THIAGO FERREIRA DA SILVA

**Avaliação da síndrome metabólica em pacientes com
arterite de Takayasu**

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: Distúrbios Genéticos de Desenvolvimento
e Metabolismo

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosa Maria Rodrigues Pereira

**São Paulo
2013**

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese a minha querida Mãe pelo carinho, educação e incentivo incondicionais que me fizeram chegar até aqui.

Aos meus avós, Francisco e Clarice pelo amor e apoio moral que foram essenciais à conquista dos meus objetivos.

Às minha tias médicas, Simone e Consuelo, por terem me transmitido o compromisso e amor com que exercem essa maravilhosa profissão.

Aos queridos Thallys, Thiego e Edvan, meus irmãos e amigos que sempre estiveram comigo nos momentos mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira, pelos ensinamentos e incentivo na elaboração deste trabalho. Agradeço também pelo carinho e por toda a dedicação e perseverança que teve durante estes anos.

Aos assistentes do ambulatório de Vasculites da Reumatologia da FMUSP, Dr. Maurício Levy-Neto e Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo pela ajuda indispensável à realização deste trabalho.

A todos os funcionários do Laboratório de Metabolismo Ósseo, em especial a Liliam Takayama pela dedicação na execução deste projeto.

Aos pacientes, que tornaram possível este estudo e que são o motivo desta pesquisa.

Àqueles pessoas, que mesmo sem estarem doentes, tiveram a nobreza de colaborar com a pesquisa e tornaram-se o grupo controle saudável.

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; 2012.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	4
3 MÉTODOS.....	6
3.1 Pacientes.....	7
3.2 Desenho do Estudo.....	8
3.3 Definições de Síndrome Metabólica.....	9
3.4 Exames laboratoriais.....	9
3.5 Análise estatística.....	11
4 RESULTADOS.....	12
4.1 Dados Antropométricos, Características Clínicas e de Tratamento das Condições Metabólicas em Pacientes e Controles.....	13
4.2 Prevalência de SM na AT.....	13
4.3 Testes Laboratoriais, Adipocinas e Citocinas em Pacientes e Controles....	14
4.4 Características Gerais de Pacientes com e sem SM.....	14
4.5 Testes Laboratoriais, Adipocinas e Citocinas em Pacientes com e sem SM.....	15
4.6 Correlação entre Citocinas e Adipocinas com Dados Antropométricos e Laboratoriais em Pacientes com e sem SM.....	16
5 DISCUSSÃO.....	23
6 CONCLUSÕES.....	28
7 ANEXOS.....	30
8 REFERÊNCIAS.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	– American College of Rheumatology
AHA	– American Heart Association
ATP III	– Adult Treatment Panel III
AR	– Artrite reumatóide
AT	– Arterite de Takayasu
CA	– Circunferência abdominal
Cappesq	– Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa
DAC	– Doença arterial coronariana
DP	– Desvio padrão
HDL	– High density lipoprotein
HOMA-IR	– Homeostasis model assessment index
IDF	– International Diabetes Federation
IL-12	– Interleucina 12
IL-1a	– Interleucina 1a
IL-6	– Interleucina 6
IMC	– Índice de massa corpórea
LDL	– Low density lipoprotein
LES	– Lúpus Eritematoso Sistêmico
NCEP	– National Cholesterol Education Program
PAD	– Pressão arterial diastólica
PAI-1	– Plasminogen activator inhibitor-1
PAS	– Pressão arterial sistólica
PCR	– Proteína C reativa
SM	– Síndrome metabólica
SS	– Síndrome de Sjögren
TNF α	– Fator de necrose tumoral alfa
VAA	– Vasculites ANCA-associadas
VHS	– Velocidade de hemossedimentação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados antropométricos, características clínicas e tratamento em pacientes com AT e controles.....	17
Tabela 2 -	Prevalência de síndrome metabólica de acordo com diferentes critérios de classificação.....	18
Tabela 3 -	Testes laboratoriais, adipocinas e citocinas em pacientes com AT e controles.....	19
Tabela 4 -	Características gerais da AT em pacientes com e sem SM de acordo com os critérios IDF/AHA.....	20
Tabela 5 -	Testes laboratoriais, adipocinas e citocinas em pacientes com AT com e sem síndrome metabólica de acordo com os critérios IDF/AHA.....	21
Tabela 6 -	Correlação entre Citocinas com Dados Antropométricos e Testes laboratoriais em Pacientes com AT com e sem SM de acordo com os critérios IDF/AHA.....	22

RESUMO

Silva TF. Avaliação da síndrome metabólica em pacientes com arterite de Takayasu [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introdução: A prevalência de Síndrome Metabólica (SM) tende a ser alta em pacientes com doenças reumáticas, sendo as doenças cardiovasculares a principal causa de óbito nestas condições. **Objetivos:** Determinar a prevalência de SM em pacientes com Arterite de Takayasu (AT) e sua associação com fatores de risco, níveis de adipocinas e de citocinas. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal incluindo 45 mulheres com AT e 47 controles saudáveis pareados por idade e índice de massa corporal (IMC). **Resultados:** A prevalência de SM (critérios da IDF/AHA) foi maior em pacientes com AT comparada aos controles (33,34 vs. 8,51%, $p=0,003$). Pacientes com TA apresentaram maior frequência de hipertensão ($p<0,001$) e dislipidemia ($p=0,001$) e maiores níveis de insulina ($p=0,021$), HOMA-IR ($p=0,024$), apolipoproteína E ($p=0,029$), resistina ($p=0,018$) e PCR ($p<0,001$) comparada aos controles saudáveis, com níveis comparáveis de adiponectina e PAI-1 ($p>0,05$). Análise adicional de pacientes com AT com e sem SM revelou um maior frequência de sobrepeso/obesidade (66,66 vs. 26,66%, $p=0,022$), escore de Framingham ≥ 1 ($p=0,032$) e menores níveis de adiponectina ($20,37\pm 21,16$ vs. $38,64\pm 22,62$ ug/ml, $p=0,022$) no primeiro grupo. Não foram encontradas diferenças quanto à duração de doença, atividade, uso de glicorticóides, níveis de resistina e PAI-1 nos dois grupos de pacientes com AT ($p>0,05$). Pacientes com e sem SM não demonstraram diferenças em relação aos níveis plasmáticos de citocinas (IL-12, IL-1a, IL-6 e TNF α). Foi evidenciada correlação de Pearson positiva entre IL-6 e PCR somente nos pacientes com SM ($r=0,57$; $p=0,050$). **Conclusão:** Alta prevalência de SM foi observada em pacientes com

AT, sendo que esta comorbidade parece identificar um subgrupo de pacientes com sobrepeso/obesidade com alto risco cardiovascular sem associação com o status de doença. Estudos longitudinais são necessários para observar o impacto do controle de fatores de risco modificáveis na qualidade de vida e sobrevida dos pacientes com AT.

Descritores: Arterite de Takayasu. Síndrome X Metabólica. Adipocinas. Mortalidade. Citocinas.

