

LUCIANA FEITOSA MUNIZ

**Síndrome metabólica em pacientes jovens
na pré-menopausa com lúpus eritematoso
sistêmico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas
Área de concentração: Processos imunes e infecciosos

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto

São Paulo
2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Muniz, Luciana Feitosa

Síndrome metabólica em pacientes jovens na pré-menopausa com lúpus eritematoso sistêmico / Luciana Feitosa Muniz. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Processos Imunes e Infecciosos.

Orientador: Eduardo Ferreira Borba Neto.

Descriptores: 1.Síndrome X metabólica 2.Lúpus eritematoso sistêmico 3.Pré-menopausa 4.Adulto jovem 5.Cloroquina 6.Corticosteroides 7.Mulheres

USP/FM/DBD-196/15

“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo.”

Albert Einstein

Dedico este trabalho à minha amada família que me ensinou o que é o amor incondicional, demonstrado e cuidado sempre, e sem a qual eu não teria chegado até aqui.

À minha mãe Delmair (*in memorian*), por sonhar comigo, por ajudar-me a buscar e realizar cada sonho, por ser minha inspiração, por ser meu maior e melhor exemplo de mulher, lutadora e competente em tudo o que fez. Seus ensinamentos serão para a vida toda. Meu amor e saudades serão eternos!

Ao meu pai Humberto, minha paixão e o ser humano com o coração mais lindo que existe, homem admirável, exemplo de pai zeloso e trabalhador incansável.

Obrigada por me ensinar, diariamente, como a vida deve ser simples e leve.

Ao meu irmão Carlinhos, pelo amor genuíno e verdadeiro construído, que nos une e fortalece, e por ser mais que um irmão: um amigo e companheiro para toda a vida.

Ao meu irmão Júnior, por me dar apoio, mesmo que longe, e pelos meus lindos sobrinhos.

AGRADECIMENTOS

“Não há no mundo exagero mais belo que a gratidão.”

Jean de La Bruyere

Ao meu querido orientador Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba, pela confiança, incentivos e ensinamentos contínuos, pelo exemplo profissional, pela paciência em cada correção, e por fazer desta etapa um período de convivência harmoniosa e de grande crescimento pessoal e profissional.

À Prof. Dra. Eloisa Bonfá, pelas suas contribuições tão valiosas e fundamentais, que apenas alguém com seu conhecimento, lucidez e entusiasmo pelo ensino e pela pesquisa pode fazer.

À Prof. Dra. Rosa Maria Pereira e ao Dr. Thiago, pela gentileza e auxílio com os dados da pesquisa.

Ao Prof. Dr. Eduardo Freitas, pela primorosa ajuda com a análise estatística.

À Universidade de São Paulo, que me permitiu a realização de mais um sonho e por ser uma instituição competente e que entusiasma aqueles que estão nela.

À Universidade de Brasília, minha primeira casa universitária, e todos seus professores que me despertaram o interesse pela pesquisa e a vontade de retribuir todo conhecimento adquirido.

Ao Cid, pelo amor e cuidado compartilhado, por vibrar tanto com cada conquista minha, e por fazer esta etapa mais gostosa de ser vivida ao seu lado.

Às grandes amigas de residência na Reumato: Luiza, Isa, Fernanda, Renata e Karina, pela amizade e carinho cultivados apesar do tempo e distância. Um enorme prazer ter como amigas profissionais que tenho tanta admiração.

Às queridas amigas-irmãs Lia, Juliana, Fernanda e Camila que foram minha pequena e grande família em São Paulo.

Aos meus amados familiares: avó Nair, tia Deise, tios, primos, cunhadas e sobrinhos, pelo carinho que dá um toque muito especial a tudo.

À Didi, por cuidar tão bem de mim e da minha família.

Aos amigos especiais que a medicina me deu, muitos ainda tão presentes em minha vida: da turma medicina 69 UnB (em especial, Paulinha, Flavinha, Déa, Priscila, Leonardo, Dani, Juliano e Emmano), residência de Clínica Médica da Santa Casa-SP (em especial, Silvana e Felipe) e da residência de Reumato do HCFMUSP, pelos maravilhosos anos de convívio e aprendizado compartilhados.

Às lindas amigas Flores, em especial Dani, Lorena, Marília e Luana, pelo apoio que deixa a vida mais leve e amizade que deixa o meu dia-a-dia mais colorido.

Aos professores da Reumato-USP, pelo carinho, acolhimento e por tantos incentivos que me deram, desde a residência até hoje.

À equipe de enfermagem do HCFMUSP e secretárias, pela disposição em ajudar.

Às pacientes desta pesquisa, que nos permitiram estudar um pouco de si mesmas no anseio que pudéssemos ajudá-las de alguma forma. Desejo que este trabalho cumpra a finalidade maior de ajudar a cuidar melhor de cada paciente com lúpus eritematoso sistêmico.

À Deus, por ter me presenteado com uma vida cheia de maravilhosos motivos para sorrir e agradecer eternamente.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Doença Cardiovascular no Lúpus Eritematoso Sistêmico	16
1.2 Síndrome Metabólica	18
1.2.1 Síndrome Metabólica no LES.....	19
2 OBJETIVOS.....	21
3 PACIENTES E MÉTODOS.....	23
3.1 População do estudo	24
3.2 Protocolo de estudo.....	24
3.3 Definição da Síndrome Metabólica.....	25
3.4 Avaliação laboratorial.....	26
3.5 Análise estatística.....	27
4 RESULTADOS	29
4.1 LES versus controles	30
4.2 LES com e sem Síndrome Metabólica	32
4.3 Análise multivariada e <i>propensity score</i>	36
5 DISCUSSÃO.....	39
6 CONCLUSÕES.....	45
REFERÊNCIAS	47
ANEXOS.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LES	- Lúpus Eritematoso Sistêmico
DCV	- Doença cardiovascular
SM	- Síndrome metabólica
TNF- α	- Fator de necrose tumoral alfa
PAI-1	- Inibidor ativado de plasminogênio 1
ACR	- <i>American College of Rheumatology</i>
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
SLEDAI	- <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
SLICC/ACR DI	- <i>Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College Rheumatology Damage Index</i>
SCORE	- <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
IMC	- Índice de massa corporal
OMS	- Organização Mundial de Saúde
JIS	- <i>Joint Interim Statement</i>
IDF	- <i>International Diabetes Federation</i>
NHLBI	- <i>National Heart Lung and Blood Institute</i>
AHA	- <i>American Heart Association</i>
Lp(a)	- Lipoproteína-a
HDL	- Lipoproteína de alta densidade
LDL	- Lipoproteína de baixa densidade
TG	- Triglicérides
HOMA-IR	- <i>Homeostasis model assessment index</i>
RI	- Resistência à insulina
VHS	- Velocidade de hemossedimentação
Apo A1	- Apolipoproteína A1
Apo B	- Apolipoproteína B
PCR	- Proteína C reativa
IV	- Intravenoso
DP	- Desvio padrão

- IC - Intervalo de confiança
- RP - Razão de prevalência
- SLAM-R - Systemic Lupus Activity Measure, Revised
- Anti-dsDNA - Anti-DNA de cadeia dupla

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros clínicos, demográficos e laboratoriais dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e controles	31
Tabela 2 - Características clínica, laboratoriais e da terapêutica dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) com e sem síndrome metabólica (SM).....	33
Tabela 3 - Perfil metabólico dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) com e sem síndrome metabólica (SM).....	35
Tabela 4 - Fatores relacionados ao lúpus eritematoso sistêmico (LES) e associados à síndrome metabólica (SM) na análise multivariada e com <i>propensity score</i>	37

RESUMO

Muniz LF. Síndrome metabólica em pacientes jovens na pré-menopausa com lúpus eritematoso sistêmico [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2015.

Introdução: A síndrome metabólica (SM) é preditor independente de doença cardiovascular, a principal causa de mortalidade no Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Não existem dados sobre os principais fatores associados à SM em pacientes jovens na pré-menopausa, população mais afetada pelo LES.

Objetivo: Avaliar a prevalência da SM em mulheres jovens na pré-menopausa com LES e identificar fatores relacionados a doença e à terapêutica que contribuem para a SM, utilizando a análise pelo *propensity score*. **Materiais e Métodos:**

Foram avaliadas 103 pacientes com LES (critérios do *American College Rheumatology* 1997) na pré-menopausa, com idade inferior a 40 anos de idade. Foram selecionadas 35 mulheres saudáveis como controles, com

menos de 40 anos de idade, sem doenças crônicas e autoimunes. Os critérios de exclusão foram idade inferior a 18 anos, menopausa e gravidez. Parâmetros clínicos, laboratoriais e de terapêutica foram avaliados. A definição da SM foi feita de acordo com os recentes critérios do *Joint Interim Statement* de 2009.

Análise multivariada utilizou a regressão de Poisson e a análise pelo *propensity score* foi realizada para o controle das variáveis de confusão. **Resultados:** A

prevalência de SM foi mais elevada no grupo LES (22,3 vs. 5,7%; p=0,03), assim como o risco cardiovascular pelo *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) ($1,4 \pm 0,8$ vs. $1,1 \pm 0,4$; p=0,01).

Hipertensão arterial sistêmica (42,7 vs. 2,9%; p<0,0001) e circunferência abdominal aumentada (83,5 vs. 37,1%; p<0,0001) foram critérios da SM mais frequentes no LES, que apresentou

maiores *Homeostasis Model Assessment Index* (HOMA-IR) ($1,8 \pm 0,9$ vs. $1,3 \pm 1,0$; p=0,0008). Não houve diferença significativa quanto à idade, tempo de

doença e pontuação no *Systemic Lupus International Collaborative Clinics* (SLICC/ACR DI) entre os grupos LES com e sem SM. No grupo com LES com

SM, os escores do *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) foram significativamente mais elevados ($5,9 \pm 7,6$ vs. $1,9 \pm 2,7$; $p=0,006$), assim como atividade renal prévia (73,9 vs. 51,2%; $p=0,05$) e atividade renal atual (34,8 vs. 10,0%; $p=0,008$), dose atual de prednisona (20 [0-60] vs. 5 [0-60]mg/dl; $p=0,018$) e dose cumulativa de prednisona ($41,48 \pm 24,7$ vs. $27,81 \pm 18,66$ g; $p=0,023$). A cloroquina foi menos utilizada nos pacientes LES com SM (65,2 vs. 90,0%; $p=0,008$). Na análise multivariada, apenas o uso atual de cloroquina (razão de prevalência [RP]=0,29; IC95% 0,13-0,64) e dose cumulativa de prednisona foram associados com SM (RP=1,02; IC95% 1,01-1,04), mesmo após ajuste pelo *propensity score*. O uso de cloroquina determina uma redução de 71% na prevalência de SM no LES. Por outro lado, para cada aumento de 1g da dose cumulativa de prednisona determina um aumento de 2% na prevalência de SM. Importante notar que o uso da cloroquina reduziu a prevalência estimada de SM mesmo quando do uso de corticosteroides, e este benefício foi maior quanto maior a dose cumulativa de prednisona. **Conclusão:** A prevalência da SM em pacientes jovens com LES na pré-menopausa é alta, sendo principalmente influenciada pelas terapias com prednisona ou cloroquina. Os antimaláricos possuem um efeito protetor sobre a prevalência da SM no LES, sendo que este benefício compensou o efeito deletério do corticoide de maneira dose-dependente.

Descritores: síndrome X metabólica; lúpus eritematoso sistêmico; pré-menopausa; adulto jovem; cloroquina; corticosteroide; mulheres.

ABSTRACT

Muniz LF. Metabolic syndrome in young premenopausal patients with systemic lupus erythematosus [*thesis*]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2015.

Background: There are no data about the main factors associated with metabolic syndrome (MetS) in young premenopausal systemic lupus erythematosus (SLE) patients. **Objectives:** The aim of the study was to evaluate the frequency of MetS and disease- or therapy-related factors in premenopausal young SLE patients. **Methods:** 103 premenopausal SLE patients with age less than 40 years old were selected and compared to 35 healthy premenopausal age-matched female. MetS was defined according to the 2009 Joint Interim Statement. **Results:** A higher frequency of MetS (22.3 vs. 5.7%, p=0.03) was observed in SLE group. MetS-SLE patients presented higher SLE Disease Activity Index (SLEDAI) scores (5.9 ± 7.6 vs. 1.9 ± 2.7 , p=0.006), more frequently previous (73.9 vs. 51.2%, p=0.05) and current renal disease (34.8 vs. 10.0%, p=0.008), higher current prednisone dose (20 [0-60] vs. 5 [0-60] mg/dl, p=0.018) and cumulative prednisone dose (41.48 ± 27.81 vs. 24.7 ± 18.66 g, p=0.023) than those without MetS. Chloroquine was less frequently used in MetS-SLE patients (65.2 vs. 90.0 %, p=0.008). In multivariate analysis, only current chloroquine use (prevalence ratio [PR]=0.29; 95% CI 0.13–0.64) and cumulative prednisone were associated with MetS (PR=1.02; 95% CI 1.01–1.04). Further estimated prevalence analysis identified that antimalarial use promoted continuous decrease in the progressive MetS prevalence associated with glucocorticoid cumulative dose. **Conclusion:** The prevalence of MetS in premenopausal young adult SLE patients is high, and is mainly affected by steroid and antimalarial therapies. Chloroquine has protective effect on the prevalence of MetS in these patients and this benefit counteracts the deleterious effect of glucocorticoid in a dose dependent manner.

