally representative longitudinal study of US older adults. *BMC Public Health*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-1210>

Yi, S. S., Curtis, C. J., Angell, S. Y., Anderson, C. A. M., Jung, M., & Kansagra, S. M. (2014). *Short Communication Highlighting the ratio of sodium to potassium in population-level dietary assessments: cross-sectional data from New York*. 17(11), 2484–2488. <https://doi.org/10.1017/S1368980014001293>

Ying, X., Yang, S., Li, S., Su, M., Wang, N., Chen, Y., Jiang, Q., & Fu, C. (2021). Prevalences of metabolic syndrome and its sex-specific association with socioeconomic status in rural China: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 21(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12074-z>

Young, K. A., Munroe, M. E., Guthridge, J. M., Kamen, D. L., Niewold, T. B., Gilkeson, G. S., Weisman, M. H., Ishimori, M. L., Kelly, J., Gaffney, P. M., Sivils, K. H., Lu, R., Wallace, D. J., Karp, D. R., Harley, J. B., James, J. A., & Norris, J. M. (2017). Combined Role of Vitamin D status and CYP24A1 in the Transition to Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis.*, 76(1), 153–158. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209157>.Combined

Yubero-Serrano, E. M., Lopez-Moreno, J., Gomez-Delgado, F., & Lopez-Miranda, J. (2019). Extra virgin olive oil: More than a healthy fat. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72, 8–17. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0304-x>

Zafari, A. M., Ushio-Fukai, M., Akers, M., Yin, Q., Shah, A., Harrison, D. G., Taylor, W. R., & Griendling, K. K. (1998). Role of NADH/NADPH oxidase-derived H₂O₂ in angiotensin II-induced vascular hypertrophy. *Hypertension*, 32(3), 488–495. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.32.3.488>

Zegarra-Ruiz, D. F., El Beidaq, A., Iniguez, A., Lubrano Di Ricco, M., ManfredoVieira, S., Ruff, W. ., Mubiru, D., Fine, R. ., Sterpka, J., Greiling, T. ., Dehner, C., & Kriegel, M. . (2019). A diet-sensitive commensal *Lactobacillus* strain mediates TLR7- dependent systemic autoimmunity. *Cell Host Microbe*, 25(1), 113–127. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.11.009>

Zhang, H. H., Halbleib, M., Ahmad, F., Manganiello, V. C., & Greenberg, A. S. (2002). Tumor necrosis factor- α stimulates a lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-Relaxed kinase and elevation of intracellular cAMP. *Diabetes*, 51, 2929–2935.

Zhang, Z., Cogswell, M. E., Gillespie, C., Fang, J., Loustalot, F., Dai, S., Carriquiry, A. L., Kuklina, E. V, Hong, Y., Merritt, R., & Yang, Q. (2013). *Association between Usual Sodium and Potassium Intake and Blood Pressure and Hypertension among U . S . Adults : NHANES 2005 – 2010*. 8(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075289>

Zhou, H. Y., Luo, Q., Sui, H., Du, X. N., Zhao, Y. J., Liu, L., Guan, Q., Zhou, Y., Wen, Q. S., Shi, Y., Sun, Y., Lin, H. L., & Wang, D. P. (2024). Recent advances in the involvement of epigenetics in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clinical Immunology*, 258(June 2023), 109857. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2023.109857>

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

Anexo 1. Certificados comité de ética Andalucía.

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES
Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación
Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/D^a. Juan Morales Arcas como secretario/a del CEI de Granada

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Lydimed: Lupus y Dieta Mediterránea
Protocolo, Versión:
HIP, Versión:
CI, Versión:

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en GRANADA a 30/11/2016

D/D^a. Juan Morales Arcas, como Secretario/a del CEI de Granada



Código Seguro De Verificación:	b98742b42134af08f6762b6cceb86ca7ae151b37	Fecha	30/11/2016
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Juan Morales Arcas		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/b98742b42134af08f6762b6cceb86ca7ae151b37	Página	1/2



CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 28/11/2016 y recogida en acta 10/2016 la propuesta del/de la Promotor/a (No hay promotor/a asociado/a), para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Lydimed: Lupus y Dieta Mediterránea
 Protocolo, Versión:
 HIP, Versión:
 CI, Versión:

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

Presidente/a

D/D^a. Fidel Fernández Quesada

Vicepresidente/a

D/D^a.