SUMMARY

Silva TF. Evaluation of metabolic syndrome in patients with Takayasu arteritis [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introduction: The prevalence of Metabolic Syndrome (MetS) tends to be high among rheumatic patients, and cardiovascular disease is the leading cause of death in these conditions. **Objective:** To determine the prevalence of MetS in Takayasu Arteritis patients (TA) and its association with risk factors and adipokines and cytokines levels. **Methods:** A cross sectional study was conducted in 45 consecutive TA women with 47 age- and body mass index (BMI)-matched healthy controls. **Results:** The prevalence of MetS (IDF/AHA criteria) was higher in TA compared to controls (33.34 vs. 8.51%, $p=0.003$). TA patients had higher frequency hypertension ($p<0.001$), dyslipidemia ($p=0.001$), insulin ($p=0.021$), HOMA-IR ($p=0.024$), apolipoprotein E ($p=0.029$), resistin ($p=0.018$) and CRP ($p<0.001$) compared to healthy subjects, with similar levels of adiponectin and PAI-1 ($p>0.05$). Further analysis of TA patients with and without MetS revealed a higher frequency of overweightness/obesity (66.66 vs. 26.66%, $p=0.022$), Framingham score ≥ 1 ($p=0.032$), and lower adiponectin levels (20.37 ± 21.16 vs. 38.64 ± 22.62 ug/ml, $p=0.022$) in the former group. No differences were found regarding disease duration, activity, glucocorticoid use, resistin and PAI-1 levels in these two groups of TA patients ($p>0.05$). Patients with and without MetS showed no differences respect to cytokines levels (IL-12, IL-1a, IL-6 and TNF α). IL-6 had a positive Pearson correlation with CRP only in TA patients with MetS ($r=0.57$; $p=0.050$). **Conclusion:** A high prevalence of MetS was observed in TA patients and this comorbidity seems to identify a subgroup of overweight/obese patients with high cardiovascular risk without a significant association with disease status. Further longitudinal studies are

necessary to observe the impact of controlling this modifiable risk factor in the quality of life and survival of TA patients.

Descriptors: Takayasu Arteritis. Metabolic Syndrome X. Adipokines. Mortality. Cytokines.

1 INTRODUÇÃO

Síndrome metabólica (SM) é caracterizada pela combinação de alguns fatores de risco cardiovasculares (idade, sexo, tabagismo, hipertensão e dislipidemia) que implica morbidade cardiovascular adicional que é maior que a soma dos fatores de risco associados com cada componente individual^{1,2}.

A prevalência de SM entre as doenças autoimunes varia de 14 a 62,8% e a doença arterial coronariana é a principal causa de óbito nestes pacientes^{1,3-5}. Estudos têm demonstrado que a aterosclerose é acelerada em pacientes com doenças reumáticas, especialmente nas vasculites sistêmicas, embora os fatores causais ainda não tenham sido completamente elucidados^{5,6}. De fato, aterosclerose acelerada tem sido largamente documentada em estudos de ultrassonografia em pacientes com arterite de Takayasu (AT), mostrando que placas de aterosclerose têm sido encontradas na artéria carótida com uma frequência cerca de dez vezes maior que os controles pareados por idade e sexo⁶.

O tecido adiposo parece ter um importante papel no processo de secreção de vários hormônios chamados adipocinas^{7,8} que contribuem para o chamado “estados inflamatórios de baixo grau”, culminando em doenças cardiovasculares metabólicas^{6,7} e resistência à insulina⁸. Este distúrbio metabólico pode ser agravado em doenças autoimunes devido a presença do intenso processo inflamatório que ocorre nestas condições reumáticas.

A Arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite crônica de etiologia desconhecida que afeta predominantemente a aorta e seus maiores ramos e artérias pulmonares, produzindo uma variedade de sintomas isquêmicos

secundários à estenose e trombose de grandes vasos⁹. Recentemente, o nosso grupo demonstrou que a AT tem um perfil lipídico pró-aterogênico, predominantemente caracterizado por baixos níveis de colesterol HDL associado com a atividade de doença¹⁰, mas não há dados disponíveis relacionando a SM nesta vasculite.

Neste contexto, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a prevalência de SM em pacientes com AT e sua associação com fatores de risco, parâmetros clínicos e laboratoriais, níveis de adipocinas e citocinas.

2 OBJETIVOS

2.1 Determinar a prevalência de síndrome metabólica em pacientes com AT.

2.2 Correlacionar a presença de síndrome metabólica com as seguintes variáveis:

- a) características clínico-laboratoriais, atividade e tratamento da AT;
- b) níveis séricos de adipocinas;
- c) níveis plasmáticos de citocinas.

3 MÉTODOS

3.1 Pacientes

Foram incluídas quarenta e cinco mulheres consecutivas pré-menopausadas com AT de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia - American College of Rheumatology (ACR)¹¹ que eram seguidas no Grupo de Vasculites da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, de agosto de 2009 a julho de 2011.

Os critérios de exclusão foram: pós-menopausa (baseado na história clínica), disfunção renal (clearance de creatinina menor que 50 ml/min), doenças tireoidianas descompensadas e outras doenças reumáticas inflamatórias. Quarenta e sete mulheres saudáveis, funcionárias do hospital, com idade, peso e nível educacional similar foram selecionadas como controles. Comorbidades exceto hipertensão, diabetes e dislipidemia foram critérios de exclusão para controles saudáveis.

O consenso unificado sugere que em populações sul-americanas, mulheres com cintura abdominal acima de 80 cm seja considerada obesidade abdominal ¹². O índice de massa corporal (IMC) foi calculado baseado na fórmula: peso/altura^2 (kg/m^2) e os pacientes foram classificados em grupos: baixo peso ($\text{IMC} < 18 \text{ kg/m}^2$), peso normal ($\text{IMC} = 18\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($\text{IMC} = 25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$) e obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). A pressão arterial foi determinada pela média de duas medidas que foram registradas com intervalo de 5 minutos após repouso supino por 10 minutos, e hipertensão arterial foi definida pelo uso de medicações anti-hipertensivas ou pressão arterial maior que 120 mmHg (sistólica) ou 80 mmHg (diastólica)

pela história ou atual. Pacientes que tinham diminuição de pulso em artérias braquiais e/ou pressão arterial inaudível em membros superiores não foram incluídos na análise da pressão arterial. História familiar de doença arterial coronariana (DAC) prematura foi definida como infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico antes dos 55 anos em homens ou 65 anos em mulheres em parentes de primeiro grau¹³. O escore de risco de Framingham foi aplicado com o objetivo de estimar o risco de DAC em 10 anos e expresso como porcentagem¹³.

Atividade clínica foi definida baseada na presença de novo início ou piora de febre ou sintomas musculoesqueléticos, isquemia vascular ou inflamação como claudicação, pulso diminuído ou ausente, sopro, carotidínia ou pressão arterial assimétrica^{14,15}. Atividade laboratorial foi caracterizada por valores aumentados de velocidade de hemossedimentação (VHS) (≥ 20 mm/1ª hora) e/ou proteína C reativa (PCR) (≥ 5 mg/l) na ausência de infecção¹⁵.

Dislipidemia foi definida como colesterol total > 200 mg/dL, colesterol HDL < 40 mg/dL, colesterol LDL > 130 mg/dL, triglicérides > 150 mg/dL ou tratamento medicamentoso para LDL ou triglicérides elevados¹³. Sedentarismo foi definido como ausência de atividade física de resistência de no mínimo 3 vezes por semana no mínimo por 2 meses¹³.