Keywords: metabolic syndrome X; lupus erythematosus systemic; premenopause; young adult; chloroquine; adrenal cortex hormones; women.

1 INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, com inflamação e dano em diversos órgãos. Sua etiologia permanece pouco conhecida, porém sabe-se da interação entre fatores hormonais, ambientais, genéticos e imunológicos para o surgimento da doença.^{1,2}

O LES tem evolução crônica, com períodos de exacerbação e remissão. A apresentação clínica da doença pode variar de lesões mucocutâneas e artrite a serosite, nefrite, vasculite, sintomas constitucionais, alterações hematológicas e diversos quadros neuropsiquiátricos.^{1,2}

Grupos étnicos com ascendência africana ou asiática têm maior risco de desenvolver a doença, que pode ser mais grave do que na raça branca. A doença é 9 a 10 vezes mais frequente em mulheres em idade fértil. A incidência estimada em diferentes locais do mundo é de aproximadamente 1 a 22 casos para cada 100.000 pessoas por ano, e a prevalência pode variar de 7 a 160 casos para cada 100.000 pessoas.² No Brasil, a incidência do LES é de 8,7 casos para cada 100.000 pessoas por ano.³

Apesar da expectativa de vida dos pacientes com LES ter aumentado nas últimas décadas, a mortalidade permanece 3 a 5 vezes maior do que a da população geral, e está relacionada à atividade inflamatória da doença, especialmente quando há acometimento renal e do sistema nervoso central, ao maior risco de infecções graves e, tardivamente, às complicações da própria doença e do tratamento.^{2,4,5}

1.1 Doença Cardiovascular no Lúpus Eritematoso Sistêmico

Com o aumento da sobrevida dos pacientes com LES, várias comorbidades emergiram, sendo a doença cardiovascular (DCV) a principal

causa de morbimortalidade e responsável por 20-30% das mortes em pacientes com lúpus.^{6,7}

Estudos em pacientes com LES mostram incidência anual de 1,5% de novo evento coronariano, com prevalência geral de 6-19%.^{8,9} Comparando-se com a população geral, pacientes com lúpus apresentam risco 5-10 vezes maior de apresentarem novo evento coronariano, sendo que mulheres entre 35 e 44 anos apresentam risco 50 vezes maior do que a população geral de terem infarto do miocárdio.^{8,10} Acidente vascular cerebral pode ocorrer em mais de 15% dos pacientes com LES.⁷

Assim, a aterosclerose precoce é uma complicaçāo bem estabelecida do LES.¹¹ Vários trabalhos têm demonstrado também aterosclerose subclínica nos pacientes com lúpus.¹² Estudos de autópsias mostraram aterosclerose generalizada em aproximadamente 50%¹³ e aterosclerose coronariana em 42% dos pacientes que fizeram uso de corticoide por pelo menos um ano.¹⁴

A patogēnese da aterosclerose precoce nos pacientes com LES é multifatorial, envolvendo fatores de risco tradicionais, fatores específicos do LES e inflamação crônica.^{8,12,15-17} Bruce e colaboradores mostraram que mulheres lúpicas apresentam maior prevalência de hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia do que os controles saudáveis da mesma idade.¹⁸ Alguns estudos também demonstraram prevalência aumentada de outros fatores de risco tradicionais, incluindo fatores modificáveis como tabagismo, obesidade, dislipidemia, bem como fatores não modificáveis como idade, sexo e história familiar de eventos cardiovasculares.⁶ Com relação a idade, a DCV ocorre tipicamente em mulheres acima dos 60 anos. Entretanto, em pacientes com LES observou-se que a média de idade do primeiro evento cardiovascular é 49 anos.¹⁰ Dessa forma, o risco cardiovascular em pacientes com LES tende a ser maior na pré-menopausa.⁶

Os fatores de risco tradicionais não justificam completamente o aumento da DCV em pacientes com LES. Esdalie e colaboradores demonstraram risco 10 vezes maior de infarto agudo do miocárdio não fatal e risco 17 vezes maior de morte por doença cardiovascular, mesmo após controle dos fatores de risco

tradicionais.¹⁹ Assim, acredita-se que fatores relacionados ao próprio LES contribuam para o desenvolvimento da DCV.^{12,15}

1.2 Síndrome Metabólica

A Síndrome Metabólica (SM) é caracterizada por um grupo de fatores de risco cardiovasculares interligados que inclui hipertensão arterial, intolerância a glicose, dislipidemia e obesidade.²⁰ A SM é preditor independente de morbidade e mortalidade cardiovascular, principalmente em mulheres.²¹ Uma metanálise de 21 estudos mostrou que indivíduos com SM têm maior mortalidade por todas as causas e por DCV, bem como aumento na incidência de DCV, incluindo doença coronariana e acidente vascular cerebral.²²

A exata prevalência na população geral depende da definição usada e varia muito entre as diferentes populações. Sabe-se entretanto, que a prevalência da SM está aumentando, em paralelo com o aumento da prevalência da obesidade.^{12,23}

Uma dificuldade evidenciada nos trabalhos sobre SM é a falta de uniformidade na definição. Desde 1998, ano que foi publicada a primeira definição formal de SM pela Organização Mundial de Saúde (OMS)²⁴, foram publicadas várias outras definições de SM por diferentes grupos.²⁵⁻²⁸ Estas definições diferem no método para avaliar a resistência a insulina, valores de referência para obesidade (circunferência abdominal) e inclusão do tratamento medicamentoso. Em 2009, várias instituições elaboraram um consenso para a definição de SM: o *Joint Interim Statement (JIS) of International Diabetes Federation (IDF), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), American Heart Association (AHA), World Heart Federation, International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity.*²⁹

1.2.1 Síndrome metabólica no LES

A prevalência da SM é elevada em pacientes com LES, mas a sua frequência varia de acordo com os critérios citados anteriormente para definição da SM, sendo de 16% a 38,2% em diferentes populações com lúpus.^{5,30,31} Entretanto, a identificação acurada da SM em pacientes com LES é muito dificultada pela inclusão de pacientes idosos nos estudos, pois o envelhecimento pode prevalecer sobre os fatores relacionados ao LES no surgimento da SM.³² Além disso, a menopausa é outra variável de confusão relevante em estudos anteriores,^{5,15,16,19,30,31} pois esta condição sabidamente aumenta a prevalência da SM.³³⁻³⁶

Além dos fatores de risco cardiovasculares que compreendem a SM, existe uma forte associação da SM com inflamação,³⁷ com uma participação complexa de imunomediadores e citocinas tanto na população geral quanto em pacientes com LES.^{6,15}

Acredita-se que a inflamação também possa facilitar a resistência a insulina, que têm papel importante na SM e na qual observa-se aumento de adipocinas como fator de necrose tumoral – alfa (TNF- α), interleucina-6, leptina, resistina, inibidor ativado de plasminogênio 1 (PAI-1) e proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR).^{15,38} Alguns destes imunomediadores também são encontrados em níveis elevados em pacientes com lúpus como a leptina, interleucina-6, TNF- α , fibrinogênio e PAI-1.¹⁵ Algumas substâncias inflamatórias estão relacionados com aumento do risco de eventos cardiovasculares e também podem ser encontrados em níveis aumentados na atividade lúpica como proteína C reativa, homocisteína, fixação de imunocomplexos, ativação do sistema complemento, moléculas de adesão intercelular e vascular I, ligante de CD-40, ácido úrico, fibrinogênio e D-dímero.^{15,23,38,}

Outros fatores relacionados ao LES, como a doença renal, e fatores relacionados à terapia imunossupressora podem influenciar a prevalência da SM entre pacientes com lúpus. Existe alguma evidência de que a terapia com

glicocorticóides é fator predisponente à SM, enquanto antimaláricos podem ter um efeito protetor^{5,12,36,38}. No entanto, estas associações não são consistentes, provavelmente, devido à influência da idade, da menopausa e ao viés de indicação terapêutica de todos os estudos prévios que avaliaram SM no LES^{32,38}.

Assim, não existem dados sobre a prevalência e os fatores relacionados à SM em pacientes jovens na pré-menopausa com LES, apesar deste ser o grupo de pacientes mais frequentemente acometido pelo lúpus.

2 OBJETIVOS

- Avaliar a prevalência da Síndrome Metabólica em mulheres jovens na pré-menopausa com Lúpus Eritematoso Sistêmico.
- Identificar fatores relacionados à doença e à terapêutica que podem contribuir com a Síndrome Metabólica.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 População do estudo

Este estudo transversal selecionou 126 pacientes consecutivos com LES, do sexo feminino, seguidos regularmente no Ambulatório de Lúpus do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil, de agosto de 2009 a julho de 2011. Dados demográficos, dados laboratoriais, clínicos e sobre a terapêutica foram obtidos pelo mesmo investigador (LFM) através de entrevista direta, exame físico e avaliação do prontuário eletrônico. Todos os pacientes preencheram 4 ou mais dos critérios revisados do *American College of Rheumatology* (ACR 1997) para a classificação do LES.³⁹

O principal critério de inclusão foi idade inferior a 40 anos de idade. Os critérios de exclusão foram idade inferior a 18 anos, menopausa e gravidez no momento do estudo. Foram incluídas neste estudo 103 pacientes, pois 22 pacientes não realizaram todos os testes laboratoriais exigidos e 1 paciente estava grávida. Trinta e cinco indivíduos saudáveis, do sexo feminino, entre 18 e 40 anos de idade, sem doenças auto-imunes, menopausa e gravidez foram selecionados como controles durante o mesmo período.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Universidade de São Paulo (número 0040/10 – Anexo A) e um termo de consentimento informado foi obtido de todos os sujeitos da pesquisa (Anexo B).

3.2 Protocolo de estudo

Parâmetros demográficos incluíram idade e raça. Hábitos de vida como o tabagismo atual e sedentarismo foram avaliados. O sedentarismo foi definida pela ausência de atividade física, do tipo resistência, por pelo menos 3 horas por semana durante pelo menos 2 meses.²⁷ As características clínicas

incluíram a duração da doença (desde o diagnóstico) e a avaliação das manifestações prévias do LES de acordo com a classificação do ACR para LES.³⁹ A atividade da doença foi determinada pelo *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI).⁴⁰ O dano da doença foi avaliado pelo *Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College Rheumatology Damage Index* (SLICC/ACR DI).⁴¹ A avaliação de comorbidades incluiu a presença de hipotireoidismo, fatores de risco cardiovascular e evento cardiovascular prévio. Escore de risco cardiovascular de Framingham⁴² e do modelo *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE)⁴³ foi aplicado para estimar o risco cardiovascular em 10 anos.

O exame físico incluiu a avaliação da pressão arterial (medida duas vezes na paciente sentada, depois de pelo menos 5 minutos de repouso), peso, altura, índice de massa corporal (IMC, calculado pela divisão do peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros - kg/m²) e circunferência abdominal (medida na cintura, na metade do caminho entre o gradil costal e a crista ilíaca, durante a expiração). Sobre peso e obesidade foram definidos de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS).⁴⁴

3.3 Definição da Síndrome Metabólica

Foi utilizado o critério mais recente para a definição da SM (JIS, de 2009), já que este é um consenso de diversas instituições com o propósito de harmonizar os critérios anteriores.²⁹

Segundo este critério, a SM foi definida para os pacientes com LES e controles de acordo com a presença de três ou mais dos seguintes critérios:

- (1) aumento da circunferência abdominal (para mulheres sul-americanas): mulheres ≥ 80 cm;
- (2) aumento dos triglicérides (tratamento medicamentoso para triglicérides elevados é indicador alternativo): ≥ 150 mg/dl;

(3) redução da lipoproteína de baixa densidade (HDL) (tratamento medicamentoso para redução do colesterol HDL é indicador alternativo): <50 mg/dL (mulheres);

(4) aumento da pressão arterial (tratamento anti-hipertensivo em pacientes com histórico de hipertensão é indicador alternativo): sistólica \geq 130 mmHg e/ou diastólica \geq 85 mmHg;

(5) elevação da glicemia em jejum (tratamento medicamentoso de aumento de glicose é indicador alternativo): \geq 100 mg/dl.

3.4 Avaliação laboratorial

Todos os pacientes com LES e controles estavam em sua dieta habitual e em jejum por pelo menos 12 horas. Amostras de sangue foram obtidas para análise bioquímica e imunológica.

Colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicérides (TG) foram medidos por espectrofotometria em um analisador Hitachi Modular (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha). As apolipoproteínas A1 (apo A1) e B (apo B) (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha) foram medidas por imunoturbidimetria no mesmo analisador. Lipoproteína-a plasmática [Lp(a)] foi medida por imunoturbidimetria no analisador Integra 400 (Roche Diagnostic Systems, Inc., Somerville, Nova Jersey, Estados Unidos). A proteína C-reativa foi determinada no Nephelometer Analyzer II (Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, Alemanha).

Glicemia plasmática de jejum foi medida utilizando o método da glicose oxidase. Os níveis de insulina foram medidos por ensaio imunofluorométrico (mU/ml).