Secretario/a

D/D^a. Juan Morales Arcas

Vocales

D/D^a. Francisco Manuel Luque Martínez
 D/D^a. Jesús Martínez Tapias
 D/D^a. Juan Ramón Delgado Pérez
 D/D^a. José Darío Sánchez López
 D/D^a. José Uberos Fernández
 D/D^a. Enrique Lopez Cordoba
 D/D^a. MARIA ESPERANZA DEL POZO GAVILAN
 D/D^a. ESTHER OCETE HITA
 D/D^a. Joaquina Martínez Galán
 D/D^a. María José García Sánchez
 D/D^a. AURORA BUENO CAVANILLAS
 D/D^a. Paloma Muñoz de Rueda
 D/D^a. Manuel Gálvez Ibáñez
 D/D^a. JUAN ROMERO COTELO
 D/D^a. Esther Espinola García
 D/D^a. Juan de Dios Luna del Castillo
 D/D^a. Pilar Guijosa Campos
 D/D^a. José Luis Martín Ruiz

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

Lo que firmo en GRANADA a 30/11/2016



Código Seguro De Verificación:	b98742b42134af08f6762b6cceb86ca7ae151b37	Fecha	30/11/2016
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Juan Morales Arcas		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/b98742b42134af08f6762b6cceb86ca7ae151b37	Página	2/2



DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D. ANTONIO SALMERÓN GARCÍA, EN CALIDAD DE SECRETARIO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE LA PROVINCIA DE GRANADA (CEIM/CEI GRANADA)

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador: , para realizar el estudio titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: *EFINUTRILES: Efecto de una intervención nutricional con aceite de oliva y de actividad física en pacientes con lupus eritematoso sistémico: efecto en la evolución clínica, epigenética y microbioma*

Código protocolo: EFINUTRILES

Código Portal de Ética: 2099-N-21

Investigador Principal: MARIA CORREA RODRIGUEZ

Centro: Universidad de Granada

Versión de los documentos:

Protocolo	Versión 2 de fecha 29/10/2021
HIP	Versión 2 de fecha 29/10/2021
CI	Versión 2 de fecha 29/10/2021

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el proyecto.
- El protocolo del estudio contempla de forma adecuada toda la legislación aplicable
- Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Por lo que este Comité ha acordado emitir **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización del dicho estudio, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro/os correspondiente/s determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevarlo a cabo.

Lo que firmo en Granada

Código Seguro De Verificación:	00059ba10c9aa4767723d3518655f4602b970976	Fecha	02/12/2021
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Antonio Salmeron Garcia		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/00059ba10c9aa4767723d3518655f4602b970976	Página	1/3



Es responsabilidad del Investigador Principal garantizar que todos los investigadores asociados con este proyecto, conozcan las condiciones de aprobación y los documentos aprobados.

El Investigador Principal debe informar a la Secretaría del CEIm, mediante una enmienda, informe anual de seguimiento o notificación, de

- Cualquier cambio significativo en el proyecto y la razón de ese cambio, incluida una indicación de las implicaciones éticas (si las hubiera)
- Cualquier evento imprevisto o inesperado, como desviaciones de protocolo
- El cambio de Investigador Principal
- Informe anual de seguimiento
- La fecha de finalización del estudio
- Informe final del estudio y/o publicación de resultados

ANEXO I COMPOSICIÓN DEL CEI/CEIM DE GRANADA

El Comité tanto en su composición como en los PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

En dicha reunión del Comité se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador o se detecte conflicto de interés, este se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

PRESIDENTA: D ^a Aurora Bueno Cavanillas	Catedrática M. Preventiva y S. Pública (UGR)
VICEPRESIDENTA: D ^a Paloma Muñoz de Rueda	Doctora en Ciencias Biológicas - Unidad de Apoyo Investig – HUSCC
SECRETARIO: D. Antonio Salmerón García	F.E.A Farmacia Hospitalaria.- HUCSC
VOCALES:	
Álvarez López, Miguel	F.E.A Cardiología HUVN
Arias Santiago, Salvador	F.E.A. Dermatología UGR (Vinculado HUVN)
Cardona Contreras Jesús	F.E.A. Obstetricia y Ginecología HUCSC
Cobos Vargas, Angel	Enfermero HUCSC.-Respos. Seguridad del Paciente
Cuadros Celorrio, Marta Eugenia	Doctora en Farmacia UGR
Delgado Pérez, Juan Ramón	F.E.A. HUVN (Jefe Sección Oncología)
Del Pozo Gavilán, Esperanza	Catedrática Farmacología Clínica UGR
Domenech Gil, Luis Miguel	Enfermero HUCSC

Código Seguro De Verificación:	00059ba10c9aa4767723d3518655f4602b970976	Fecha:	02/12/2021
Normativa:	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por:	Antonio Salmeron Garcia		
Url De Verificación:	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaleetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/00059ba10c9aa4767723d3518655f4602b970976	Página:	2/3