3.2 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo transversal. Os dados foram obtidos pela análise retrospectiva de prontuários (anterior a dezembro de 1999) e a partir

de um banco de dados eletrônico criado desde janeiro de 2000, que foi realizada para todos os pacientes no intervalo de 1 a 6 meses, consistindo em uma extensa avaliação clínica e laboratorial, incluindo parâmetros relevantes para este estudo: dados demográficos, dados antropométricos (peso, altura, índice de massa corporal e circunferência abdominal), critérios diagnósticos, manifestações clínicas, fatores de risco pessoais e familiares para doenças coronarianas, uso de glicocorticoides, atividade de doença clínica e laboratorial, pressão arterial, fatores prognósticos e tratamento.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local [Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) #0149/10] da Universidade de São Paulo. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento informado de acordo com a Declaração de Helsink (Anexo B)

3.3 Definições de Síndrome Metabólica

Para o diagnóstico de Síndrome Metabólica foram usados os seguintes critérios: NCEP/ATP III¹³, IDF¹² e o novo critério proposto por IDF em parceria com AHA¹⁶. Para comparar pacientes com AT e controles saudáveis esta última definição foi utilizada, pois tem o propósito de harmonizar os critérios anteriores.

3.4 Exames laboratoriais

Foram obtidas amostras de sangue dos participantes após 12 horas de jejum. Glicose, TSH, T4 livre e insulina foram medidos por técnicas

padrão. Os níveis de insulina foram medidos por ensaio imunofluorométrico e expressos em uU/mL.

Lipoproteína (a). Lp (a) foi medida através da técnica de imunoturbidimetria, usando um kit comercial (DiaSorin, Sallugia, Italy). A calibração do instrumento foi realizada utilizando-se os calibradores disponíveis no kit e valores maiores que 30 mg/dl foram considerados elevados.

Perfil lipídico. O colesterol total e os triglicerídeos foram medidos enzimaticamente nas amostras séricas (Boehringer Mannheim, Buenos Aires, Argentina, e Merck, Hohenbrunn, Alemanha, respectivamente) em um analisador Technicon RA 1000 (Technicon Instruments, Tarrytown, NY)^{17,18}. O colesterol HDL foi obtido após a precipitação de colesterol VLDL no soro e o colesterol LDL por ácido fosfotúngstico e cloreto de magnésio¹⁹ e os níveis séricos foram determinados por métodos colorimétricos (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemanha). Níveis de VLDL e LDL foram estimados, pois todas as amostras tinham triglicerídeos <400 mg/dL¹⁹: O colesterol VLDL foi estimado usando a razão níveis de triglicerídeos/5 (TG/5)²⁰, e o colesterol LDL utilizando a seguinte equação: colesterol total = HDL + TG/5 + LDL¹⁹.

Marcadores de inflamação. A proteína C reativa (PCR) foi determinada por nefelometria e os resultados foram expressos em mg/L. A velocidade de hemossedimentação (VHS) foi avaliada usando-se o método de Westergren modificado e os resultados expressos em mm/1^a hora.

Adipocinas. As adipocinas séricas (adiponectina, resistina, e PAI-1) foram determinadas pela tecnologia Luminex™ xMAP²⁰.

Citocinas. Níveis plasmáticos de IL-12, IL-1a, IL-6 e TNF α foram determinados pela tecnologia Luminex™ xMAP.

Resistência à insulina. O índice de avaliação do modelo de homeostase - homeostasis model assessment index (HOMA-IR) foi usado para avaliar resistência à insulina. HOMA-IR foi calculado de acordo com a fórmula do modelo HOMA²¹. HOMA-IR maior que 3,4 foi considerado como indicativo de resistência à insulina, como previamente descrito²².

3.5 Análise estatística.

Os resultados foram apresentados como média e desvio padrão (DP) para variáveis contínuas e percentuais para variáveis categóricas. Para avaliar diferenças entre variáveis contínuas de pacientes e controles foi utilizado o teste t para parâmetros com distribuição normal e Mann-Whitney para distribuição não normal. Para estabelecer correlações foi utilizado o teste de Pearson. Para tabelas de contingência foram utilizados os testes do Qui-quadrado e exato de Fischer.

Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados como estatisticamente significantes.

4 RESULTADOS

4.1 Dados antropométricos, características clínicas e de tratamento das condições metabólicas em pacientes e controles

As características gerais de pacientes e controles são mostradas na Tabela 1. Como esperado, ambos os grupos tinham idade, peso e IMC semelhantes. A porcentagem de sobrepeso/obesidade dos participantes de acordo com a classificação da OMS também foi semelhante entre pacientes e controles. Pacientes com AT tinham maior frequência de história de hipertensão ($p<0,001$), dislipidemia ($p=0,001$) e acidente vascular encefálico (AVE) ($p=0,010$) comparados aos controles. Além disso, pacientes com AT usavam mais anti-hipertensivos ($p<0,001$) e estatinas ($p<0,001$) que o grupo controle. Quatorze pacientes tinham pulso braquial diminuído e/ou pressão arterial inaudível em membros superiores e não foram incluídos na avaliação da pressão arterial. As pressões arterial sistólica ($129 \pm 20,65$ vs. $105,02 \pm 14,40$ mmHg, $p=0,001$) e diastólica ($75,90 \pm 18,78$ vs. $68,38 \pm 11,17$ mmHg, $p=0,021$) foram mais elevadas em pacientes que em controles.

4.2 Prevalência de síndrome metabólica na arterite de Takayasu

A prevalência de Síndrome Metabólica (SM) foi mais elevada em pacientes que em controles de acordo com os critérios IDF/AHA (33,34 vs. 8,51%, $p=0,003$), critérios NCEP/ATP III ($p=0,003$) e critérios IDF ($p=0,025$) (Tabela 2).

4.3 Teste laboratoriais, adipocinas e citocinas em pacientes e controles

Pacientes com AT tiveram maiores níveis de insulina ($p=0,021$), HOMA-IR ($p=0,024$), apolipoproteína E ($p=0,029$), PCR ($p<0,001$) e VHS ($p<0,001$) comparados com indivíduos saudáveis (TABELA 3). Antes do uso de estatinas, os pacientes com AT apresentavam maiores níveis de LDL-c em relação aos controles ($148,60 \pm 40,33$ vs. $113,14 \pm 49,59$ mg/dl, $p=0,001$).

Com relação às adipocinas, os níveis de resistina foram maiores em pacientes comparados ao grupo controle ($22,55 \pm 12,62$ vs. $15,94 \pm 10,11$ ng/ml, $p=0,018$), porém não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de adiponectina e PAI-1 nestes dois grupos ($p>0,05$). Os níveis plasmáticos de citocinas não foram diferentes entre pacientes com AT e controles.

4.4 Características gerais de pacientes com e sem SM

Análise adicional das pacientes com e sem SM (IDF/AHA) revelou idade de início, peso e IMC comparáveis. Uma alta porcentagem de sobrepeso/obesidade foi observada nas pacientes com SM comparada àquelas sem esta comorbidade (66,66 vs. 26,26%, $p=0,022$). Além disso, o primeiro grupo apresentava maior circunferência abdominal ($90,52 \pm 7,84$ vs. $77,40 \pm 7,45$ cm, $p<0,001$). A duração, atividade, tempo de remissão, dose atual e cumulativa de prednisona, uso atual e prévio de imunossupressores foi similar nas pacientes com e sem SM ($p>0,05$). Pacientes com SM

também apresentaram maior proporção de escores de Framingham ≥ 1 que aquelas sem esta complicação (44,66 vs. 16,66%; $p=0,032$) (Tabela 4).