A avaliação da resistência à insulina (RI) foi feita pelo *Homeostasis model assessment index* (HOMA-IR). O HOMA-IR foi calculado de acordo com

as fórmulas do modelo, utilizando os valores de insulina plasmática e glicemia de jejum.^{45,46}

3.5 Análise estatística

Na análise bivariada, para as variáveis contínuas (expressas em média \pm desvio padrão) e que apresentavam distribuição gaussiana, a comparação entre os grupos se deu pela utilização do teste *t* de *Student*, ou pelo teste de *Mann-Whitney* para aquelas que não apresentavam distribuição gaussiana. Para as variáveis expressas em frequência (categóricas) a comparação entre os grupos se deu pelo uso do teste de qui-quadrado, ou pelo teste exato de *Fisher* quando mais de 20 % das caselas apresentaram frequência esperada inferior a 5. Quando necessário, o coeficiente de correlação de *Pearson* foi utilizado para avaliar o grau de relacionamento linear entre duas variáveis quantitativas.

Empregou-se um modelo multivariado e razões de prevalência com intervalo de 95 % foram calculadas para se analisar a intensidade da associação entre cada variável independente e a presença de síndrome metabólica. Neste modelo, após análise bivariada inicial, as variáveis com significância $p < 0.05$ com a SM foram introduzidas na equação de regressão através do método *stepwise backward*. A significância da contribuição das variáveis ao modelo foi estimada e comparada com o critério de remoção ($p = 0,05$). Quando um potencial preditor atingia o critério de remoção ele era removido do modelo de regressão. O modelo era então reestimado para as variáveis remanescentes, e o processo era então repetido até que nenhum preditor atingisse o critério de remoção. A análise multivariada foi conduzida empregando-se uma regressão de Poisson com variância robusta (log-linear). Usou-se esta regressão porque ela fornece a melhor estimativa das razões de prevalência, que por sua vez representam de forma mais significativas as medidas de efeito para estudos transversais⁴⁷.

A análise pelo *propensity score* também foi realizada para controlar os possíveis fatores de confusão na indicação da terapia imunossupressora.⁴⁸ O modelo do *propensity score* incluiu todas as variáveis que foram potencialmente relacionadas com o resultado e foi estimado incluindo o valor como covariável no modelo linear generalizado.⁴⁹

As análises foram realizadas utilizando SAS 9.3. A significância estatística foi definida como p <0,05.

4 RESULTADOS

4.1 LES versus controles

A média de idade foi semelhante no grupo LES e controle e também não houve diferença significativa em relação à raça, peso e IMC entre os grupos (Tabela 1). A média da pressão arterial sistólica ($122,3 \pm 14,5$ vs. $103,1 \pm 11,9$ mmHg, $p<0,0001$) e da pressão arterial diastólica ($79,8 \pm 10,9$ vs. $67,3 \pm 10,5$ mmHg, $p<0,0001$) foram significativamente maiores no grupo LES. As freqüências de sobrepeso (26 vs. 28,6%, $p=0,77$) e obesidade (15 vs. 11,4%, $p=0,78$) foram semelhantes em ambos os grupos. O uso de estatina ($p=0,007$) foi mais frequente em pacientes com LES. Em contraste, a prevalência de tabagismo (12,8 vs. 2,9%, $p=0,29$), sedentarismo (80,4 vs. 74,3%, $p=0,44$), infarto do miocárdio (sem eventos em ambos os grupos) e acidente vascular cerebral (1,9 vs. 0%, $p=1,0$) foram semelhantes entre os grupos. Não foram detectadas diferenças nas médias do escore de Framingham em ambos os grupos, mas a média do risco SCORE foi maior no LES (Tabela 1).

A SM foi mais prevalente em pacientes com LES (22,3 vs. 5,7%, $p=0,03$) (Tabela 1). Nenhum dos pacientes com LES tinha todos os cinco critérios do JIS e apenas 1,9% não tinham nenhum critério. Hipertensão arterial e circunferência abdominal foram critérios mais frequentes no LES do que nos controles ($p <0,0001$). Diabetes não foi identificado em nenhum paciente dos dois grupos, mas os níveis de insulina ($p=0,004$) e HOMA-IR ($p=0,004$) foram significativamente maiores no grupo LES. Dislipidemia ($p=0,024$) foi mais frequente nos pacientes com LES do que nos controles, assim como os níveis médios de triglicérides ($p <0,0001$) foram mais elevados neste grupo. Quanto às provas de atividade inflamatória, pacientes com LES tiveram níveis mais elevados de velocidade de hemossedimentação (VHS) ($p <0,001$), mas apresentaram níveis semelhantes de PCR em comparação com os controles (Tabela 1).

Tabela 1 – Parâmetros clínicos, demográficos e laboratoriais dos pacientes com lupus eritematoso sistêmico (LES) e controles

Variáveis	LES (n=103)	Controles (n=35)	P
Idade (anos)	31,3 ± 5,5	30,2 ± 4,6	0,19
Raça negra (%)	5,8	5,7	1,0
Peso (kg)	65,5 ± 14,1	60,9 ± 10,3	0,09
IMC (kg/m ²)	25,4 ± 4,7	23,9 ± 4,2	0,06
Pressão arterial sistólica (mmHg)	122,3 ± 14,5	103,1 ± 11,9	<0,0001
Pressão arterial diastólica (mmHg)	79,8 ± 10,9	67,3 ± 10,5	<0,0001
Estatinas (%)	16,5	0	0,007
Risco SCORE	1,4 ± 0,8	1,1 ± 0,4	0,01
Escore de Framingham	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,5	0,72
Critérios da SM JIS(%)	22,3	5,7	0,03
Hipertensão arterial (%)	42,7	2,9	<0,0001
Circunferência abdominal ≥80cm (%)	83,5	37,1	<0,0001
HDL <50 mg/dl *(%)	38,8	37,1	0,86
Triglicérides ≥ 150mg/dl *(%)	18,5	5,7	0,07
Glicemia em jejum ≥ 100mg/dl *(%)	4,8	2,9	1,0
Glicemia de jejum (mg/dl)	80,2 ± 10,4	74,6 ± 11,5	0,004
Insulina (μU/ml)	8,9 ± 4,3	6,8 ± 4,5	0,004
HOMA-IR	1,8 ± 0,9	1,3 ± 1,0	0,0008
Dislipidemia (%)	64,1	11,4	<0,0001
Colesterol total(mg/dl)	176,7 ± 44,8	191,9 ± 42,7	0,035
LDL(mg/dl)	97,9 ± 34,6	114,0 ± 29,5	0,002
HDL(mg/dl)	56,7 ± 16,5	59,8 ± 20,6	0,59
Triglicerídes (mg/dl)	111,3 ± 55,1	89,3 ± 38,2	0,024
ApoA1 (mg/dl)	151,3 ± 31,6	156,6 ± 44,9	0,80

continua

Variáveis	conclusão		
	LES (n=103)	Controles (n=35)	P
ApoB (mg/dl)	89,9 ± 22,9	83,2 ± 21,7	0,22
Lipoproteína (a) (mg/dl)	45,7 ± 63,6	37,2 ± 39,9	0,60
VHS (mm/h)	18,8 ± 20,0	5,5 ± 3,2	<0,0001
PCR (mg/dl)	5,6 ± 13,1	3,0 ± 2,2	0,34

IMC: Índice de massa corpórea; SCORE: systematic coronary risk evaluation; SM: síndrome metabólica; JIS: joint interim statement; HDL: lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR: homeostasis model assessment index; LDL: lipoproteína de baixa densidade; ApoA1: apoliproteína A1; ApoB: apolipoproteína B; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína-C reativa.

Valores expressos em média ± desvio padrão (DP) ou porcentagem

* Ou uso de medicação

4.2 LES com e sem Síndrome Metabólica

As características clínicas, laboratoriais e da terapêutica dos pacientes com LES, com e sem síndrome metabólica, são apresentadas na Tabela 2. A idade média dos pacientes foi semelhante entre os grupos ($p=0,79$), enquanto o IMC foi mais elevado no grupo com SM ($27,3 \pm 4,3$ vs. $24,9 \pm 4,7$ kg/m²; $p=0,008$). Não houve diferença significativa em relação ao tempo médio de doença e à pontuação no SLICC/ACR DI entre os grupos, mas os escores SLEDAI foram significativamente mais elevados no grupo SM ($p=0,006$). Atividade renal prévia ($p=0,05$) e atividade renal atual ($p=0,008$) foram mais frequentes no grupo com SM, bem como a proteinúria em 24h foi mais elevada neste grupo ($p=0,008$) (Tabela 2). Em contraste, a presença do anti-dsDNA (21,7 vs. 16,3%, $p=0,54$), os níveis de C3 ($73,0 \pm 42,6$ vs. $85,2 \pm 40,9$ mg/dl, $p=0,25$) e de C4 ($15,8 \pm 10,4$ vs. $14,7 \pm 8,3$ mg dl, $p=0,72$), e os de creatinina ($0,8 \pm 0,2$ vs. $0,8 \pm 0,2$ mg/dl, $p=0,67$) foram similares entre os grupos.

Tabela 2 - Características clínica, laboratoriais e da terapêutica dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) com e sem síndrome metabólica (SM)

Variáveis	Síndrome Metabólica		<i>P</i>
	Sim (n=23)	Não (n=80)	
Idade (anos)	31,3 ± 6,3	31,4 ± 5,3	0,79
Peso (kg)	68,8 ± 12,2	64,5 ± 14,5	0,89
IMC (kg/m^2)	27,3 ± 4,3	24,9 ± 4,7	0,008
Duração da doença (anos)	10,6 ± 5,5	9,2 ± 6,0	0,23
SLEDAI	5,9 ± 7,6	1,9 ± 2,7	0,006
SLICC/ACR-DI	0,7 ± 0,9	0,4 ± 0,7	0,07
Doença renal (%)	73,9	51,2	0,05
Nefrite atual (%)	34,8	100	0,008
Proteinúria em 24h (mg)	1,4 ± 2,2	0,5 ± 1,0	0,008
Dose atual de prednisona (mg/d)	22,5 ± 19,4	12,5 ± 14,5	0,018
Dose cumulativa de prednisona (g)	41,48 ± 27,81	24,76 ± 18,66	0,023
Tempo de uso da prednisona (meses)	117,5 ± 67,7	94,5 ± 68,4	0,12
Pulso de metilprednisolona (n)	2,7 ± 3,5	1,9 ± 2,9	0,30
Uso de cloroquina atual (%)	65,2	90	0,008
Tempo de uso da cloroquina (meses)	104,5 ± 71,3	91,1 ± 65	0,40
Uso atual de ciclofosfamida IV (%)	17,4	3,8	0,042

IMC: Índice de massa corpórea; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC/ACR-DI: Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College Rheumatology Damage Index; ; IV: intravenosa.

Valores expressos em média ± DP ou porcentagem.

Não houve diferença também em relação à prevalência do hipotireoidismo (10 vs. 3,9%, p=0,27), sedentarismo (87 vs. 78,5%, p=0,55), eventos cardiovasculares (9,1 vs. 1,3%, p=0,12), tabagismo atual (4,4 vs. 15,2%, p=0,29), ao escores médios de Framingham ($1,2 \pm 0,7$ vs. $1,1 \pm 0,4$, p=0,47) e risco SCORE ($1,6 \pm 0,9$ vs. $1,4 \pm 0,7$, p=0,19) entre os grupos. Quanto aos parâmetros inflamatórios, os pacientes com SM tiveram níveis de VHS mais elevados (p=0,02), mas apresentaram níveis de PCR semelhantes aos pacientes sem SM (Tabela 2).

Em relação à terapêutica, nos pacientes com LES e SM observou-se dose de prednisona atual em doses mais elevadas ($22,5 \pm 19,4$ vs. $12,5 \pm 14,5$ mg/dl, p=0,018), assim como maior dose cumulativa de prednisona ($41,48 \pm 27,81$ vs. $24,7 \pm 18,66$ g, p=0,023), mas não houve diferença em relação ao tempo de corticoterapia ou uso de pulso de metilprednisolona entre os grupos. O uso de ciclofosfamida endovenosa atual também foi mais frequente nos pacientes com SM (17,4 vs. 3,8%; p=0,042). Já o uso da cloroquina foi mais frequente nas pacientes com LES sem SM (90,0 vs. 65,2%; p=0,008) (Tabela 2).

Como esperado, houve maior frequência de todos os critérios de SM (JIS) nos pacientes com LES e SM (p<0,0001) (Tabela 3). Pacientes com LES e SM apresentaram maiores níveis de triglicerídeos ($154,9 \pm 53,2$ vs. $98,8 \pm 49,1$ mg/dl; p<0,0001) e menores níveis de colesterol HDL ($48,7 \pm 13,2$ vs. $59,0 \pm 16,6$ mg/dl; p=0,007). Os níveis de apolipoproteína B foram maiores no grupo com SM ($93,9 \pm 26,2$ vs. $77,2 \pm 20,6$ mg/dl, p=0,0017), mas dentro dos valores de referência para o método (Tabela 3).

Tabela 3 – Perfil metabólico dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) com e sem síndrome metabólica (SM)

Variáveis	Síndrome Metabólica		<i>P</i>
	Sim (n=23)	Não (n=80)	
Critérios da SM (JIS)			
Hipertensão arterial (%)*	87	30	<0,0001
Circunferência abdominal \geq 80cm (%)	100	78,7	0,011
HDL <50 mg/dl (%)*	65,2	31,3	0,003
Triglicérides \geq 150mg/dl (%)*	52,2	8,8	<0,0001
Glicemia em jejum \geq 100mg/dl (%)*	17,4	1,3	0,008
Dislipidemia (%)	95,6	55	0,0003
Colesterol total (mg/dl)	191,2 \pm 52,4	172,5 \pm 41,8	0,078
LDL (mg/dl)	111,3 \pm 40	94,0 \pm 32,1	0,06
HDL (mg/dl)	48,7 \pm 13,2	59 \pm 16,6	0,007
Triglicerídes (mg/dl)	154,9 \pm 53,2	98,8 \pm 49,1	<0,0001
Apo A1 (mg/dl)	146,3 \pm 33,4	152,8 \pm 31,1	0,39
Apo B (mg/dl)	93,9 \pm 26,2	77,2 \pm 20,6	0,0017
Lipoproteína (a) (mg/dl)	34,5 (7-145)	21 (7-486)	0,60

JIS: joint interim statement; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; ApoA1; apolipoproteína A1; ApoB: apolipoproteína B.