 Junta de Andalucía Consejería de Salud y Familias GOBIERNO DE ANDALUCÍA	
Dominguez Almendros, Sonia	Metodologa/Estadística HUCSC
Espínola García Esther	Distrito Granada-Metropolitano (Farmaceutica AP)
Fernández Cabrera, Mariana	Catedrática Facultad Medicina UGR (Biomedicina)
Gálvez Martín, Patricia	Doctora en Farmacia.- BIOIBERICA S.A.U
García Lirola, M.ª Angeles	Distrito Granada-Metropolitano Farmaceutica A.P
García Valverde, M.ª Dolores	Profesora Facultad Derecho.-Doctora en Derecho
Gorlat Sánchez Berta	Enfermera/Supervisora HUVN
Guijosa Campos Pilar	Distrito Granada-Metropolitano (Epidemiología)
Jimenez Pacheco, Antonio	F.E.A Urologia.- HUCSC
López Guadalupe Miguel	Miembro LEGO – Prof. titular Hª UGR
Luque Martínez, Francisco M.	Técnico Función Adtva.- HUVN
Manzano Manzano Fco. Luis	F.E.A. Medicina Intensiva (HUVN)
Marín Jiménez, Rafael	Técnico Oficina Delegado Protección de datos del SSPA
Martin Díaz, Manuel	F.E.A. Cirugía General HOSP. SANTA ANA MOTRIL
Martínez Galán Joaquina	F.E.A. Oncología Médica HUVN
Martínez García, Encarnación	Matrona.- Hospital Alta Resolución Guadix
Martínez González Luis Javier	Doctor en Ciencias Biológicas.Investigador GENYO
Martínez Tapias Jesús	F.E.A Docum. Clínica.- HUVN
Molina Rivas, Esther	Profesora Facultad Ciencias Salud (Enfermera)
Morales Romero Antonio	Enfermero .- Distrito Granada-Metropolitano
Moron Romero, Rocío	F.E.A Farmacia Hospitalaria HUCSC
Mozas Moreno Juan	F.E.A. Obstetricia y Ginecologia UGR Vinculado HUVN
O'Valle Ravassa, Francisco Javier	Vicerrectorado de Investigación UGR
Pérez Fernández , Antonio Juan	C. Etica Asistencial AGS Sur
Romero Coteló Juan	Médico de Familia Unidad del Dolor HUVN
Sánchez López, José Darío	F.E.A Cirugía Oral y Maxilofacial.- HUVN
Uberos Fernández Jose	F.E.A. Pediatría HUSC

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

Lo que firmo en Granada a

Código Seguro De Verificación:	00059ba10c9aa4767723d3518655f4602b970976	Fecha:	02/12/2021	
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.			
Firmado Por	Antonio Salmeron Garcia			
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaleetica/xhtml/ayuda/verificaFirmaDocumento.iface/code/00059ba10c9aa4767723d3518655f4602b970976			
		Página:	3/3	

Anexo 2. Certificado Comité de Ética Castilla la Mancha

 GERENCIA DE ATENCIÓN INTEGRADA DE ALBACETE	COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS	Informe Conformidad del CEIm
---	--	---

D^a. María Ángeles Lloret Callejo, Vicepresidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de la Gerencia de Atención Integrada de Albacete

INFORMA

Que este Comité en su reunión de fecha 27 de julio de 2021, Acta 07/2021, ha evaluado el proyecto con código interno N° 2021-78.

TITULADO: SOLEDAD, AISLAMIENTO SOCIAL Y SALUD METABÓLICA EN UNA POBLACIÓN RURAL.

Investigadora Principal: D^a. Sara Del Olmo Romero, Centro de Salud de Nerpio.

Considera que: Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del proyecto en relación con los objetivos del estudio.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio. Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.

Por tanto emite: **INFORME FAVORABLE.**

Este Comité en sus funciones, composición y en los PNT's cumple con las normas de BPC-CPMP/ICH/135/95 y el Real Decreto 1090/2015 y que su composición actual es la siguiente:

D. Pedro Abizanda Soler	PRESIDENTE. Dr. en Medicina. S. Geriátrica
D^a. M^a Ángeles Lloret Callejo	VICEPRESIDENTA. Licenciada en Farmacia. S. Farmacia Atención Primaria
D^a. Eva García Martínez	SECRETARIA TECNICA. Dra. en Farmacia. S. Farmacia Hospitalaria
D. José Gerardo Espinosa Martínez	Licenciado en Derecho. Ajeno a la profesión sanitaria
D. Fernando Andrés Pretel	Ingeniero Técnico Informático de Gestión. Ajeno a la profesión sanitaria
D^a. María Soledad Fernández de Córdoba	Dra. en Medicina. S. Cirugía Pediátrica.
D^a. Dolores Jativa Gascó	Vocal representante de los pacientes. Ajeno a la profesión sanitaria
D^a. Pilar Córcoles Jiménez	Diplomada en Enfermería. Supervisora de Investigación y Docencia
D^a. Syonghyun Nam Cha	Licenciada en Medicina. S. Anatomía Patológica
D^a. Carmen Díaz Delgado	Dra. en Biología. Profesora Titular de Histología UCLM
D. Alberto Sánchez Romero	Dr. en Medicina. S. Farmacología Clínica
D. Ignacio Párraga Martínez	Dr. en Medicina. Centro de Salud La Roda
D^a. M^a. del Carmen Carrascosa Romero	Licenciada en Medicina. S. Pediatría
D. Manuel Gerónimo Pardo	Dr. en Medicina. S. Anestesiología
D^a. Luisa María Charco Roca	Licenciada en Medicina. S. Anestesiología y Reanimación
D. Jesús López-Torres Hidalgo	Dr. en Medicina. Centro de Salud Zona VIII
D. Sebastián Sabater Martí	Dr. en Medicina. S. Oncología Radioterápica
D^a. Marta Genovés Crespo	Dra. en Medicina. S. Cirugía Torácica.
D. Raúl Godoy Mayoral	Dr. en Medicina. S. Neumología
D. Francisco Javier Callejas González	Dr. en Medicina. S. Neumología
D^a. Karen Nieto Rodríguez	Dra. en Psiquiatría. S. Psiquiatría

Albacete, 27 de julio de 2021

Fdo.: D^a. María Ángeles Lloret Callejo





INFORME DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN O COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL CENTRO:

La Comisión de Investigación, en la reunión de 14 de septiembre de 2021, ha evaluado el proyecto nº 2021-78, titulado **"SOLEDAD, AISLAMIENTO SOCIAL Y SALUD METABÓLICA EN UNA POBLACIÓN RURAL"**. Investigadora Principal: **D^a. Sara del Olmo Romero**, Centro de Salud de Nerpio. Considerando que el mencionado proyecto es viable, siendo la capacidad de la Investigadora Principal y la disponibilidad de medios en la Gerencia de Atención Integrada de Albacete suficientes para llevarlo a cabo.

Por tanto esta Comisión informa favorablemente acerca del mencionado proyecto.

Albacete, 14 de septiembre de 2021.

Fdo.: Francisco García Alcaraz
Presidente de la Comisión de Investigación



Anexo 3. Modelos de consentimiento informado del paciente.

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

LyDIMED: Lupus y Dieta Mediterránea

Yo(Nombre yApellidos):.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio *LyDIMED*
- He recibido suficiente información sobre el estudio *LyDIMED*. He hablado con el profesional sanitario informador:
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- **Deseo** ser informado/a de mis datos de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Si No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado LyDIMED*

Firma del paciente
(o representante legal en su caso)

Firma del profesional
sanitario informador

Nombre y apellidos:.....
Fecha:

Nombre y apellidos:
Fecha:

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza:

Se le invita a participar en el estudio de investigación “LyDIMED: *Lupus y Dieta Mediterránea*” en el que se analizará si el patrón de alimentación (Dieta Mediterránea) y el nivel de actividad física influyen en el curso y riesgos asociados a su enfermedad, el Lupus Eritematoso Sistémico. Debe decidir si desea tomar parte en él. Tómese el tiempo necesario para decidir. Lea detenidamente el texto que sigue y pregunte al investigador cualquier duda que pueda tener.

¿En qué consiste el estudio?

Para determinar su patrón de alimentación y su nivel de actividad física usted deberá contestar a una serie de preguntas acerca de lo que come normalmente y del ejercicio que hace que le hará un especialista en Nutrición y Dietética. Además se le realizará una valoración antropométrica que consistirá en determinar su peso, su talla y su composición corporal. Para determinar su composición corporal deberá subirse descalzo a una especie de báscula que mediante una corriente eléctrica calculará la cantidad de grasa, músculo y agua que tiene en el cuerpo.

Importancia:

Gracias a su colaboración en el presente estudio los investigadores podrán analizar si su estilo de vida influye en la evolución del lupus. De confirmarse que un correcto patrón de alimentación y de actividad física mejoran la evolución de su enfermedad y disminuyen los riesgos asociados a ella, junto con los tratamientos farmacológicos se podrán en marcha iniciativas para ayudar a los pacientes a mejorar su estilo de vida y así frenar la progresión del lupus.