4.5 Testes laboratoriais, adipocinas e citocinas em pacientes com e sem SM

Avaliação dos parâmetros laboratoriais demonstrou maiores níveis de colesterol total, colesterol LDL, insulina e apolipoproteína B e maior frequência de HOMA-IR $> 3,4$ em pacientes com SM comparadas àquelas sem SM ($p<0,05$). (Tabela 5). Como esperado, parâmetros incluídos nos critérios de SM (glicose, colesterol HDL-c, triglicerídeos) também foram maiores em pacientes com esta condição ($p<0,05$) (Tabela 5).

Considerando as adipocinas, pacientes com SM tiveram menores níveis de adiponectina que aquelas sem esta comorbidade ($20,37 \pm 21,16$ vs. $38,64 \pm 22,62 \mu\text{g/ml}$, $p=0,022$), enquanto nenhuma diferença foi encontrada em relação aos níveis de resistina e PAI-1 (Tabela 5). Uma correlação de Pearson negativa foi encontrada entre os níveis de adiponectina e circunferência abdominal ($r=-0,34$, $p=0,02$).

As adipocinas não estiveram associadas com duração de doença, atividade de doença, remissão, dose atual e cumulativa de prednisona, uso atual e prévio de imunossupressores.

A comparação de pacientes com AT com e sem SM não evidenciou diferenças em relação aos níveis de citocinas (Tabela 5).

4.6 Correlação entre citocinas e adipocinas com dados antropométricos e testes laboratoriais em pacientes com e sem SM

Correlação positiva foi observada entre adiponectina e os seguintes parâmetros laboratoriais em pacientes com SM: HDL-c ($r=0,68$; $p=0,016$), triglicérides ($r=0,58$; $p=0,048$) e glicose ($r=0,58$; $p=0,050$). Pacientes com AT e SM também apresentaram uma correlação de Pearson positiva entre os níveis de resistina e HDL-c ($r=0,78$; $p=0,003$).

Em relação aos níveis de citocinas, IL-6 teve correlação de Pearson positiva com PCR somente em pacientes com SM ($r=0,57$; $p=0,050$). Pacientes com AT e sem SM apresentaram correlação positiva entre IL1a e resistina ($r=0,60$; $p=0,001$) bem como TNF α e PAS ($r=0,47$; $p=0,040$) (Tabela 6).

TABELA 1 – Dados antropométricos, características clínicas e tratamento em pacientes com Arterite de Takayasu (AT) e controles

	Pacientes com AT (n = 45)	Controles (n = 47)	p (valor)
Idade, anos	33,88 ± 9,35	34,42 ± 9,95	0,789
Peso, kg	61,74 ± 9,94	61,04 ± 10,69	0,746
IMC, kg/m ²	24,14 ± 3,79	24,29 ± 4,37	0,861
Baixo peso, n (%)	2 (4,45)	0 (0,00)	0,832
Peso normal, n (%)	25 (55,56)	28 (59,57)	0,462
Sobrepeso/obesidade, n	18 (40)	19 (42,23)	1,000
CA, cm	81,77 ± 9,76	78,44 ± 11,42	0,137
Tabagismo atual, n (%)	1 (2,22)	5 (10,64)	0,102
Hipertensão, n (%)	33 (73,34)	3 (6,38)	< 0,001
Dislipidemia, n (%)	21 (46,67)	7 (14,89)	0,001
Diabetes, n (%)	3 (6,67)	2 (4,25)	0,610
IAM, n (%)	0 (0)	0 (0)	1,000
AVE, n (%)	6 (13,34)	0 (0)	0,010
Terapia anti-hipertensiva, n (%)	24 (53,34)	2 (4,26)	< 0,001
Estatinas, n (%)	20 (44,45)	1 (2,13)	< 0,001
Metformina, n (%)	1 (2,22)	2 (4,26)	0,583
PAS, mmHg*	129 ± 20,65	105,02 ± 14,40	0,001
PAD, mmHg*	75,90 ± 18,78	68,38 ± 11,17	0,021

IMC – Índice de massa corporal, CA- Circunferência abdominal, IAM – Infarto agudo do miocárdio, AVE – Acidente vascular encefálico, PAS – Pressão arterial sistólica, PAD – Pressão arterial diastólica.

*N=31.

Dados expressos em média ± DP ou porcentagem.

TABELA 2 – Prevalência de síndrome metabólica de acordo com diferentes critérios

	Pacientes com AT (n = 45)	Controles (n = 47)	p (valor)
IDF / AHA, n (%)	15 (33,34)	4 (8,51)	0,003
NCEP/ATP III, n (%)	12 (26,67)	2 (4,25)	0,003
IDF, n (%)	13 (28,89)	5 (10,64)	0,025
Critérios IDF/AHA			
Hipertensão, n (%)	39 (86,67)	5 (10,64)	< 0,001
CA $\geq$ 80 cm, n (%)	25 (55,56)	22 (46,80)	0,414
HDL-c < 50 mg/dl, n (%)	19 (42,22)	18 (38,29)	0,832
Triglicérides $\geq$ 150 mg/dl, n (%)	11 (24,44)	4 (8,51)	0,049
Glicose $\geq$ 100 mg/dl, n (%)	3 (6,67)	3 (6,38)	1,000
Número de critérios IDF/AHA, n (%)			0,001
0	2 (4,44)	19 (40,42)	
1	14 (31,12)	13 (27,66)	
2	12 (26,67)	9 (19,15)	
3	10 (22,22)	4 (8,51)	
4	6 (13,34)	1 (2,13)	
5	1 (2,22)	1 (2,13)	

Dados expressos em porcentagem.

TABELA 3 – Testes laboratoriais, adipocinas e citocinas em pacientes com Arterite de Takayasu (AT) e controles

	Pacientes com AT (n = 45)	Controles (n = 47)	p (valor)
Glicose, mg/dl	86,84 ± 23,99	80,98 ± 28,92	0,294
Colesterol total, mg/dl	189,06 ± 44,89	194,00 ± 41,14	0,583
LDL-c, mg/dl	113,14 ± 40,59	117,93 ± 30,53	0,523
HDL-c, mg/dl	55,04 ± 15,71	57,27 ± 18,66	0,538
Triglicerídeos, mg/dl	105,74 ± 63,43	93,02 ± 44,23	0,266
Insulina, mU/ml	11,02 ± 11,68	6,74 ± 4,24	0,021
HOMA-IR	2,41 ± 2,65	1,43 ± 1,21	0,024
HOMA-IR > 3,4, n	9 (20)	4 (8,51)	0,114
APL A1, mg/dl	146,02 ± 28,87	153,21 ± 40,22	0,329
APL A2, mg/dl	34,28 ± 18,12	36,32 ± 11,25	0,516
APL B, mg/dl	84,95 ± 32,67	85,86 ± 21,74	0,875
APL E, mg/dl	4,56 ± 1,38	3,95 ± 1,26	0,029
Lipoproteína A, mg/dl	52,93 ± 70,04	39,70 ± 40,84	0,313
PCR, mg/dl	9,88 ± 11,71	2,77 ± 2,17	< 0,001
VHS, mm	18,34 ± 20,10	5,82 ± 3,41	< 0,001
Creatinina, mg/dl	0,77 ± 0,16	0,72 ± 0,12	0,092
Adiponectina, µg/ml	33,16 ± 23,21	40,54 ± 50,98	0,417
Resistina, ng/ml	22,55 ± 12,62	15,94 ± 10,11	0,018
PAI-1, ng/ml	51,71 ± 23,80	42,38 ± 17,83	0,128
IL-12, pg/ml	4,11 ± 8,89	3,33 ± 32,90	0,781
IL-1a, pg/ml	7,43 ± 11,03	9,66 ± 29,87	0,448
IL-6, pg/ml	3,70 ± 9,32	1,47 ± 4,94	0,108
TNFα, pg/ml	4,71 ± 7,07	6,51 ± 4,03	0,581

LDL-c – Colesterol LDL, HDL-c – Colesterol HDL, HOMA-IR - Homeostatic model assessment of Insulin resistance, APL – Apolipoproteína; PCR – Proteína C reativa, VHS- Velocidade de hemossedimentação, PAI-1 - Plasminogen activator inhibitor-1; IL – Interleucina; TNFα – Tumor necrosis factor alpha.