Valores expressos em média \pm DP ou porcentagem

* Ou uso de medicação

Nas pacientes com LES, os níveis médios de glicemia de jejum ($82,5 \pm 13,0$ vs. $79,6 \pm 9,4$ mg/dl, $p=0,58$), insulina ($8,6 \pm 4,8$ vs. $9,0 \pm 4,2$ mU/ml, $p=0,75$), HOMA-IR ($1,8 \pm 1,1$ vs. $1,8 \pm 0,8$, $p=0,74$), e frequências de diabetes (nenhum paciente em ambos os grupos) foram semelhantes entre os grupos com e sem SM. Não se observou também correlação significativa do HOMA-IR com idade (correlação de -0,08; intervalo de confiança [IC] de 95% -0,29 - 0,12; $p=0,41$), IMC (correlação de 0,06; IC 95 % -0,15 - 0,27; $p=0,56$), uso de prednisona atual (correlação de -0,00; IC 95 % -0,21 - 0,20; $p=0,97$) ou dose cumulativa de prednisona (correlação de -0,05; IC 95 % -0,27 - 0,16; $p=0,61$).

4.3 Análise multivariada e *propensity score*

Na análise multivariada, o uso de cloroquina atual foi negativamente associado com SM e a dose de prednisona cumulativa foi positivamente associada com SM no LES (Tabela 4). Pacientes com LES em uso de cloroquina tiveram a prevalência de SM reduzida em 71%. Em contraste, a prevalência de SM teve aumento de 2% por cada aumento de 1 g de dose de prednisona cumulativa. No modelo multivariado que utiliza o método *backward stepwise*, cada variável não significativa vai sendo eliminada, permanecendo ao final da análise apenas as variáveis com significância estatística. Assim, atividade renal atual, uso de ciclofosfamida, VHS, SLEDAI, proteinúria em 24h não permaneceram significativa ao final do modelo multivariado. Além disso, todas estas variáveis foram incluídas na análise pelo *propensity score* como uma abordagem alternativa para identificar viés de confusão para indicação das medicações. Os resultados foram muito semelhantes aos do modelo multivariado: a razão de prevalência (RP) de SM associada com uso de cloroquina foi de 0,30 (intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,12 - 0,76; p=0,0113) e com a dose de prednisona cumulativa foi de 1,02 (IC 95%: 1,0 - 1,03; p=0,0012) quando o *propensity score* foi incluído como co-variável no modelo (Tabela 4).

Tabela 4 – Fatores relacionados ao lúpus eritematoso sistêmico (LES) e associados à síndrome metabólica (SM) na análise multivariada e com *propensity score*

Variáveis	Modelo		<i>Propensity</i>	
	multivariado		<i>P</i>	<i>score</i>
	RP (IC 95%)	RP (IC 95%)		RP (IC 95%)
Uso atual de cloroquina (%)	0,29 (0,13 – 0,64)	0,0023	0,30 (0,12 – 0,76)	0,0113
Dose cumulativa de prednisona (g)	1,02 (1,01 – 1,04)	0,0009	1,02 (1,0 – 1,03)	0,0012

RP: razão de prevalência; IC: intervalo de confiança.

O uso da cloroquina reduziu a prevalência estimada de SM (de acordo com o ajuste do modelo multivariado) mesmo em pacientes em uso de corticosteroides e este benefício pareceu ser maior quanto maior a dose cumulativa de prednisona (Figura 1). O uso do antimarial promoveu uma redução contínua e progressiva na prevalência estimada de SM associada com a dose cumulativa de glicocorticoide. Por exemplo, para uma dose cumulativa de prednisona de aproximadamente 20 g, a prevalência estimada de SM foi de aproximadamente 34% para os que não usaram a cloroquina e de 10% para aqueles que fizeram uso. Quando a dose cumulativa de prednisona foi de aproximadamente 60g, a prevalência estimada de SM foi de aproximadamente 85% para os que não usaram a cloroquina, sendo reduzida para 25% naqueles pacientes que usaram cloroquina (Figura 1).

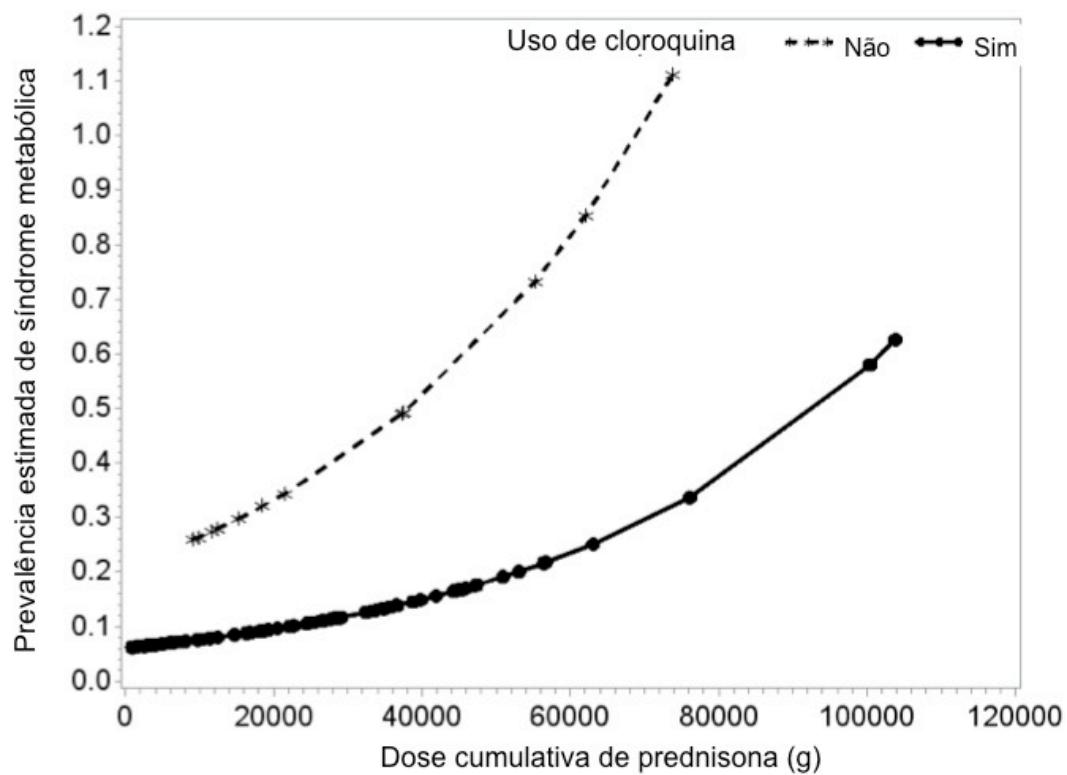


Figura 1 – Prevalência estimada da síndrome metabólica (SM) de acordo com uso de cloroquina e dose cumulativa de prednisona.

5 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que identificou prevalência aumentada de síndrome metabólica nas pacientes jovens com LES na pré-menopausa e sugere que os antimaláricos diminuem a prevalência de SM, apesar do uso de corticosteroides.

A grande vantagem deste estudo foi a inclusão apenas de pacientes adultas jovens com LES, uma vez que a prevalência de dislipidemia e SM aumentam com o envelhecimento.⁵⁰ Além disso, apenas mulheres na pré-menopausa com IMC semelhante foram incluídas (pacientes e controles), já que a menopausa e obesidade também são fatores de risco para a síndrome metabólica.⁵¹

Identificamos prevalência aumentada de SM em pacientes com LES na pré-menopausa, de acordo com a definição mais recente de SM adotada pelo *Joint Interim Statement* (JIS) de 2009.²⁹ Neste consenso, a presença de circunferência abdominal aumentada não é obrigatória, ao contrário da definição anterior.²⁸ Apesar disso, todos os pacientes com LES e SM no presente estudo tinham circunferência abdominal aumentada, o que poderia ser explicada pela dose cumulativa de corticosteroide elevada usada por este grupo de pacientes.

Estudos anteriores já haviam identificado circunferência abdominal significativamente maior em pacientes com LES em comparação aos controles^{32,52}. Estes dados dão ênfase ao papel da obesidade central na patogênese da síndrome metabólica.³² Por outro lado, o estudo de Parker *et al*, que também usou os critérios JIS para SM, não demonstrou uma associação entre obesidade central e SM, porém a dose cumulativa de prednisona não foi calculada.⁵³

No nosso estudo para o cálculo da dosagem cumulativa de prednisona utilizou-se o banco de dados dos prontuários eletrônicos, que fornece informações mais precisas. Apesar disso, a adesão do paciente ao tratamento prescrito é uma possível limitação deste trabalho.

O presente estudo confirma a observação anterior de Chung *et al* de que a associação de hipertensão e obesidade central foi o fenótipo mais prevalente em pacientes com LES e SM.⁵⁴ De fato, demonstramos que hipertensão arterial e aumento da circunferência abdominal foram componentes da síndrome metabólica mais frequentemente encontrados em pacientes jovens com LES na pré-menopausa do que nos controles.

A RI tem sido sugerida como um fator de risco cardiovascular independente.⁵⁵ No presente estudo, os níveis de insulina e HOMA-IR foram significativamente maiores nos pacientes com LES do que nos controles. Este dado está de acordo com outros estudos que relataram maior prevalência de RI em pacientes com LES.^{38,56} A maior frequência de RI no LES pode também ser explicada pelo uso de corticoide, uma vez que este medicamento pode ter um papel na patogênese da RI.⁵⁶ Porém, em nosso estudo, não foi encontrada correlação entre RI e o uso de prednisona atual ou dose cumulativa de corticoide. Sabe-se que a RI também está associada com a presença de SM e obesidade central.⁵⁴ No entanto, nosso estudo não detectou diferenças nos escores de RI entre as pacientes lúpicas com e sem SM, sugerindo que a RI não parece ter papel central no aumento da prevalência de SM nas pacientes com LES na pré-menopausa.

Apesar da SM ser um importante fator de risco para doença cardiovascular, não foram encontradas diferenças em relação a eventos cardiovasculares, média do escore de Framingham e ao risco SCORE entre os grupos com LES. Provavelmente, isto deve-se ao pequeno número de pacientes na amostra que tiveram acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio e à duração da doença (LES), relativamente curta para o surgimento de eventos cardiovasculares, das nossas pacientes. Além disso, estudos longitudinais seriam mais adequados para avaliar o impacto da SM na doença cardiovascular em pacientes com lúpus.

Dislipidemia foi mais frequentemente observada no LES, apesar da identificação de elevados níveis de colesterol total e LDL no grupo de controle, o que pode ser explicado por uma maior proporção de pacientes com LES usando estatinas e antimáláricos.^{57,58} Apesar do uso frequente de corticoide nas pacientes com LES, sabe-se que os antimáláricos podem contrabalancear o aumento da síntese hepática de lipoproteínas induzida pelos corticosteroides.⁵⁹

Vale ressaltar que o grupo de pacientes com LES e SM usou menos cloroquina e que mais de 90% destes pacientes tinham dislipidemia. O perfil lipídico mais observado neste grupo foi hipertrigliceridemia associado com baixo níveis de HDL, que é um perfil lipídico relacionado com atividade de doença lúpica, mesmo em pacientes sem glicocorticoides.^{60,61} De fato, no presente estudo, a pontuação no SLEDAI também foi significativamente maior no grupo com SM. Essas alterações lipídicas também podem estar relacionadas a outros fatores como doença renal, proteinúria e altas doses de corticoides,^{11,61,62} variáveis que também foram mais prevalentes no grupo com LES e SM.

A inflamação e atividade de doença podem contribuir para a SM em pacientes com lúpus.³⁸ Em nosso estudo, no entanto, os parâmetros inflamatórios, as medidas de atividade de doença ou dano não foram associados com SM em um modelo multivariado, o que está em concordância com dois estudos anteriores, que não detectaram diferenças nas pontuações SLEDAI entre pacientes lúpicos com e sem SM.^{32,53} Porém, estudo de Negron *et al* encontrou associação positiva entre o escore Systemic Lupus Activity Measure Revised (SLAM-R) e níveis de VHS com SM.⁵ Esta diferença em relação ao nosso estudo está, possivelmente, relacionada ao fato de que o SLAM-R inclui características subjetivas relatadas pelos pacientes e exclui parâmetros imunológicos.

Em nosso estudo, observamos que a dose cumulativa de corticoide no LES está claramente associada com a presença de SM, como anteriormente demonstrado.⁵ De forma adicional, no presente estudo, identificamos um efeito dose-dependente da dose cumulativa de glicocorticoide sobre a prevalência de SM, o que não foi relatado anteriormente. Vale ressaltar que não observamos associação entre SM e pulsoterapia com metilprednisolona. Assim, o uso de corticoterapia oral parece ser mais relevante para a prevalência de SM em mulheres lúpicas na pré-menopausa, provavelmente, pelo seu uso prolongado e contínuo.