Implicaciones para el donante/paciente:

- Su participación es totalmente voluntaria.
- Usted podrá retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos sus datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el paciente:

Usted no correrá ningún riesgo durante el proceso de entrevista y antropometría.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro los investigadores en La Unidad (se especificará para cada centro participante) de en el teléfono: (se especificará para cada centro participante) o en el correo electrónico: (se especificará para cada centro participante)

CONSENTIMIENTO INFORMADO

“EFINUTRILES: Efecto de una intervención nutricional con aceite de oliva y de actividad física en pacientes con lupus eritematoso sistémico: efecto en la evolución clínica, epigenética y microbioma”

Apellidos y nombre del/de la Donante:
DNI / NIE:

Apellidos y nombre del/de la representante legal (cuando proceda):.....
DNI / NIE:

Los siguientes profesionales declaran que se ha explicado la información relativa a la donación de muestras biológicas:

Apellidos y nombre.....
DNI / NIE:

Yo, D./Dña..... **declaro**
que he leído y comprendido el documento informativo, que acompaña a este consentimiento y del que se me ha entregado un ejemplar.

- He podido hacer preguntas sobre la información recibida y hablar con el profesional indicado, quien me ha resuelto todas las dudas que le he planteado.

- Deseo que las muestras donadas y los datos clínicos asociados sean tratados de forma:

- ☐ Codificada (serán identificadas con un código que protege mi identidad, siendo posible volver a ligarlas conmigo) o
- ☐ Anonimizada (no se podrán asociar las muestras conmigo, por haberse eliminado de forma irreversible la vinculación entre las mismas y mi identidad).

- Comprendo que mi participación es voluntaria y altruista, y soy libre de participar o no en el estudio.

- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.

- Autorizo a que las muestras donadas formen parte de una Colección Privada para futuros estudios en esta línea de investigación:

- ☐ SI
- ☐ NO

- Autorizo que se pueda contactar conmigo posteriormente (siempre que no se trate de muestras anonimizadas):

- ☐ SI
- ☐ NO

En caso afirmativo, por favor, indique los medios para hacerlo:

Teléfono: (indicar número).....

Correo electrónico: (indicar dirección).....

Otros: (identificar).....

- Autorizo a recibir información sobre datos genéticos y/o datos relevantes para mi salud (si solicita que las muestras sean anonimizadas, no podrá recibir esta información)

- ☐ SI
- ☐ NO

- Comprendo que puedo retirarme del estudio o retirar las muestras:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad a participar en el proyecto informado y al tratamiento de mis muestras y datos en los términos informados.

En,ade..... de.....

Firma del paciente
(o representante legal en su caso)

Firma del profesional
sanitario informador

Nombre y apellidos:.....
Fecha:

Nombre y apellidos:
Fecha:

 GERENCIA DE ATENCIÓN INTEGRADA DE ALBACETE		
		Modelo Hoja Información Paciente Otros Estudios

HOJA DE INFORMACIÓN AL/LA PARTICIPANTE ADULTO/A

TÍTULO DEL ESTUDIO: Soledad, aislamiento social y salud metabólica en una población rural.

INVESTIGADOR: *Sara Del Olmo Romero*
CENTRO: C.S. Nerpio Servicio: Atención Primaria

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un **estudio de investigación** en el que se le invita a participar. Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Albacete de acuerdo a la legislación vigente, y se lleva a cabo con respeto a los principios enunciados en la declaración del Helsinki y a las normas de buena práctica clínica.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, **leer antes este documento** y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomar el tiempo necesario para decidir si participa o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Ud. puede decidir no participar o, se acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que Ud. tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudios

El objetivo de este estudio es determinar la influencia de la soledad y el aislamiento social en la salud de la población.

Es importante investigar este campo para intentar prevenir problemas de salud relacionados con la soledad y el aislamiento social. Se precisa la participación de esta población rural para poder investigar los efectos que la soledad y el aislamiento social pueden ocasionar.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

Ud. es invitado a participar porque es mayor de edad y pertenece a la población rural donde se va a desarrollar el estudio.

¿En qué consiste mi participación?

Se obtendrán datos clínicos de la Historia Clínica. Además deberá acudir un día a la consulta de enfermería, donde se recogerán datos antropométricos (peso, talla, perímetro cintura, tensión arterial) y deberá responder a 7 tests/escalas relacionados con el tema de estudio.