Dados expressos em média ± DP ou porcentagem.

TABELA 4 – Características gerais da arterite de Takayasu (AT) em pacientes com e sem síndrome metabólica (SM) de acordo com os critérios IDF/AHA

	Pacientes com AT e SM (n = 15)	Pacientes com AT e sem SM (n = 30)	p (valor)
Idade de início, anos	24,89 ± 9,96	23,84 ± 6,90	0,653
Peso, kg	52,00 ± 16,46	60,00 ± 6,30	0,247
IMC, kg/m ²	34,10 ± 24,60	37,30 ± 24,00	0,730
Baixo peso, n	0 (0,00)	2 (6,66)	0,439
Peso normal, n	5 (33,34)	20 (66,66)	0,028
Sobrepeso/obesidade, n	10 (66,66)	8 (26,66)	0,022
Circunferência abdominal, cm	90,52 ± 7,84	77,40 ± 7,45	<0,001
PAS, mmHg	144,16 ± 21,93	119,91 ± 30,39	0,009
PAD, mmHg	84,58 ± 19,00	74,75 ± 20,68	0,285
Hipertensão, n	14 (87,5)	21 (61,76)	0,049
Duração de doença, meses	104,71 ± 54,21	111,16 ± 82,63	0,786
Atividade de doença, n	6 (40,00)	15 (50,00)	0,526
Meses até remissão	60,80 ± 13,08	62,78 ± 52,54	0,887
Uso atual de prednisona, n	8 (53,34)	10 (33,34)	0,197
Dose atual de prednisona, mg	6,00 ± 7,12	7,41 ± 13,47	0,707
Dose cumulativa de prednisona, g	9,05 ± 13,76	10,34 ± 9,31	0,711
Uso atual de imunossupressores, n	9 (60,00)	19 (63,34)	0,828
Uso prévio de imunossupressores, n	5 (33,34)	8 (26,67)	0,642
Escore de Framingham ≥ 1, n	7 (46,66)	5 (16,66)	0,032

IMC – Índice de massa corporal, PAS – Pressão arterial sistólica, PAD – Pressão arterial diastólica.
Dados expressos em média ± DP ou porcentagem.

TABELA 5 – Testes laboratoriais, adipocinas e citocinas em pacientes com arterite de Takayasu (AT) com e sem síndrome metabólica (SM) de acordo com os critérios IDF/AHA

	Pacientes com AT e SM (n = 15)	Pacientes com AT e sem SM (n = 30)	p (valor)
Glicose, mg/dl	97,94 ± 38,13	81,30 ± 8,52	0,026
Colesterol total, mg/dl	207,93 ± 48,90	179,94 ± 40,55	0,041
LDL-c, mg/dl	131,93 ± 45,12	103,74 ± 36,26	0,028
HDL-c, mg/dl	43,94 ± 10,06	60,60 ± 15,17	< 0,001
Triglicerídeos, mg/dl	162,47 ± 64,78	77,37 ± 39,76	< 0,001
Insulina, mU/ml	16,26 ± 0,51	7,40 ± 4,89	< 0,001
HOMA-IR	4,28 ± 3,76	1,48 ± 1,04	0,568
HOMA-IR > 3,4, n	7 (46,67)	2 (6,67)	0,002
APL A1, mg/dl	140,62 ± 25,95	148,72 ± 30,28	0,381
APL A2, mg/dl	32,89 ± 4,89	34,97 ± 20,03	0,839
APL B, mg/dl	104,93 ± 37,12	74,96 ± 25,38	0,003
APL E, mg/dl	5,06 ± 1,82	4,32 ± 1,04	0,089
Lipoproteína A, mg/dl	58,80 ± 76,12	50,00 ± 67,97	0,697
PCR, mg/dl	10,94 ± 12,74	9,34 ± 11,34	0,671
VHS, mm	16,14 ± 9,15	19,27 ± 18,37	0,537
Creatinina, mg/dl	0,75 ± 0,15	0,78 ± 0,17	0,565
Adiponectina, µg/ml	20,37 ± 21,16	38,64 ± 22,62	0,022
Resistina, ng/ml	18,98 ± 9,11	24,08 ± 13,72	0,246
PAI-1, ng/ml	56,48 ± 20,19	49,68 ± 25,25	0,415
IL12, pg/ml	2,27 ± 1,85	5,08 ± 11,03	0,892
IL1a, pg/ml	6,23 ± 7,87	8,38 ± 12,56	0,847
IL6, pg/ml	1,38 ± 2,01	3,25 ± 5,88	0,834
TNFα, pg/ml	5,62 ± 2,65	7,23 ± 4,89	0,264

LDL-c – Colesterol LDL, HDL-c – Colesterol HDL, HOMA-IR - Homeostatic model assessment of Insulin resistance, APL – Apolipoproteína; PCR – Proteína C reativa, VHS – Velocidade de hemossedimentação, PAI-1 - Plasminogen activator inhibitor-1; IL-12 – Interleucina 12; IL1a – Interleucina IL1a; IL6 – Interleucina 6; TNFα – Tumor necrosis factor alpha.
Dados expressos em média ± DP ou porcentagem.

TABELA 6 – Correlação entre citocinas, dados antropométricos e testes laboratoriais em pacientes com arterite de Takayasu (AT) com e sem síndrome metabólica (SM) de acordo com os critérios IDF/AHA