A exposição à corticoterapia⁵³ e doses elevadas de corticosteroides¹⁷ foram associadas a SM em trabalhos prévios. No entanto, muitos outros estudos não mostraram nenhuma associação entre estas variáveis e a prevalência de SM.^{30,32,38,63} A dose cumulativa de corticoide encontrada no nosso estudo foi maior (média de 41,5 g) do que as doses cumulativas de corticoide relatadas nesses estudos (variou de 9,24 a 23,4g),^{30,32,54,63} o que, provavelmente, contribuiu para uma discriminação mais precisa do efeito dos corticoides na SM. É importante ressaltar que este resultado foi confirmado na análise com o *propensity score*, que também não foi realizado em estudos anteriores.

O achado mais relevante do nosso trabalho foi que os antimáláricos tiveram um efeito protetor sobre a SM, mesmo após o ajuste pelo *propensity score*. Nesta análise pelo *propensity score* foram incluídas as variáveis significativas na análise bivariada: dose cumulativa de prednisona, atividade renal atual, uso de ciclofosfamida, VHS, SLEDAI, proteinúria em 24h. Desta forma, o efeito protetor da cloroquina na SM foi reforçado, pois manteve-se mesmo após análise com as possíveis variáveis de confusão de indicação do antimálárico. Esta é uma observação muito importante, pois eliminamos um possível viés de seleção da indicação antimálárica para lúpus leve, não avaliado em estudos anteriores.^{30,32,38,63}

O mecanismo subjacente para o efeito benéfico dos antimaláricos pode estar relacionado com a melhora do perfil lipídico e da glicemia pela cloroquina no LES, promovendo redução dos níveis de glicemia,⁵⁸ aumento da sensibilidade à insulina,⁴⁶ redução da síntese de colesterol⁵⁹ e aumento da captura de LDL.⁴⁵ Além disso, o antimalárico parece reverter o aumento da síntese hepática de lipoproteínas induzida por corticosteroides.^{59,64} De fato, no presente estudo, o uso de cloroquina reduziu a prevalência de SM mesmo em pacientes com LES em uso de corticoide, e este benefício foi maior quanto maior a dose cumulativa de prednisona.

6 CONCLUSÕES

A prevalência da SM em mulheres jovens com LES na pré-menopausa é alta (aproximadamente 22%).

A SM no LES foi influenciada, principalmente, pelas terapias com corticosteróides e antimaláricos, mais do que aspectos da própria doença. A cloroquina teve um efeito protetor sobre a prevalência da SM nestes pacientes e este benefício compensou o efeito deletério do corticoide de maneira dose-dependente.

REFERÊNCIAS¹

1. Rhaman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus: mechanism of disease. *N Engl J Med* 2008; 358:929-39.
2. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007 Feb 17; 369 (9561): 587-96.
3. Vilar M, Sato E. Estimating the Incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus* 2002; 11: 528-32.
4. Bjornadal L, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekbom A. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. *J Rheumatol* 2004; 31:713-9.
5. Negron AM, Molina MJ, Mayor AM, Rodriguez VE, Vila LM. Factors Associated with metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Puerto Rico. *Lupus* 2008; 17: 348-54.
6. Elliot JR, Manzi S. Cardiovascular risk assessment and treatment in systemic lupus erythematosus. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2009; 23: 481-94.
7. Bessant R, Duncan R, Ambler G, Swanton J, Isenberg DA, Gordon C, et al. Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control Study. *Arthritis Rheum* 2006; 55(6): 892-899.
8. Haque S, Mirjafari H, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 338-43.
9. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Hallett DC. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 2137-43.

10. Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 257-78.
11. Formiga F, Meco JF, Pinto X, Jacob J, Moga I, Pujol R. Lipid and lipoprotein levels in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2001; 10: 359-63.
12. Parker B, Bruce IN. The Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2010; 36: 81-97.
13. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in Systemic Lupus Erythematosus: results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995; 22(7): 1259-64.
14. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: a study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975;58(2): 243-64.
15. Telles RW, Lanna CCD, Ferreira GA, Ribeiro AL. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with traditional risk factors for coronary heart disease and lupus characteristics. *Lupus* 2010; 19: 803-09.
16. Zhang CY, Lu LJ, Li FH, Li HL, Gu YY, Chen SL, et al. Evaluation of risk factors that contribute to high prevalence of premature atherosclerosis in chinese premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *J Clin Rheumatol* 2009; 15:111-16.
17. Bruce IN. "Not only...but also": factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005; 44:1492-1502.
18. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto risk factor study. *Arthritis Rheum* 2003;48(11): 3159-67.

19. Esdalie JM et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2331-7.
20. Parker B, Urowitz MB, Gladman D, Lunt M, Bae SC, Sanches-Guerrero J, et al. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1308-14.
21. 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; 36: 1-8.
22. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic Syndrome and Risk of cardiovascular Disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 812-19.
23. Sidiropoulos PI, Karvounaris AS, Boumpas DT. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 207.
24. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15: 539–553.
25. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16(5): 442-3.
26. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112 (17): 2735–52.
27. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486–97.

28. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23(5):469–80.
29. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JL, Donato KA, et al. International Diabetes Federation TaskForce on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640–45.
30. Bellomio V, Spindler A, Lucero E, Berman A, Sueldo R, Berman H, et al. Metabolic syndrome in argentinean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18: 1019-25.
31. Pereira RMR, Carvalho JF, Bonfa E. Metabolic syndrome in rheumatological diseases. *Autoimmunity Reviews* 2009; 8: 415-19.
32. Sabio JM, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Jáimes J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodriguez-del-Aguila MD, et al. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus* 2008; 17: 849-59.
33. Tee de HJ, Lombard C, Deeks A A. Obesity, metabolic complications and the menopause: an opportunity for prevention. *Climacteric* 2010; 13: 203-9.
34. Ebrahimpour P, Fakhrzadeh H, Heshmat R et al. Metabolic syndrome and menopause: A population-based study. *Diab Met Syndr: Clin Res Rev* 2010; 4:5-9.
35. Eshtiaghi R, Esteghamati A, Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. *Maturitas* 2010; 65:262-6.

36. Jouyandeh Z, Nayebzadeh F, Oorbani M. Metabolic syndrome and menopause. *Diabetes Metab Disord*, 2013; 12:1.
37. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, Durrington PN, Mackness M, Walker M, et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation* 2004;110(4): 399–404.
38. Parker B, Bruce IN. SLE and metabolic syndrome. *Lupus* 2013; 22: 1259-66.
39. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
40. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-40.
41. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 39: 363-69.
42. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-47.
43. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
44. WHO. Global Database on Body Mass Index: BMI Classification. World Health Organization 2014 [cited 27.10.14.]. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
45. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell

- function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-19.
46. Yokoyama H, Hirose H, Ohgo H, Saito I. Associations among lifestyle, serum adiponectin level and insulin resistance. *Inter Med* 2004; 43: 453-57.
47. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3:21.
48. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behavioral Research* 2011; 46: 399-424.
49. Lanehart RE, Gil PR, Kim ES. Propensity score analysis and assessment of propensity score approaches using SAS procedures. *SAS Global Forum - Statistics and Data Analysis* 2012; 314:1-11.
50. Royer M, Castelo-Branco C, Blumel JE, Chedraui PA, Danckers L, Bencosme A, et al. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal latin american women. *Climacteric* 2007; 10:164-70.
51. Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, Bartke A. The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes* 2012; 61:1315-22.
52. Vadacca M, Margiotta D, Rigon A, Cacciapaglia F, Coppolino G, Amoroso A, et al. Adipokines and systemic lupus erythematosus. Relationship with metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. *J Rheumatol* 2009; 36:295-97.
53. Parker B, Ahmad Y, Shelmerdine J, Edlin H, Yates AP, Teh LS, et al. An analysis of the metabolic syndrome phenotype in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20:1459-65.

54. Chung PC, 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; 66:208-14.
55. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996; 93:1809-17.
56. Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y, et al. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33: 1545-52.
57. Sachet JC, Borba EF, Bonfa E, Vinagre CGC, Silva VM, Maranhao RC. Chloroquine increases low-density lipoprotein removal from plasma in systemic lupus patients. *Lupus* 2007; 16:273-78.
58. Hage PM, Al-Badri MR, Azar ST. A favorable effect of hydroxychloroquine on glucose and lipid metabolism beyond its anti-inflammatory role. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2014; 5:77-85.
59. Borba EF, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol* 2001; 28:780-85.
60. Borba EF, Bonfa E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997; 6:533-39.
61. Carvalho JF, Bonfa E, Borba EF. Systemic lupus erythematosus and "lupus dyslipoproteinemia". *Autoimmunity Reviews* 2008; 7:246-50.
62. Cardoso CR, Signorelli FV, Papi JA, Salles GF. Prevalence and factors associated with dyslipoproteinemias in brazilian systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatol Int* 2008; 28: 323-27.

63. Liu S-Y, Han L-S, Guo J-Y, Zheng ZH, Li H, Zhang L, et al. Metabolic syndrome in chinese patients with systemic lupus erythematosus: no association with plasma cortisol level. *Lupus* 2013; 22: 519-26.
64. Cairoli E, Rebella M, Danese N, Garra V, Borba EF. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus* 2012; 21:1178-82.

ANEXO A – Aprovação da CAPPESQ



APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 24/02/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0040/10**, intitulado: "**SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES JOVENS COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**" apresentado pelo Departamento de **CLÍNICA MÉDICA**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto**

Pesquisador (a) Executante: **Luciana Feitosa Muniz**

CAPPesq, 25 de Fevereiro de 2010

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Eduardo Massad'.

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão
de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa

**ANEXO B – Carta de aceite do artigo para publicação na revista
*Arthritis Care & Research***

Arthritis Care and Research

Decision Letter (ACR-14-0871.R1)

From: ACREditor@hsl.harvard.edu

To: luciana_muniz@yahoo.com.br

CC:

Subject: Arthritis Care & Research - ACR-14-0871.R1

Body: 24-Mar-2015
ACR-14-0871.R1

Dear Dr. Muniz:

We are pleased to accept for publication in Arthritis Care & Research your manuscript entitled, "Impact of therapy on metabolic syndrome in young adult premenopausal female lupus patients: beneficial effect of antimalarial", by Muniz, Luciana; Pereira, Rosa; Ferreira Silva, Thiago; Bonfa, Eloisa; BORBA, EDUARDO.

The journal has instituted a Recently Accepted Articles section (E-pub ahead of print), in which articles appear online after acceptance. The revision (as it was submitted) will be used in this section so articles will be placed online before copyediting. The article will be listed in PubMed at the time of acceptance, and at the time of final publication, the copyedited, final-published version will replace the pre-copyedited one that was initially published on the journal Web site and placed in PubMed.

Your article cannot be published until you have signed the appropriate license agreement. Within the next few days you will receive an email from Wiley's Author Services system which will ask you to log in and will present you with the appropriate license for completion.

We have instituted an electronic process to expedite the proofing of your manuscript once it has been copyedited. In the next several weeks, you will receive an email containing log-on information when your proofs are ready to be viewed online.

Page charges are \$70 per page. You will receive the page charge bill with your proofs. Letters to the Editor and Invited submissions are *exempt* from these charges. Page charges are waived if the primary author has been a member of ARHP (Association of Rheumatology Health Professionals) for at least 3 years. Please indicate this by entering "ARHP member" and your membership number on your page charge form.

We very much appreciate that you have chosen to publish in Arthritis Care & Research and look forward to seeing more of your work in the future.