Su participación tendrá una duración total estimada de 25 min. El día que acuda a la consulta de enfermería se recogerán todos los datos necesarios para el estudio.

¿Qué molestias o inconvenientes tiene mi participación?

Deberá disponer de 25 minutos para acudir a la consulta de enfermería.



¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que Ud. obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre aislamiento social y soledad relacionado con posibles efectos en la salud de la población rural. Esta información podrá ser de utilidad en un futuro para otras personas.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si Ud. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantías de los derechos digitales, Esta Ley es la adaptación del ordenamiento jurídico español al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, (RGPD). En todo momento, Ud. podrá acceder a sus datos, oponerse, corregirlos o cancelarlos, solicitando ante el investigador

Solamente el equipo investigador, y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa de nuestro país.

Sus datos serán recogidos y conservados hasta terminar el estudio de modo:

- **Codificados**, que quiere decir que poseen un código con el que el equipo investigador podrá conocer a quien pertenece.

El responsable de la custodia de los datos es *Sara Del Olmo Romero*. Al terminar el estudio los datos serán anonimizados.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio.

Ud. no será retribuido por participar. Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales o patentes. En este caso, Ud. no participará de los beneficios económicos originados.

¿Cómo contactar con el equipo investigador de este estudio?

Ud. puede contactar con Sara Del Olmo Romero en el teléfono 967438004 o el correo electrónico sdelolmo@correo.ugr.es

Muchas Gracias por su colaboración

Firma del Investigador



DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO del estudio: Soledad, aislamiento social y salud metabólica en una población rural.

Yo.....
.....

- - Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con: y hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- - Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- - Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- - Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Fdo.: El/la participante,

.....

(Nombre y Apellidos) Fecha:.....

REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO

Fdo.: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

.....

(Nombre y Apellidos)

Fecha:.....

Yo, D/Dña....., revoco el consentimiento prestado en fecha y no deseo continuar participando en el estudio arriba indicado.

Fdo. El/la participante Fdo. El/la participante Fdo.: El/la investigador/a

.....

(Nombre y Apellidos) Fecha:.....

.....

(Nombre y Apellidos)

Fecha:.....

Anexo 4. índice de actividad del LES SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000)

INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. SLEDAI
(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

Fecha: __/__/__

NOMBRE: _____

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir l. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulados.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Úlceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm3.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.
PUNTUACION TOTAL		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	

Anexo 5. Criterios SLICC/ACR

<i>Clinical Criteria</i>	<i>Immunologic criteria</i>
1. Acute cutaneous lupus	1. ANA
2. Chronic cutaneous lupus	2. Anti-DNA antibodies
3. Oral or nasal ulcers	3. Anti-Sm antibodies
4. Non-scarring alopecia	4. Antiphospholipid antibody
5. Arthritis	5. Low complement (C3, C4, CH50)
6. Serositis	6. Direct Coombs' test (do not count in the presence of hemolytic anemia)
7. Renal	
8. Neurologic	
9. Hemolytic anemia	
10. Leukopenia	
11. Thrombocytopenia (<100.000/mm ³)	

Legend: ANA=anti-nuclear antibodies; Anti-DNA Antibodies = Anti-deoxyribonucleic acid Antibodies; Anti-Sm Antibodies =Anti-Smith Antibodies.

Anexo 6. Cuestionario de adherencia a la Dieta Mediterránea (PREDIMED).



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

[Imprimir formulario](#)
[Enviar por correo electrónico](#)

**PROMOCIÓN
SALUD
EN EL
LUGAR
DE TRABAJO**

CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA

Nos interesa conocer sus hábitos de alimentación, por ello necesitamos que responda a algunas cuestiones relacionadas con su dieta. Le informamos que este cuestionario es totalmente anónimo.

Muchas gracias por su colaboración

Nº	Pregunta	Modo de valoración	Puntos
1	¿Usa usted el aceite de oliva principalmente para cocinar?	Si =1 punto	☐
2	¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, el de las comidas fuera de casa, las ensaladas, etc.)?	Dos o más cucharadas =1 punto	☐
3	¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día (las guarniciones acompañamientos contabilizan como ½ ración)?	Dos o más al día (al menos una de ellas en ensaladas o crudas)= 1 punto	☐
4	¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?	Tres o más al día= 1 punto	☐
5	¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día (una ración equivale a 100-150 gr.)?	Menos de una al día= 1 punto	☐
6	¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día (porción individual equivale a 12 gr)?	Menos de una al día= 1 punto	☐
7	¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?	Menos de una al día= 1 punto	☐
8	¿Bebe vino? ¿Cuánto consume a la semana?	Tres o más vasos por semana= 1 punto	☐
9	¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana (una ración o plato equivale a 150 gr)?	Tres o más por semana= 1 punto	☐
10	¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana (un plato, pieza o ración equivale a 100-150 gr de pescado ó 4-5 piezas de marisco)?	Tres o más por semana= 1 punto	☐
11	¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana?	Menos de tres por semana= 1 punto	☐
12	¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana (una ración equivale a 30 gr)?	Una o más por semana= 1 punto	☐
13	¿Consumo preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas (carne de pollo: una pieza o ración equivale a 100- 150 gr)?	Si= 1 punto	☐
14	¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, el arroz u otros platos aderezados con una salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	Dos o más por semana= 1 punto	☐
Resultado final, puntuación total			☐