	IL12				IL1a				IL6				TNF α			
	Pacientes com AT com SM		Pacientes com AT sem SM		Pacientes com AT com SM		Pacientes com AT sem SM		Pacientes com AT com SM		Pacientes com AT sem SM		Pacientes com AT com SM		Pacientes com AT sem SM	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Idade	0,01	0,982	0,07	0,702	-0,08	0,799	-0,14	0,477	0,14	0,660	-0,16	0,407	0,25	0,418	0,12	0,516
IMC	0,01	0,995	-0,14	0,487	0,03	0,920	-0,27	0,176	-0,49	0,104	-0,25	0,203	-0,43	0,160	-0,16	0,408
CA	-0,29	0,355	-0,19	0,367	0,38	0,219	-0,06	0,747	-0,40	0,190	-0,29	0,146	-0,51	0,090	-0,03	0,883
PAS	-0,01	0,993	0,32	0,186	-0,04	0,914	0,36	0,133	0,03	0,928	-0,09	0,716	0,15	0,713	0,47	0,040
PAD	-0,54	0,160	0,06	0,796	-0,36	0,378	0,01	0,981	0,01	0,979	-0,13	0,586	0,07	0,865	0,01	0,985
CT	-0,22	0,490	0,05	0,800	-0,01	0,963	-0,31	0,110	-0,12	0,697	-0,24	0,220	0,30	0,337	-0,05	0,771
HDL-c	-0,24	0,445	0,05	0,771	-0,01	0,972	-0,01	0,939	-0,02	0,943	-0,06	0,738	0,26	0,399	-0,25	0,206
LDL-c	-0,27	0,394	0,07	0,746	-0,03	0,935	-0,30	0,136	-0,22	0,498	-0,18	0,379	-0,43	0,159	0,09	0,678
Triglicérides	0,29	0,350	-0,15	0,451	-0,01	0,964	-0,16	0,426	0,14	0,656	-0,22	0,275	0,13	0,665	-0,14	0,490
Glicose	-0,18	0,570	0,05	0,793	-0,21	0,500	-0,34	0,080	-0,23	0,461	-0,21	0,295	0,09	0,766	-0,14	0,468
Insulina	0,32	0,307	-0,13	0,498	0,47	0,116	-0,13	0,590	-0,12	0,710	0,01	0,948	-0,28	0,367	-0,26	0,186
HOMA-IR	0,22	0,488	-0,11	0,579	0,39	0,206	-0,15	0,439	-0,21	0,492	-0,02	0,897	-0,26	0,413	-0,21	0,283
Adiponectina	0,09	0,802	0,16	0,444	-0,16	0,636	0,07	0,742	-0,07	0,833	-0,05	0,794	0,37	0,266	-0,29	0,151
Resistina	0,12	0,728	0,04	0,845	-0,17	0,614	0,60	0,001	-0,10	0,771	0,09	0,646	0,49	0,126	-0,08	0,700
VHS	-0,03	0,927	-0,18	0,386	-0,15	0,640	0,02	0,912	0,40	0,202	0,25	0,229	-0,02	0,956	0,02	0,939
PCR	-0,22	0,501	-0,15	0,470	-0,11	0,733	0,00	0,997	0,57	0,050	0,04	0,845	0,08	0,803	0,13	0,551

IL-12 – Interleucina 12; IL1a – Interleucina IL1a; IL6 – Interleucina 6; TNF α – Tumor necrosis factor alfa; IMC – Índice de massa corporal; CA- Circunferência abdominal; PAS – Pressão arterial sistólica; PAD – Pressão arterial diastólica; CT – Colesterol total; HDL-c – High density lipoprotein; LDL-c – Low density lipoprotein; HOMA-IR - Homeostatic model assessment of Insulin resistance; VHS – Velocidade de hemossedimentação; PCR – Proteína C reativa.

Dados expressos como coeficientes de correlação (r) calculados usando o teste de correlação de Pearson.

DISCUSSÃO

Este é primeiro estudo descrito na literatura que avalia a síndrome metabólica em pacientes com AT, segundo o nosso conhecimento.

Uma vantagem do presente estudo foi a inclusão apenas de mulheres na pré-menopausa pareadas por idade e IMC com indivíduos saudáveis, pois estas variáveis são fatores de risco para SM²³.

Dados disponíveis de prevalência geral de SM na população feminina brasileira mostram uma maior frequência deste distúrbio que a encontrada em controles saudáveis no presente estudo^{24,25}. Esta observação pode ser explicada pelo fato do grupo controle no presente estudo apresentar um maior nível educacional (> 9 anos), pertencer a uma faixa etária mais jovem e apresentar um menor IMC comparado a outros inquéritos^{24,25}.

A prevalência observada de SM em pacientes com AT foi maior que a reportada em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES)²⁶⁻²⁸ e similar à encontrada na artrite reumatóide (AR)²⁸, síndrome de Sjögren (SS)³⁰ e síndrome antifosfolípide (SAF) primária³¹. Em relação às vasculites ANCA-associadas (VAA), a prevalência de SM foi maior que nos pacientes com AT³². Desde que as pacientes com AT avaliados neste estudo eram mais jovens comparadas aos pacientes avaliados nestas outras condições reumáticas, outros fatores além da idade estão possivelmente envolvidos na prevalência deste distúrbio metabólico como, outras comorbidades sabidamente associadas, incluindo hipertensão arterial sistêmica.

Interessantemente, as pacientes com AT e controles saudáveis apresentaram CA e HDL-c semelhantes. Esta observação pode ser explicada por alguns fatores: primariamente, o fato de os dois grupos terem sido

pareados por IMC pode explicar a CA similar; em segundo lugar, quase metade dos pacientes usava estatina podendo explicar os níveis similares de colesterol em pacientes com AT e controles. Além do mais, a literatura que avalia SM em outras vasculites também revelou que menos critérios para o diagnóstico de SM eram preenchidos, comparando pacientes e controles, sugerindo que algumas condições são mais relevantes para o diagnóstico desta comorbidade em vasculites³².

Acerca da adiponectina, uma proteína quase exclusivamente sintetizada por adipócitos com efeito anti-inflamatório sistêmico estabelecido³³, não foram observadas diferenças entre pacientes e controles e este achado está provavelmente relacionado ao fato de que pacientes e controles tinham IMC, peso e porcentagens de classificação de IMC (OMS) similares. Embora os níveis de insulina, HOMA-IR e apoliproteína E fossem maiores em pacientes com AT que em controles, a prevalência de diabetes, um outro fator de risco que tem sido associado com concentrações baixas de adiponectina, foi similar nos dois grupos⁸.

Por outro lado, a resistina - uma adipocina induzida por várias citocinas pró-inflamatórias³⁴ - apresentou maiores níveis em pacientes com AT que em controles saudáveis. De fato, estudos conduzidos em outras formas de vasculites, como a doença de Kawasaki (DK)³⁵ e a doença de Behçet (DB)³⁶, mostraram maiores níveis de resistina que em controles saudáveis, mas sem diferenças em relação à adiponectina. Concentrações séricas aumentadas de resistina também foram encontradas em pacientes com outras doenças reumáticas como LES³⁷ e AR, sendo que nesta última patologia esta citocina

estava relacionada com os níveis de PCR e atividade de doença³⁸. Em conformidade, os níveis de PCR encontrados nos pacientes com AT foram maiores que em controles.

Na avaliação de pacientes com AT com e sem SM, observou-se que os níveis de adiponectina eram mais baixos no primeiro grupo. Este achado deve-se provavelmente ao fato de que existia uma maior proporção sobrepeso/obesidade e resistência à insulina nos pacientes com SM. De fato, esta adipocina possui um efeito de sensibilização à insulina relacionado a um aumento da oxidação de ácidos graxos nos músculos esqueléticos e à inibição da gliconeogênese hepática, reduzindo a síntese de glicose^{8,39,40}. Sanjari et al. também identificaram que níveis baixos de adiponectina são um bom preditor de SM em mulheres⁴¹. Além disso, níveis séricos de adiponectina foram inversamente relacionados com índices de HOMA-IR em pacientes com LES²⁰.

O fato de pacientes com AT com e sem SM apresentarem níveis de marcadores de inflamação e frequência de atividade de doença comparáveis pode provavelmente explicar os níveis semelhantes de resistina nos dois subgrupos.