Sincerely,

Dr. Marian T. Hannan
Editor-in-Chief
Arthritis Care & Research

Date Sent: 24-Mar-2015

**ANEXO C – Artigo aceito para publicação na revista
“Arthritis Care & Research”**

Arthritis Care & Research



Arthritis Care & Research

Impact of therapy on metabolic syndrome in young adult premenopausal female lupus patients: beneficial effect of antimalarial

Journal:	<i>Arthritis Care and Research</i>
Manuscript ID:	ACR-14-0871.R1
Wiley - Manuscript type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	18-Feb-2015
Complete List of Authors:	Muniz, Luciana; Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Rheumatology Division Pereira, Rosa; Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Rheumatology Division Ferreira Silva, Thiago; Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Rheumatology Division Bonfa, Eloisa; Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Rheumatology BORBA, EDUARDO; Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Rheumatology Division
Key Words:	Metabolic Syndrome, lupus, premenopausal, young, chloroquine

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2 Original Article
3
4

5 **Impact of therapy on metabolic syndrome in young adult premenopausal female**
6
7 **lupus patients: beneficial effect of antimalarial**
8

9 Running head: Metabolic syndrome in premenopausal lupus patients
10
11
12
13

14 **Luciana F. Muniz, Rosa M.R. Pereira, Thiago F. Silva, Eloisa Bonfa, Eduardo F.**
15
16 **Borba**
17

18 Rheumatology Division, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP,
19 São Paulo, Brazil.
20

21 Supported by grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e
22 Tecnológico (#301805/2013-0 to RMRP, #301411/2009-3 to EB and #306963/2011-6
23 to EFB), and Federico Foundation (to RMRP, EB and EFB).
24
25

26 **Author details:**
27

28 Luciana F Muniz, MD
29 Rosa M.R. Pereira, PhD
30 Thiago F. Silva, PhD
31 Eloisa Bonfa, PhD
32 Eduardo F Borba, PhD
33
34
35
36
37
38

39 **Address for correspondence:** Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba
40

41 Rheumatology Division – University of São Paulo – FMUSP.
42

43 Av. Dr. Arnaldo 455 - 3º floor - Room 3190, São Paulo-SP, Brazil. Zip code: 01246-
44
45 903.
46
47

48 E-mail: eduardo.borba@hc.fm.usp.br Phone/FAX: 55-11-3061-7490
49

50
51
52 Word count for manuscript (not including references, tables, and figure legends):
53

54 3479
55
56
57
58
59
60

1

2

Abstract

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

Objective: There are no data about the main factors associated with metabolic syndrome (MetS) in young premenopausal systemic lupus erythematosus (SLE) patients. The aim of the study was to evaluate the frequency of MetS and disease- or therapy-related factors in premenopausal young SLE patients. **Methods:** 103 premenopausal SLE patients with age less than 40 years old were selected and compared to 35 healthy premenopausal age-matched female. MetS was defined according to the 2009 Joint Interim Statement. **Results:** A higher frequency of MetS (22.3 vs. 5.7%, p=0.03) was observed in SLE group. MetS-SLE patients presented higher SLE Disease Activity Index (SLEDAI) scores (5.9 ± 7.6 vs. 1.9 ± 2.7 , p=0.006), more frequently previous (73.9 vs. 51.2%, p=0.05) and current renal disease (34.8 vs. 10.0%, p=0.008), higher current prednisone dose (20 [0-60] vs. 5 [0-60] mg/dl, p=0.018) and cumulative prednisone dose (41.48 ± 27.81 vs. 24.7 ± 18.66 g, p=0.023) than those without MetS. Chloroquine was less frequently used in MetS-SLE patients (65.2 vs. 90.0 %, p=0.008). In multivariate analysis, only current chloroquine use (prevalence ratio [PR]=0.29; 95% CI 0.13–0.64) and cumulative prednisone were associated with MetS (PR=1.02; 95% CI 1.01–1.04). Further estimated prevalence analysis identified that antimalarial use promoted continuous decrease in the progressive MetS prevalence associated with glucocorticoid cumulative dose. **Conclusion:** The prevalence of MetS is high in premenopausal young adult SLE patients. Chloroquine has protective effect on the prevalence of MetS in these patients and this benefit counteracts the deleterious effect of glucocorticoid in a dose dependent manner.

Key words: metabolic syndrome; lupus; premenopausal; young; chloroquine

1

2

3 Significance and Innovation

4

5

6

7

8 1) This is the first study to identify a high frequency of metabolic syndrome in young
9 adult premenopausal lupus patient

10

11

12 2) Chloroquine use reduced the estimated prevalence of MetS even in patients on
13 steroids.

14

15

16 3) The beneficial effect of antimalarial counteracts the deleterious effect of
17 glucocorticoid in a dose dependent manner.

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune inflammatory disease in which premature atherosclerosis is well-known complication.^{1,2} Studies indicated a 1.5% annual incidence of a new coronary event in lupus patients, with an overall prevalence of 6-10%.³⁻⁵ Compared to the general population, these patients are 5-10 times more likely to experience a coronary event that could reach 50 times in younger SLE patients.³ The pathogenesis of premature atherosclerosis in lupus is multifactorial and includes traditional cardiovascular risk factors, as well as inflammatory- and lupus-related factors.⁶⁻¹⁰

Metabolic Syndrome (MetS) comprises a set of aggregated risk factors including hypertension, central obesity, abnormal fasting glucose and dyslipidemia, which enhance the risk of cardiovascular disease.¹¹ It is increasingly recognized as an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality, particularly in women.¹² In addition to the cardiovascular risk factors that comprise MetS, there is a strong association with inflammation.¹³

A high prevalence of MetS has been observed in SLE patients but its frequency varies according to the definition criteria used and ranges from 16% to 38.2% were reported in different lupus populations.^{2,14,15} The accurate identification of MetS risk factors in lupus is hampered by the inclusion of older patients since increasing age might prevail over SLE-related factors.¹⁶ In addition, menopause is another relevant confounding variable in previous studies^{2,8,9,11,14,16} due to the fact that this condition increases metabolic syndrome prevalence.¹⁷⁻²⁰

The role of disease and therapy related factors in MetS prevalence among lupus patients includes some evidence that inflammation, renal disease, and glucocorticoid use predispose to this condition whereas antimalarial may have a

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

protective effect^{2,7,14,16}. However, data are not consistent probably due to the influence of age, menopause status and bias of therapy indication^{16,21}.

Therefore, the aim of the present study was to evaluate MetS frequency in premenopausal lupus patients with age less than 40 years old and to identify the possible impact of disease and therapy related factors using propensity score analysis.

Patients and Methods

This cross-sectional study selected 103 consecutive female SLE patients regularly followed at the Lupus Clinic of the Rheumatology Division, University of São Paulo, Brazil from August 2009 to July 2011. Demographical, clinical, therapeutic and laboratory data were obtained by the same investigator (LFM) through a direct interview, physical examination and a review from an ongoing electronic database in which each SLE patient is regularly seen at one to six months intervals. All patients fulfilled 4 or more of the revised American College of Rheumatology (ACR) criteria for the classification of SLE.²² The main inclusion criterion was age less than 40 years old. Exclusion criteria were menopausal status and pregnancy. Thirty-five healthy female with less than 40 years old without autoimmune diseases, menopause and pregnancy were selected as controls during the same period. The local Ethics Committee approved this study and an informed consent was obtained from all subjects.

Study Protocol

Demographic parameters included age and race. Lifestyle habits as current smoking and sedentary lifestyle were assessed. The sedentary lifestyle was defined by

47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

the absence of endurance-type physical activity at least 3 hours per week for at least 2 months.²³ Clinical characteristics included disease duration (since diagnosis) and the assessment of previous SLE manifestations according to ACR criteria for SLE.²² Disease activity was determined with Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI).²⁴ Disease damage was assessed using Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI).²⁵ Comorbidities were also assessed and included hypothyroidism, cardiovascular risk factors and previous cardiovascular event. Framingham risk score²⁶ and SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) model²⁷ was applied to estimate the 10-year cardiovascular risk.

Physical examination included assessment of blood pressure (measured twice in seated patients after at least 5 minutes of rest), weight, height, body mass index (BMI, calculated as the weight in kilograms and divided by the square of height in meters – kg/m²), and waist circumference (measured at the marked level halfway between the costal margin and iliac crest, in mid expiration). Overweight and obesity were defined according to World Health Organization (WHO) classification.²⁸

Current use and respective doses of prednisone, chloroquine, azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil, leflunomide, and cyclophosphamide were recorded in an electronic system. Cumulative dose of prednisone was calculated and drugs for treatment of diabetes, hypertension and dyslipidemia were also assessed.

Metabolic syndrome (MetS) assessment

MetS was defined according to the 2009 Joint Interim Statement (JIS) of the International Diabetes Federation (IDF), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), American Heart Association (AHA), World Heart Federation, International

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

Atherosclerosis Society, and International Association for the Study of Obesity.²⁹

MetS was defined for SLE patients and controls according to the presence of three or more of the following criteria: (1) increased waist circumference (for South Americans): in women ≥ 80 cm; (2) increased triglycerides (drug treatment for elevated triglycerides is alternate indicator): ≥ 150 mg/dl; (3) reduced HDL cholesterol (drug treatment for reduced HDL cholesterol is alternate indicator): < 50 mg/dl (women); (4) increased blood pressure (antihypertensive drug treatment in patients with history of hypertension is alternate indicator): systolic ≥ 130 mmHg and/or diastolic ≥ 85 mmHg; (5) increased fasting glucose (drug treatment of increased glucose is alternate indicator): ≥ 100 mg/dl.

Homeostasis model assessment index (HOMA-IR) was used for evaluation of insulin resistance (IR). HOMA-IR was calculated according to the formulas in the HOMA model.^{30,31}

Laboratory evaluation

All SLE patients and controls were in their usual diet and were fasting for at least 12 hours at entry. Blood samples were obtained for biochemical and immunological analysis.

Plasma total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL) and triglycerides (TG) were measured by spectrophotometry on a Modular Hitachi analyzer (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Apolipoproteins A1 and B (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) were assayed by immunoturbidimetry on the same analyzer. Plasma lipoprotein (a) was measured by immunoturbidimetry on an Integra 400 analyzer (Roche Diagnostic Systems Inc., Somerville, New Jersey, USA). C-reactive

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

protein was determined on a Nephelometer Analyzer II (Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, Germany). Fasting plasma glucose was measured using the glucose oxidase method. Insulin levels were measured by immunofluorometric assay and reported as μ U/ml.

16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Statistical analysis

Comparison of continuous data [expressed as mean \pm deviation (SD)] was performed using the Student's *t*-test or Mann-Whitney's test as appropriate. Categorical variables (recorded as percentages) were analyzed with the chi-square test or Fisher's exact test. When necessary, the Pearson correlation coefficient was used to assess the degree of linear relationship between two quantitative variables. In the multivariable analysis, after initial bivariate analysis, variables with significance $p<0.05$ with the MetS were introduced in the regression equation using the backward stepwise method. The significance of the contribution of the variables to the model were estimated and compared with the removal criterion ($p=0.05$). When a potential predictor reached the removal criterion it was removed from the regression model. The model was then re-estimated for the remaining variables, and the process was then repeated until no predictor reached the removal criterion. Multivariate analysis used the Poisson regression (log - linear) robust variance. It used Poisson regression because it provides a better estimate of prevalence ratios, which in turn represent the most significant form effect measures for cross-sectional studies³².

A propensity-score analysis was also performed as an alternative approach to control for confounding of the primary association between chloroquine, corticosteroids and MetS.³³ The propensity-score model included all variables that

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

were potentially related to the outcome and was estimated including the score as a covariate in the generalized linear model.³⁴

Analyses were performed using SAS 9.3. Statistical significance was set as $p<0.05$.

Results

The mean age was similar in SLE and control groups and no significant differences were also observed in race, mean weight and BMI between groups (Table 1). Current mean systolic (122.3 ± 14.5 vs. 103.1 ± 11.9 mmHg, $p<0.0001$) and diastolic (79.8 ± 10.9 vs. 67.3 ± 10.5 mmHg, $p<0.0001$) blood pressures were significantly higher in SLE group. Frequencies of overweight (26 vs. 28.6%, $p=0.77$) and obesity (15 vs. 11.4%, $p=0.78$) were similar in both groups. A higher frequency of statin therapy ($p=0.007$) was identified in SLE patients. In contrast, similar frequencies of smoking (12.8 vs 2.9%, $p=0.29$), sedentary lifestyle (80.4 vs 74.3%, $p=0.44$), myocardial infarction (no events in both groups) and stroke (1.9 vs 0%, $p=1.0$) were observed among groups. No significant differences were detected in the mean Framingham scores in both groups, but the mean SCORE risk was higher in SLE (Table 1).

A higher frequency of MetS according to JIS criteria was identified in SLE group (22.3 vs. 5.7%, $p=0.03$) (Table 1). None of SLE patients had all the five JIS criteria and only 1.9% had no criteria. Regarding MetS JIS criteria, hypertension and waist circumference were most frequently observed in SLE than controls ($p<0.0001$). Diabetes was uniformly absent in both groups but SLE patients had significant higher mean levels of insulin ($p=0.004$) and HOMA-IR ($p=0.004$). Analysis in SLE group showed no significant correlation between HOMA-IR and age, BMI, current

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

prednisone dose and cumulative prednisone dose (data not shown). Frequency of dyslipidemia was higher in SLE patients than controls ($p<0.0001$) as well as mean levels of triglycerides ($p=0.024$). Regarding inflammatory parameters, SLE patients had higher mean ESR levels ($p<0.001$) but had similar CRP levels compared to controls (Table 1).

14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

The comparison of SLE patients with and without MetS is illustrated in Table 2. Similar mean age was observed among groups ($p=0.79$) whereas a higher BMI was identified in MetS-SLE group (27.3 ± 4.3 vs. 24.9 ± 4.7 kg/m²; $p=0.008$). No significant differences between groups were observed in the mean disease duration and SLICC/ACR DI scores but significantly higher SLEDAI scores were identified in MetS-SLE ($p=0.006$). Previous ($p=0.05$) and current renal ($p=0.008$) disease was more frequently identified in MetS-SLE as well as mean 24h proteinuria ($p=0.008$) (Table 2). In contrast, there were similar frequencies of positive anti-dsDNA (21.7 vs. 16.3 %, $p=0.54$), mean complement (C3 73.0 ± 42.6 vs. 85.2 ± 40.9 mg/dl, $p=0.25$; C4 15.8 ± 10.4 vs. 14.7 ± 8.3 mg/dl, $p=0.72$) and creatinine levels (0.8 ± 0.2 vs. 0.8 ± 0.2 mg/dl, $p=0.67$). No differences were also found in prevalence of hypothyroidism (10 vs. 3.9%, $p=0.27$), sedentary lifestyle (87 vs. 78.5%, $p=0.55$), cardiovascular events (9.1 vs. 1.3%, $p=0.12$), current smokers (4.4 vs. 15.2%, $p=0.29$) mean Framingham scores (1.2 ± 0.7 vs. 1.1 ± 0.4 , $p=0.47$) and SCORE risk (1.6 ± 0.9 vs. 1.4 ± 0.7 , $p=0.19$) among groups. Regarding inflammatory parameters, MetS-SLE patients had higher mean levels of ESR ($p=0.02$) but had similar CRP levels compared to the group without MetS (Table 2)

Regarding therapy, MetS-SLE had higher current prednisone dose (22.5 ± 19.4 vs. 12.5 ± 14.5 mg/dl, $p=0.018$), cumulative dose (41.48 ± 27.81 vs. 24.7 ± 18.66 g, $p=0.023$) but no differences in the duration of its use or methylprednisolone pulse

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

use. A higher frequency of current intravenous cyclophosphamide use was also observed (17.4 vs. 3.8%; $p=0.042$). Of note, a higher frequency of chloroquine use was identified in SLE patients without MetS (90.0 vs. 65.2%; $p=0.008$) (Table 2).