PUNTUACIÓN TOTAL:
 < 9 baja adherencia
 >= 9 buena adherencia

Anexo 7. Cuestionario internacional de actividad física (IPAQ) versión corta.



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

**PROMOCIÓN
SALUD
EN EL
LUGAR
DE TRABAJO**

VERSIÓN PARA LOS USUARIOS/AS DE LA EMPRESA

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ)

Nos interesa conocer el tipo de actividad física que usted realiza en su vida cotidiana. Las preguntas se referirán al tiempo que destinó a estar activo/a en los últimos 7 días. Le informamos que este cuestionario es totalmente anónimo.

Muchas gracias por su colaboración

1.- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días realizó actividades físicas intensas tales como levantar pesos pesados, cavar, ejercicios hacer aeróbicos o andar rápido en bicicleta?	
Días por semana (Indique el número)	
Ninguna actividad física intensa (pase a la pregunta 3)	☐
2.- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física intensa en uno de esos días?	
Indique cuántas horas por día	
Indique cuántos minutos por día	
No sabe/no está seguro	☐
3.- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días hizo actividades físicas moderadas tales como transportar pesos livianos, o andar en bicicleta a velocidad regular? No incluya caminar	
Días por semana (Indicar el número)	
Ninguna actividad física moderada (pase a la pregunta 5)	☐
4.- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física moderada en uno de esos días?	
Indique cuántas horas por día	
Indique cuántos minutos por día	
No sabe/no está seguro	☐
5.- Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días caminó por lo menos 10 minutos seguidos?	
Días por semana (Indique el número)	
Ninguna caminata (pase a la pregunta 7)	☐
6.- Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?	
Indique cuántas horas por día	
Indique cuántos minutos por día	
No sabe/no está seguro	☐
7.- Durante los últimos 7 días, ¿cuánto tiempo pasó sentado durante un día hábil?	
Indique cuántas horas por día	
Indique cuántos minutos por día	
No sabe/no está seguro	☐

Anexo 8. Escala de soledad UCLA.

Ítem	1 A menudo	2 Con frecuencia	3 Rara vez	4 Nunca
1. Me he sentido infeliz haciendo muchas cosas solo(a)				
2. He sentido que no tengo a nadie con quién hablar				
3. He sentido que no puedo tolerar la soledad				
4. He sentido que nadie me entiende				
5. He sentido la necesidad de que alguien me llame o me escriba				
6. Me he sentido completamente solo				
7. Me he sentido incapaz de acercarme a los que me rodean y comunicarme con ellos				
8. He sentido una gran necesidad de compañía				
9. Me ha sido difícil conseguir amigos				
10. He sentido que no me tienen en cuenta				

Anexo 9. Escala de aislamiento social Lubben.

Escala **LUBBEN-6** para red de apoyo social

FAMILIA

(Considerando como tal a las personas con las que usted tiene algún parentesco)

1. ¿Con cuántos familiares tiene usted contacto personal o telefónico al menos una vez por mes?

0 = 0 puntos
1 = 1 punto
2 = 2 puntos
3 o 4 = 3 puntos
de 5 a 8 = 4 puntos
9 o más = 5 puntos

2. ¿Con cuántos familiares se siente usted cómodo para conversar con facilidad sobre los asuntos privados que a usted le preocupan?

0 = 0 puntos
1 = 1 punto
2 = 2 puntos
3 o 4 = 3 puntos
de 5 a 8 = 4 puntos
9 o más = 5 puntos

3. ¿A cuántos familiares los siente usted lo suficientemente cercanos como para llamarlos en caso de necesitar ayuda?

0 = 0 puntos
1 = 1 punto
2 = 2 puntos
3 o 4 = 3 puntos
de 5 a 8 = 4 puntos
9 o más = 5 puntos

AMIGOS

(Considerando como tales a aquellos con quienes tiene algún vínculo pero no son familiares)

4. ¿Con cuántos amigos tiene usted contacto personal o telefónico al menos una vez por mes?