Surpreendentemente, não houve associação entre uso de glicocorticoides e SM no momento do estudo e este achado está de acordo com muitos estudos em outras doenças reumáticas, incluído LES^{27,42,43}, AR^{44,45} e VAA³². Além do mais, estes achados podem estar relacionados com baixas doses atuais e cumulativas de glicocorticoides em pacientes com AT, sugerindo que a maioria dos pacientes tinham doença leve a moderada no momento do estudo. Isto pode sugerir como a inflamação e fatores metabólicos interagem

em pacientes com AT, podendo ser objeto de análise posterior. Nós observamos que a doença (AT) e seu tratamento não parecem ser um gatilho maior para esta condição nos pacientes com AT.

Na verdade, sobrepeso/obesidade foi identificado como um componente principal desta síndrome em pacientes com AT, reforçado pelo achado de uma correlação negativa entre circunferência abdominal e níveis de adiponectina nos pacientes com AT, e também em mulheres com SM³⁹. Adicionalmente, estas pacientes também tiveram maior frequência de altos escores de Framingham, enfatizando a relevância da avaliação deste distúrbio subdiagnosticado na AT.

Não há critérios validados para definição de atividade na AT. Foi realizado um painel de citocinas para tentar melhor estabelecer atividade de doença. Não foram encontradas diferenças em relação às citocinas e a presença de SM. Todavia, foi encontrada correlação positiva entre PCR e IL-6 somente em pacientes com AT e SM. Como muitos autores têm demonstrado a IL-6 como um importante marcador de atividade de doença⁴⁶⁻⁴⁷, estes dados podem denotar uma associação indireta da atividade de doença na AT e a presença de SM.

Estudos longitudinais são necessários para observar o impacto do controle deste fator de risco modificável na qualidade de vida e sobrevida dos pacientes com AT.

6 CONCLUSÕES

- a) A prevalência de SM observada em pacientes com AT foi maior em relação aos controles saudáveis;
- b) Não houve associação significativa entre a presença de SM com características clínicas-laboratoriais da doença ou seu tratamento;
- c) A SM parece identificar um subgrupo de pacientes com obesidade/sobrepeso com risco cardiovascular aumentado;
- d) Níveis mais baixos de adiponectina sérica foram encontrados em pacientes com SM;
- e) Níveis plasmáticos de citocinas não estiveram associados com a presença de síndrome metabólica;

As conclusões deste estudo apenas podem ser extrapoladas para pacientes que apresentem doença com atividade leve a moderada.

7 ANEXOS

ANEXO A – Aprovação Cappesq do Projeto de Pesquisa # 0149/10

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 07/04/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0149/10**, intitulado: **"AVALIAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM ARTERITE DE TAKAYASU"** apresentado pelo Departamento de **CLÍNICA MÉDICA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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: **Rosa Maria Rodrigues Pereira**

Pesquisador (a) Executante: **Thiago Ferreira da Silva**

CAPPesq, 08 de Abril de 2010

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

ANEXO B – Termo de Consentimento

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO:.....No:.....APTO:.....
BAIRRO:.....CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA **Avaliação de síndrome metabólica em pacientes com Arterite de Takayasu**

PESQUISADORES : Dr. Thiago Ferreira da Silva; Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira

CARGO/FUNÇÃO: Médico Residente; Médica Assistente

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 136202 (TFS); 45920 (RMRP)

UNIDADE DO HCFMUSP: Clínica Médica – Disciplina de Reumatologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 1 ano

1 – O objetivo deste estudo é avaliar nos pacientes com diagnóstico de arterite de Takayasu a ocorrência de hipertensão (pressão alta), dislipidemia (problemas de colesterol), diabetes (alteração no açúcar do sangue), obesidade

2 – Será aplicado questionário contendo idade, tempo de estudo, profissão, salário, presença no paciente e na sua família de hipertensão (pressão alta), dislipidemia (problemas de colesterol), diabetes (alteração no açúcar do sangue), obesidade, uso de remédios, fumo, bebida, atividade física. Serão realizadas medidas de pressão, cintura, quadril, altura e peso

3 – Serão colhidos sangue e urina de 24h para exames.

4 – Existem mínimos riscos para o participante do estudo como sangramentos e hematomas no local da coleta.

5 – A partir dos resultados desta pesquisa poderemos conhecer quais as chances dos pacientes com arterite de Takayasu de ter problemas do coração e morrer.

6 – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr **Thiago Ferreira da Silva**, que pode ser encontrado no endereço **Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - Cerqueira César - CEP: 05403-000, São Paulo-SP** Telefone(s) 11-3069-6000. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

7 – Você pode suspender a autorização a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

8 –As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

9 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

11 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo, o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo Prevalência de síndrome metabólica em pacientes com arterite de Takayasu

Eu discuti com o Dr. **Thiago Ferreira da Silva** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

ANEXO C – Carta de aceite para publicação na Revista “The Journal of Rheumatology

De: manuscripts@jrheum.com

Data: 22 de julho de 2013 16:27:16 BRT

Para: rosamariarp@yahoo.com

Assunto: The Journal of Rheumatology - Decision on Manuscript ID 2013-0162.R1

22-Jul-2013

Prof. Rosa Pereira
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rheumatology
Av Dr Arnaldo, 455, 3o andar, sala 3105
São Paulo, São Paulo 01246-903
Brazil

Dear Prof. Pereira:

Re: Manuscript No. 2013-0162.R1

High prevalence of metabolic syndrome in Takayasu arteritis: an increased cardiovascular risk and lower adiponectin serum levels

I am pleased to inform you that this version of your manuscript (2013-0162.R1) has now been considered by our editorial committee and we hereby offer to publish it in The Journal of Rheumatology. You will receive notice of date of publication with page proofs to follow in due course.

We ask that you READ THE FOLLOWING INFORMATION CAREFULLY as it contains important information outlining the final stages for publication of your manuscript.

Compliance with authorship criteria and conflict of interest guidelines is a requirement of publication. For details see these instructions in our Guide for Authors Submitting Manuscripts (<http://www.jrheum.com/guidelines.html>).

The attached Copyright Transfer Form MUST BE SIGNED BY ALL AUTHORS. You can also find a copy at Manuscript Central (<http://mc.manuscriptcentral.com/jrheum>) in the Resources section. Please fax (416-967-7556), email (manuscripts@jrheum.com) or mail your signed form to The Journal of Rheumatology, Attention: Carlyle Rodrigo, Manuscript Manager, 365 Bloor Street, Suite 901, Toronto, Ontario, M4W 3L4, CANADA.

As you may know from our Guide for Authors, for publication, figures are printed in black and white unless color is necessary for proper interpretation. Please keep in mind

that authors must bear all the costs of color printing.

Please ensure that the details of the contact author are updated in Scholar One Manuscripts and corresponds with the information provided on the manuscript.

As one of the measures in support of the full-text online edition of The Journal, a charge of \$75.00 per print edition page applies. A statement for this charge will accompany the page proofs. As this charge is a condition of publication, please notify us immediately if you wish to decline this offer.

If your article has been funded by an agency that requires public access to this research, you may self-deposit the final peer reviewed version of the accepted manuscript to a centrally organized repository, such as PubMedCentral, for release 12 months after first publication. For details see the Guide for Authors.

The Journal of Rheumatology also offers the option of Full Release publication. If your article is funded by an agency that requires public access to the research, you can elect to pay an additional fee to make the article available online to non-subscribers from the time of first publication on The Journal's website. For details see the attached order form; to register you must return the completed form with the above materials.