As expected, a higher frequency of all MetS JIS criteria was identified in SLE with MetS compared to those without: waist circumference (100 vs. 78.7%, $p=0.011$), hypertension (87 vs. 30%, $p<0.0001$), low HDL-cholesterol (65.2 vs. 31.3%, $p=0.003$), hypertriglyceridemia (52.2 vs. 8.8%, $p<0.0001$) and increase fasting blood glucose (17.4 vs. 1.3%, $p=0.008$). SLE patients with MetS had higher triglycerides levels (154.9 ± 53.2 vs. 98.8 ± 49.1 mg/dl; $p<0.0001$) and lower HDL cholesterol levels (48.7 ± 13.2 vs. 59.0 ± 16.6 mg/dl; $p=0.007$) but similar levels of total cholesterol (176.7 ± 44.8 vs. 191.9 ± 42.7 mg/dl, $p=0.035$), LDL cholesterol (111.3 ± 40.0 vs. 94.0 ± 32.1 mg/dl, $p=0.06$), apolipoprotein A1 (146.3 ± 33.4 vs. 152.8 ± 31.1 , $p=0.39$) and lipoprotein (a) ($34.5 [7-145]$ vs. $21 [7-486]$, $p=0.60$). Apolipoprotein B levels were higher in the No MetS SLE group (93.9 ± 26.2 vs 77.2 ± 20.6 mg/dl, $p=0.0017$) but within the normal range for the method. In contrast, mean levels of fasting glucose (82.5 ± 13.0 vs. 79.6 ± 9.4 mg/dl, $p=0.58$), insulin (8.6 ± 4.8 vs. 9.0 ± 4.2 μ U/ml, $p=0.75$), HOMA-IR (1.8 ± 1.1 vs. 1.8 ± 0.8 , $p=0.74$), and frequencies of diabetes (no patient in both groups) were similar among groups.

In the multivariable analyses, current chloroquine use was negatively and cumulative prednisone dose was positively associated with MetS in SLE (Table 3). Patients using chloroquine had prevalence of MetS reduced by 71%. In contrast, the prevalence of MetS increases by 2% for each increase of one g of cumulative prednisone dose. In the multivariable model using backward stepwise method, each non-significant variable is being eliminated, being held at the end those variables with statistical significance. Thus, current renal disease, cyclophosphamide use, ESR,

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

SLEDAI, and 24h proteinuria did not remain significant in the multivariable model. In addition, all these variables were included in propensity-score analyses that were performed as an alternative approach to adjust for possible confounding by indication. Results were very similar to those of the multivariable model: the prevalence ratio of MetS associated with chloroquine was 0.30 (95% confidence interval [CI], 0.12–0.76; $p=0.0113$) and with cumulative prednisone dose was 1.02 (95% CI : 1.0–1.03; $p=0.0012$) when propensity score was included as a covariate in the model (Table 3).

Interestingly, the chloroquine use reduced the estimated prevalence of MetS (according to the adjustment of the multivariate model) even in patients on steroids and this benefit appears to be greater the higher the cumulative dose of prednisone (Figure 1). Of note, antimalarial use promoted a continuous decrease in the progressive MetS prevalence associated with glucocorticoid cumulative dose. For example, for a cumulative dose of prednisone about 20g, the estimated prevalence of MetS is approximately 34% for those who did not use chloroquine and 10% for those who did use. When the cumulative dose of prednisone is about 60g, the estimated prevalence of MetS is approximately 85% for those who did not use chloroquine, being reduced to 25% in those who used chloroquine (Figure 1).

Discussion

This is the first study to identify a high frequency of MetS in young adult premenopausal lupus patient and suggest that antimalarials decrease MetS prevalence.

The great advantage of the present study was the exclusion of older SLE patients since it is well known that dyslipidemia and MetS increase with ageing.³⁵ In addition, only premenopausal women with similar BMI were included since menopause and obesity are also risk factors for MetS.³⁶

1

2

According to these strict criteria, we identified a high MetS frequency in
young adult premenopausal SLE patients. We used herein MetS definition according
to the 2009 Joint Interim Statement (JIS)²⁹, a consensus of the International Diabetes
Federation (IDF), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), American Heart
Association (AHA), World Heart Federation, International Atherosclerosis Society,
and International Association for the Study of Obesity. In this consensus it is not
mandatory the presence of increased waist circumference, unlike previous definition.

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

According to these strict criteria, we identified a high MetS frequency in
young adult premenopausal SLE patients. We used herein MetS definition according
to the 2009 Joint Interim Statement (JIS)²⁹, a consensus of the International Diabetes
Federation (IDF), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), American Heart
Association (AHA), World Heart Federation, International Atherosclerosis Society,
and International Association for the Study of Obesity. In this consensus it is not
mandatory the presence of increased waist circumference, unlike previous definition.

³⁷ Despite this discrepancy, all SLE patients with MetS identified in the present study
had increased waist circumference, which could be explained by the high cumulative
dose of corticosteroids used by this group of patients. This evaluation used an
electronic database prescription system providing more accurate information, in spite
of that patient adherence remains a possible limitation of the study. Supporting this
notion, previous studies had already identified a significant higher waist
circumference in lupus patients with this condition compared to controls^{16,38} and
emphasizes the important role of central obesity in the pathogenesis of MetS.¹⁶ On
the other hand, the study of Parker *et al* that also used JIS criteria, did not demonstrate
an association between central obesity and MetS but the cumulative prednisone dose
was not calculated.³⁹

We confirmed and extended previous observation reported by Chung *et al*
that the association of hypertension and central obesity was the more prevalent
phenotype in SLE patients with MetS.⁴⁰ We further demonstrated that increased
blood pressure and increased waist circumference are the components of MetS more
often found in young adult premenopausal SLE patients than controls.

Insulin resistance (IR) has been suggested as an independent cardiovascular
risk factor.⁴¹ In the present study, insulin level and mean HOMA-IR were

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

significantly higher in SLE patients than controls. This is in agreement with other studies that reported a higher prevalence of IR in SLE patients.^{21,42} The increased frequency of IR in SLE could also be explained by the use of corticosteroids since this medication could have a role in modifying IR.⁴² In our study, no correlation was found between the current and cumulative prednisone use and IR. Importantly, IR is also associated with the presence of MetS and central obesity.⁴⁰ However, our study did not detect differences in IR among lupus patients with and without MetS, suggesting that it does not seem to have a central role in the increased prevalence of MetS in young adult premenopausal SLE patients.

Although MetS is an important risk factor for cardiovascular disease, no differences were found in cardiovascular events, mean Framingham score and SCORE risk among young adult premenopausal SLE groups. Probably, this is related to the small sample size of patients who had stroke or myocardial infarction and to the short disease duration of our patients. Also, longitudinal studies would be more appropriate to assess the impact of MetS on cardiovascular disease in patients with lupus.

Dyslipidemia was more frequently observed in SLE despite the finding of higher total and LDL cholesterol levels in the control group, that could be explained by a higher proportion of SLE patients using statins and antimalarials.^{43,44} These latter drugs probably counteracted the increased hepatic synthesis of lipoproteins induced by corticosteroids⁴⁵.

Interestingly, the group of SLE patients with MetS used less chloroquine and more than 90% of them had dyslipidemia. The lipid profile observed in these patients was high levels of triglycerides associated with low HDL levels, a lipid pattern reported to be related with disease activity even in patients without glucocorticoids,

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

^{46,47} a finding confirmed in the present study by the association with higher SLEDAI scores. These lipid alterations could be also related to renal disease, proteinuria and high dose of steroids that were more prevalent in MetS SLE group.^{1,47,48}

Inflammation and disease activity were reported to contribute to MetS in lupus.²¹ In our study, inflammatory parameters, measures of disease activity or damage were not associated with MetS in a multivariable model confirming two previous studies that did not detect differences in SLEDAI scores between lupus patients with and without MetS.^{16,39} In contrast, high SLAM-R scores and ESR levels were both positively associated with MetS in previous report² possible related to the fact that SLAM-R includes subjective features reported by the patients and excludes immunologic serologies.

An important finding was that higher cumulative corticosteroid dose in SLE were clearly associated with the presence of MetS, as previously demonstrated.² In the present study, we provide novel data of a dose-dependent effect of cumulative glucocorticoid dose. In fact, ever-exposure to corticosteroids therapy³⁹ and higher corticosteroids dose¹¹ were previously described to be associated with MetS. However, many other studies did not show any association between them and the prevalence of MetS.^{14,16,21,49} The lower cumulative prednisone dose (ranging from 9.24 to 23.4 g) of these studies^{14,16,40,49} compared to the present one (41.5 g) probably contributed to a more precise discrimination of the glucocorticoid effect on MetS. Importantly, this result was confirmed by propensity score analysis.

The most striking finding we identified was that antimalarials had a protective effect on MetS even after propensity score adjustment. In fact, the inclusion of cumulative prednisone dose, current renal disease and cyclophosphamide use, ESR, SLEDAI, and 24h proteinuria (significant variables in bivariate analysis) in

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

propensity score analysis reinforces the protective effect of chloroquine on MetS. This is a relevant observation that precludes the selection bias of antimalarial indication for mild lupus, not evaluated in previous studies^{14,16,21,49}. The underlying mechanism for this beneficial effect may be associated with the reported chloroquine improvement in lipid and glucose metabolism in SLE by lowering blood glucose⁴⁴, increasing insulin sensitivity⁴⁴, lowering synthesis of cholesterol⁴⁵ and increasing LDL uptake.⁴³ Additionally, this drug seems to revert the increased hepatic synthesis of lipoproteins induced by corticosteroids.^{45,50} In fact, in the present study, use of chloroquine reduced the prevalence of MetS even in SLE patients under steroids and this benefit was greater the higher the cumulative dose of prednisone.

In conclusion, the prevalence of MetS is high in premenopausal young adult SLE patients. We have identified that antimalarial has a protective effect on the prevalence of MetS in these patients and this benefit counteracts the deleterious effect of glucocorticoid in a dose dependent manner.

Acknowledgements

Authors would like to thanks Dr. Eduardo Ferreira that performed statistical analysis.

Authors declared no conflicts of interest.

References

1. Formiga F, Meco JF, Pinto X, Jacob J, Moga I, Pujol R. Lipid and lipoprotein levels in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. Lupus 2001; 10: 359-63.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
2. Negron AM, Molina MJ, Mayor AM, Rodriguez VE, Vila LM. Factors Associated with metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Puerto Rico. *Lupus* 2008; 17: 348-54.
 3. Elliot JR, Manzi S. Cardiovascular risk assessment and treatment in systemic lupus erythematosus. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2009; 23: 481-94.
 4. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Hallett DC. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 2137-43.
 5. Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 257-78.
 6. Haque S, Mirjafari H, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 338-43.
 7. Parker B, Bruce IN. The Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2010; 36: 81-97.
 8. Telles RW, Lanna CCD, Ferreira GA, Ribeiro AL. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with traditional risk factors for coronary heart disease and lupus characteristics. *Lupus* 2010; 19: 803-09.
 9. Zhang CY, Lu LJ, Li FH, Li HL, Gu YY, Chen SL, et al. Evaluation of risk factors that contribute to high prevalence of premature atherosclerosis in chinese premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *J Clin Rheumatol* 2009; 15:111-16.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
10. Bruce IN. "Not only...but also": factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005; 44:1492-1502.
 11. Parker B, Urowitz MB, Gladman D, Lunt M, Bae SC, Sanches-Guerrero J, et al. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1308-14.
 12. 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; 36: 1-8.
 13. Sidiropoulos PI, Karvounaris AS, Boumpas DT. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis Research & Therapy* 2008; 10: 207.
 14. Bellomio V, Spindler A, Lucero E, Berman A, Sueldo R, Berman H, et al. Metabolic syndrome in argentinean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18: 1019-25.
 15. Pereira RMR, Carvalho JF, Bonfa E. Metabolic syndrome in rheumatological diseases. *Autoimmunity Reviews* 2009; 8: 415-19.
 16. Sabio JM, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Jáimes J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodriguez-del-Aguila MD, et al. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus* 2008; 17: 849-59.
 17. Tee de HJ, Lombard C, Deeks A A. Obesity, metabolic complications and the menopause: an opportunity for prevention. *Climacteric* 2010; 13: 203-9.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
18. Ebrahimpour P, Fakhrzadeh H, Heshmat R et al. Metabolic syndrome and menopause: A population-based study. *Diab Met Syndr: Clin Res Rev* 2010; 4:5-9.
 19. Eshtiaghi R, Esteghamati A, Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. *Maturitas* 2010; 65:262-6.
 20. Jouyandeh Z, Nayebzadeh F, Oorbani M. Metabolic syndrome and menopause. *Diabetes Metab Disord*, 2013; 12:1.
 21. Parker B, Bruce IN. SLE and metabolic syndrome. *Lupus* 2013; 22: 1259-66.
 22. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
 23. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97
 24. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-40.
 25. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 39: 363-69.