0 = 0 puntos
1 = 1 punto
2 = 2 puntos
3 o 4 = 3 puntos
de 5 a 8 = 4 puntos
9 o más = 5 puntos

5. ¿Con cuántos amigos se siente usted cómodo para conversar con facilidad sobre los asuntos privados que a usted le preocupan?

0 = 0 puntos
1 = 1 punto
2 = 2 puntos
3 o 4 = 3 puntos
de 5 a 8 = 4 puntos
9 o más = 5 puntos

6. ¿A cuántos amigos los siente usted lo suficientemente cercanos como para llamarlos en caso de necesitar ayuda?

0 = 0 puntos
1 = 1 punto
2 = 2 puntos
3 o 4 = 3 puntos
de 5 a 8 = 4 puntos
9 o más = 5 puntos

Preg. 1	Preg. 2	Preg. 3	Preg. 4	Preg. 5	Preg. 6	TOTAL

Punto de corte sugerido = 12 puntos

Anexo 10. Escala Multidimensional de Apoyo Social Percibido (EMASP).

ESCALA MULTIDIMENSIONAL DE APOYO SOCIAL PERCIBIDO (EMAS)

Lee cada una de las siguientes frases cuidadosamente. Indica tu acuerdo con cada una de ellas empleando esta escala:

	1	2	3	4	5	6	7
	Totalmente en desacuerdo	Bastante en desacuerdo	Más Bien en desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	Más bien de acuerdo	Totalmente en desacuerdo	Totalmente de Acuerdo
1. Hay una persona que está cerca cuando estoy en una situación difícil.	1	2	3	4	5	6	7
2. Existe una persona especial con la cual yo puedo compartir penas y alegrías.	1	2	3	4	5	6	7
3. Mi familia realmente intenta ayudarme	1	2	3	4	5	6	7
4. Obtengo de mi familia la ayuda y el apoyo emocional que necesito.	1	2	3	4	5	6	7
5. Existe una persona que realmente es una fuente de bienestar para mí.	1	2	3	4	5	6	7
6. Mis amigos realmente tratan de ayudarme	1	2	3	4	5	6	7
7. Puedo contar con mis amigos cuando las cosas van mal	1	2	3	4	5	6	7
8. Yo puedo hablar de mis problemas con mi familia	1	2	3	4	5	6	7
9. Tengo amigos con los que puedo compartir las penas y alegrías	1	2	3	4	5	6	7
10. Existe una persona especial en mi vida que se preocupa por mis sentimientos	1	2	3	4	5	6	7
11. Mi familia se muestra dispuesta a ayudarme para tomar decisiones	1	2	3	4	5	6	7
12. Puedo hablar de mis problemas con mis amigos.	1	2	3	4	5	6	7

Anexo 11. Comunicaciones a congresos de interés científico.

Tipo de comunicación	Título del trabajo, jornada/congreso
Comunicación oral ámbito internacional	◦ Vitamin D supplementation is associated with systemic lupus erythematosus patients (1st International Electronic Conference on Nutrients, 2-15/11/2020) ◦ Influencia de la ingesta de sodio y potasio en marcadores de riesgo cardiovascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico (II Congreso Anual Internacional de Estudiantes de Doctorado, 3-4/02/2022) ◦ Influencia de soledad y aislamiento social en la salud metabólica de una población rural (3^o Annual International Congress of Doctoral Students, 2-3/02/2023). ◦ Influencia de la salud social en la salud metabólica de una población rural (IV Jornada Internacional con motivo del día de la enfermería, 12/05/2023)
Comunicación póster ámbito internacional	◦ Association between social health and metabolic health in a rural population (International Research Seminar "Comprehensive study of well-being throughout life: Physical activity and nutrition influences", 31/03/2023-01/04/2023) ◦ Influencia de la salud social en la salud metabólica de una población rural (IV Jornada Internacional enfermería, 12/05/2023)
Comunicación póster ámbito nacional	◦ Dietary sodium and potassium, and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus (II Congreso de investigación PTS, 9-11/02/2022)

Premios de investigación:

Premio mejor póster “Asociación entre soledad, aislamiento social y salud metabólica en población rural”, III Congreso Intenacional y VII Encuentro Hispano Cubanos en Ciencias de la salud “Sociedad, Entorno y Salud”, 13-15/04/2023.

Primer premio al trabajo “Influencia de la salud social en la salud metabólica de una población rural”, IV Jornada Internacional con motivo del Día de la enfermera”, 12/05/2023.