- 1
2
3 26. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel
4 WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories.
5 Circulation 1998; 97:1837-47.
6
7 27. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et
8 al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the
9 SCORE project. Eur Heart J 2003; 24: 987-1003.
10
11 28. WHO. Global Database on Body Mass Index: BMI Classification. World
12 Health Organization 2014 [cited 27.10.14]. Available from:
13 http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
14
15 29. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et
16 al. International Diabetes Federation TaskForce on Epidemiology and
17 Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart
18 Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society;
19 International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic
20 syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation
21 Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood
22 Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International
23 Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity.
24 Circulation 2009; 120:1640-45.
25
26 30. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner
27 RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function
28 from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia
29 1985; 28: 412-19.
30
31 31. Yokoyama H, Hirose H, Ohgo H, Saito I. Associations among lifestyle,
32 serum adiponectin level and insulin resistance. Inter Med 2004; 43: 453-57.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
32. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. BMC Med Res Methodol 2003; 3:21.
33. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. Multivariate Behavioral Research 2011; 46: 399-424.
34. Lanehart RE, Gil PR, Kim ES. Propensity score analysis and assessment of propensity score approaches using SAS procedures. SAS Global Forum - Statistics and Data Analysis 2012; 314:1-11.
35. Royer M, Castelo-Branco C, Blumel JE, Chedraui PA, Danckers L, Bencosme A, et al. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal latin american women. Climacteric 2007; 10:164-70.
36. Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, Bartke A. The critical role of metabolic pathways in aging. Diabetes 2012; 61:1315-22.
37. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006; 23:469–80.
38. Vadacca M, Margiotta D, Rigon A, Cacciapaglia F, Coppolino G, Amoroso A, et al. Adipokines and systemic lupus erythematosus. Relationship with metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. J Rheumatol 2009; 36:295-97.
39. Parker B, Ahmad Y, Shelmerdine J, Edlin H, Yates AP, Teh LS, et al. An analysis of the metabolic syndrome phenotype in systemic lupus erythematosus. Lupus 2011; 20:1459-65.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
40. Chung PC, 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; 66:208-14.
41. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996; 93:1809-17.
42. Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y, et al. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33: 1545-52.
43. Sachet JC, Borba EF, Bonfa E, Vinagre CGC, Silva VM, Maranhao RC. Chloroquine increases low-density lipoprotein removal from plasma in systemic lupus patients. *Lupus* 2007; 16:273-78.
44. Hage PM, Al-Badri MR, Azar ST. A favorable effect of hydroxychloroquine on glucose and lipid metabolism beyond its anti-inflammatory role. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2014; 5:77-85.
45. Borba EF, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol* 2001; 28:780-85.
46. Borba EF, Bonfa E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997; 6:533-39.
47. Carvalho JF, Bonfa E, Borba EF. Systemic lupus erythematosus and "lupus dyslipoproteinemia". *Autoimmunity Reviews* 2008; 7:246-50.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

48. Cardoso CR, Signorelli FV, Papi JA, Salles GF. Prevalence and factors associated with dyslipoproteinemias in brazilian systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatol Int* 2008; 28323-27.
49. Liu S-Y, Han L-S, Guo J-Y, Zheng ZH, Li H, Zhang L, et al. Metabolic syndrome in chinese patients with systemic lupus erythematosus: no association with plasma cortisol level. *Lupus* 2013; 22: 519-26.
50. Cairoli E, Rebella M, Danese N, Garra V, Borba EF. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus* 2012; 21:1178-82.

1
2
3 Table 1 – Demographics, clinical and laboratory parameters of systemic lupus
4 erythematosus (SLE) patients and healthy controls
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Parameter	SLE (n=103)	Controls (n=35)	P
Age (years)	31.3 ± 5.5	30.2 ± 4.6	0.19
Black race (%)	5.8	5.7	1.0
Weight (kg)	65.5 ± 14.1	60.9 ± 10.3	0.09
BMI (kg/m^2)	25.4 ± 4.7	23.9 ± 4.2	0.06
Systolic blood pressure (mmHg)	122.3 ± 14.5	103.1 ± 11.9	<0.0001
Diastolic blood pressure (mmHg)	79.8 ± 10.9	67.3 ± 10.5	<0.0001
Statins therapy (%)	16.5	0	0.007
SCORE	1.4 ± 0.8	1.1 ± 0.4	0.01
Framingham score	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.5	0.72
MetS criteria (%)	22.3	5.7	0.03
Hypertension (%)	42.7	2.9	<0.0001
Waist circumference $\geq 80\text{cm}$ (%)	83.5	37.1	<0.0001
HDL cholesterol $<50\text{mg}/\text{dl}$ or drug treatment (%)	38.8	37.1	0.86
Triglycerides $\geq 150\text{mg}/\text{dl}$ or drug treatment (%)	18.5	5.7	0.07
Glucose $\geq 100\text{mg}/\text{dl}$ or drug treatment (%)	4.8	2.9	1.0
Fasting glucose (mg/dl)	80.2 ± 10.4	74.6 ± 11.5	0.004
Insulin ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	8.9 ± 4.3	6.8 ± 4.5	0.004
HOMA-IR	1.8 ± 0.9	1.3 ± 1.0	0.0008
Dyslipidemia (%)	64.1	11.4	<0.0001
Total cholesterol (mg/dl)	176.7 ± 44.8	191.9 ± 42.7	0.035

1				
2	LDL cholesterol (mg/dl)	97.9 ± 34.6	114.0 ± 29.5	0.002
3	HDL cholesterol (mg/dl)	56.7 ± 16.5	59.8 ± 20.6	0.59
4	Triglycerides (mg/dl)	111.3 ± 55.1	89.3 ± 38.2	0.024
5	Apo A1 (mg/dl)	151.3 ± 31.6	156.6 ± 44.9	0.80
6	Apo B (mg/dl)	89.9 ± 22.9	83.2 ± 21.7	0.22
7	Lipoprotein(a) (mg/dl)	23 (7-486)	16 (7-163)	0.60
8	ESR (mm/h)	12 (1-119)	5 (2-15)	<0.0001
9	CRP (mg/dl)	1.6 (0.2-102)	2.4 (0.4-9)	0.34
10				

Values were expressed in mean \pm SD or percentage

BMI: body mass index; SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation; JIS: Joint Interim Statement; HDL: high density lipoprotein; HOMA-IR: homeostasis model assessment index; LDL: low density lipoprotein; Apo A1: apolipoprotein A1; Apo B: apolipoprotein B; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein;

21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 2- Demographics, clinical and laboratory characteristics of systemic lupus erythematosus (SLE) patients with and without metabolic syndrome (MetS)

Parameter	MetS-SLE (n=23)	No MetS-SLE (n=80)	P
Age (years)	31.3 ± 6.3	31.4 ± 5.3	0.79
Weight (kg)	68.8 ± 12.2	64.5 ± 14.5	0.89
BMI (kg/m ²)	27.3 ± 4.3	24.9 ± 4.7	0.008
Disease duration (years)	10.6 ± 5.5	9.2 ± 6.0	0.23
SLEDAI score	5.9 ± 7.6	1.9 ± 2.7	0.006
SLICC/ACR DI score	0 (0-3)	0 (0-3)	0.07
Renal disease ever (%)	73.9	51.2	0.05
Current nephritis (%)	34.8	10.0	0.008
24h Proteinuria (mg/day)	0.3 (0.1-9.3)	0.1 (0-6)	0.008
ESR (mm/h)	19 (2-119)	11 (1-116)	0.02
CRP (mg/dl)	3 (0.2-23.6)	1.5 (0.2-102)	0.11
Current dose prednisone (mg/day)	20 (0-60)	5 (0-60)	0.018
Cumulative prednisone dose (g)	41.48 ± 27.81	24.76 ± 18.66	0.023
IV methylprednisolone pulse (number)	2.7 ± 3.5	1.9 ± 2.9	0.30
Treatment duration with prednisone (months)	117.5 ± 67.7	94.5 ± 68.4	0.12
Current chloroquine use (%)	65.2	90.0	0.008
Treatment duration with choloroquine (months)	104.5 ± 71.3	91.1 ± 65.0	0.40
Current IV cyclophosphamide use (%)	17.4	3.8	0.042

Values were expressed in percentage, mean ± SD or median (range)

BMI: body mass index; SLEDAI: SLE Disease Activity Index; SLICC/ACR DI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College Rheumatology Damage Index; IV: intravenous; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein.

Table 3 – SLE-related factors associated with metabolic syndrome (MetS) in multivariable model and propensity score analysis

Parameter	Multivariable model	P	Propensity score	P
	PR (95% CI)		PR (95% CI)	
Current chloroquine use (%)	0.29 (0.13 – 0.64)	0.0023	0.30 (0.12 – 0.76)	0.0113
Cumulative prednisone dose (g)	1.02 (1.01 – 1.04)	0.0009	1.02 (1.0 – 1.03)	0.0012

PR: prevalence ratio; CI: confidence interval.

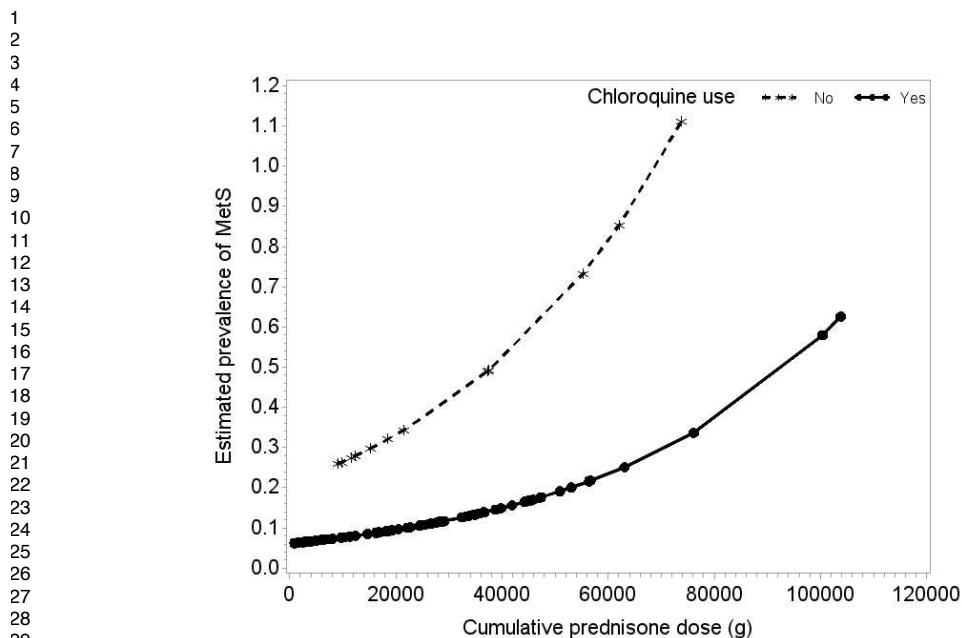


Figure 1 – Metabolic syndrome (MetS) estimated prevalence (from adjustment of the multivariate model) according to chloroquine use and cumulative prednisone dose.

ANEXO D – Trabalho aceito para apresentação oral no congresso *American College Rheumatology Meeting 2014*

2014 ACR/ARHP Abstract Acceptance Notification Segunda-feira, 25 de Agosto de 2014 13:13 ● ★

on

De: "abstracts@rheumatology.org" <abstracts@rheumatology.org>

Para: luciana_muniz@yahoo.com.br

[Cabeçalhos completos](#) [Visualização para impressão](#)

Monday, August 25, 2014

Dear Luciana Muniz,

We are pleased to inform you that the ACR/ARHP Abstract Selection Committee has accepted your abstract titled "Metabolic Syndrome in Young Premenopausal Female Lupus Patients Is Mainly Influenced By Therapies" as an oral presentation at the 2014 ACR/ARHP Annual Meeting, to be held in Boston, MA.

The schedule for your presentation is as follows:

Session Type: Oral

Session Name: Systemic Lupus Erythematosus - Clinical Aspects and Treatment:

Cardiovascular Disease and Pregnancy

Date and Session Time: Sunday, November 16, 2014; 2:30 PM - 4:00 PM

Presentation Time: 2:45 PM - 3:00 PM

Location: Boston Convention and Exhibition Center: 258 B

Presentation Number: 864

To accept or decline this invitation,* please click the link below:

[http://acr.confex.com/acr/2014/acr/extra/index.cgi?
username=43471&password=698602&EntryType=Paper](http://acr.confex.com/acr/2014/acr/extra/index.cgi?username=43471&password=698602&EntryType=Paper)

2014 ACR/ARHP Annual Meeting abstracts will be published online on or before early-October. Presenting Authors will be notified by e-mail when the abstracts are available online. ACR staff will be unable to answer phone or e-mail inquiries regarding the exact abstract online publication launch date.

IMPORTANT: Per the [2014 Call for Abstracts guidelines](#), the ACR will not publish trial group acronyms in abstract title.

Please visit our [annual meeting website](#) for more details on the abstract process. If you have specific questions regarding your abstract, you may contact Stacey Boyd, Senior Specialist, Annual Meeting Abstracts, at abstracts@rheumatology.org or 404-633-3777 x804. We look forward to seeing you at this year's annual meeting in Boston, MA!

Sincerely,

2014 ACR/ARHP Annual Meeting Planning Committee

ANEXO E – Premiação no XXI Encontro de Reumatologia Avançada 2015