Many thanks for allowing us to review your work. Your interest in The Journal is appreciated.

With best regards,

Yours sincerely,

Dr. Earl Silverman
Editor-in-Chief
The Journal of Rheumatology

ANEXO D – Artigo aceito para publicação na Revista “The Journal of Rheumatology”

Original article

High prevalence of metabolic syndrome in Takayasu arteritis: an increased cardiovascular risk and lower adiponectin serum levels

Thiago Ferreira da Silva, Maurício Levy-Neto, Eloisa Bonfá, Rosa Maria R. Pereira

Rheumatology Division, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brazil.

Address for correspondence:

Profa. Dra. Rosa M R Pereira

Av. Dr. Arnaldo, 455 - 3º andar – Reumatologia, sala 3105

São Paulo – SP, 01246-903, Brasil

e-mail: rosamariarp@yahoo.com

Tel: 5511-30617213, FAX: 5511- 30617490

ABSTRACT

Objective: The prevalence of Metabolic Syndrome (MetS) tends to be high among rheumatic patients, and cardiovascular disease is the leading cause of death in these conditions. The aim of this study is to determine the prevalence of MetS in Takayasu Arteritis patients (TA) and its association with risk factors and adipokines and cytokines levels.

Methods: A cross sectional study was conducted in 45 consecutive TA women with 47 age- and body mass index (BMI)-matched healthy controls.

Results: The prevalence of MetS (IDF/AHA criteria) was higher in TA compared to controls (33.34 vs. 8.51%, $p=0.003$). TA patients had higher frequency hypertension ($p<0.001$), dyslipidemia ($p=0.001$), insulin ($p=0.021$), HOMA-IR ($p=0.024$), apolipoprotein E ($p=0.029$), resistin ($p=0.018$) and CRP ($p<0.001$) compared to healthy subjects, with similar levels of adiponectin and PAI-1 ($p>0.05$). Further analysis of TA patients with and without MetS revealed a higher frequency of overweightness/obesity (66.66 vs. 26.66%, $p=0.022$), Framingham score ≥ 1 ($p=0.032$), and lower adiponectin levels (20.37 ± 21.16 vs. 38.64 ± 22.62 ug/ml, $p=0.022$) in the former group. No differences were found regarding disease duration, activity, glucocorticoid use, resistin and PAI-1 levels in these two groups of TA patients ($p>0.05$). Patients with and without MetS showed no differences respect to cytokines levels (IL-12, IL-1a, IL-6 and TNF α). IL-6 had a positive Pearson correlation with CRP only in TA patients with MetS ($r=0.57$; $p=0.050$). **Conclusion:** A high prevalence of MetS was observed in TA patients and this comorbidity seems to identify a subgroup of overweight/obese

patients with high cardiovascular risk without a significant association with disease status. Further longitudinal studies are necessary to observe the impact of controlling this modifiable risk factor in the quality of life and survival of TA patients.

INTRODUCTION

Metabolic syndrome is characterized by a combination of several cardiovascular risk factors (age, sex, smoking, hypertension and dyslipidemia) that imply an additional cardiovascular morbidity that is greater than the sum of the risk factors associated with each individual component^{1,2}.

The prevalence of metabolic syndrome among autoimmune disorders ranges from 14 to 62.8%, and coronary heart disease is the leading cause of death among these patients^{1,3-5}. Studies have shown that atherosclerosis is accelerated in patients with rheumatic diseases, especially in systemic vasculitis, although the causal factors have not yet been fully elucidated^{5,6}. In fact, in Takayasu arteritis (TA) enhanced atherosclerosis has been clearly documented by ultrasonography studies showing that atherosclerotic plaques in the carotid artery were about ten times more often than age-matched, sex-matched controls⁶.

Adipose tissue seems to have an important role in this process with the secretion of various hormones named adipokines^{7,8} which appear to contribute to the so-called "low-grade inflammatory states" that culminate in metabolic cardiovascular diseases^{6,7} and insulin resistance⁸. This metabolic disturbance

may be aggravated in autoimmune diseases due to the known intense inflammatory process observed in these rheumatic conditions.

Takayasu's arteritis is an inflammatory chronic vasculitis of unknown etiology, predominantly affecting the aorta and its major branches and pulmonary arteries, producing a variety of ischemic symptoms due to stenosis and thrombosis of large vessels⁹. We have recently reported that Takayasu arteritis has a pro-atherogenic lipid profile, predominantly characterized by low levels of HDL cholesterol associated with disease activity¹⁰, but there are no available data regarding the prevalence of metabolic syndrome in this vasculitis.

In this context, the objective of this paper is to study the prevalence of metabolic syndrome in Takayasu arteritis patients and the associated risk factors, adipokines and cytokines levels.

METHODS

Patients. A cross-sectional study was conducted including forty-five consecutive pre-menopausal women with TA according to the American College of Rheumatology (ACR)¹¹ criteria, who were followed at the Vasculitis Outpatient Clinic of the Rheumatology Division of Clinics Hospital, University of Sao Paulo, Brazil from August 2009 to July 2011. Exclusion criteria were: postmenopausal (based on patient history), renal dysfunction (creatinine clearance less than 50 ml/min), thyroid diseases or any other rheumatic inflammatory diseases. Forty-seven healthy females whom were staff members

of the Hospital with similar age, weight and educational level were selected as controls. Comorbidities, except hypertension, diabetes and dyslipidemia, were exclusion criteria for healthy controls. Data were obtained by retrospective chart review (until December 1999) and from an ongoing electronic database protocol established in January 2000, that was carried out for all patients at 1- to 6-month intervals and consisted of an extensive clinical and laboratory evaluation including the relevant parameters for this study: demographic data, anthropometric data (weight, height, body mass index and waist circumference), diagnostic criteria, clinical manifestation, personal and familial risk factors of coronary disease, use of glucocorticoids, clinical and laboratory disease activity, blood pressure, prognostic factors and treatment. The unified consensus suggests waist circumference ≥ 80 cm for female as thresholds for abdominal obesity among ethnic South and Central Americans¹². Body mass index (BMI) was calculated based on the formula: weight/height^2 (kg/m^2) and patients were classified in groups: underweight ($\text{BMI} < 18 \text{ kg/m}^2$), normal weight ($\text{BMI} = 18\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$), overweight ($\text{BMI} = 25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$) and obese ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Current blood pressure was determined as the average of two measurements that were recorded 5 min apart after subjects had rested supine for 10 min, and hypertension was defined by the use of anti-hypertensive medication or history or current blood pressure higher than 120 mmHg (systolic) or 80 mmHg (diastolic). Family history of premature coronary artery disease (CAD) was defined as myocardial infarction or stroke before the age of 55 years in men or 65 years in women in a first-degree relative¹³. The Framingham risk score was

applied in order to estimate the 10-year risk for CAD and expressed as a percentage¹³.

Clinical activity was defined based on the presence of new onset or worsening of fever or musculoskeletal problems, vascular ischaemia or inflammation such as claudication, diminished or absent pulse, bruit, carotidynia or asymmetric blood pressure^{14,15}. Laboratory activity was characterized by a high erythrocyte sedimentation rate (ESR) (≥ 20 mm/1st hour) and/or C-reactive protein (CRP) (≥ 5 mg/l) levels in the absence of infection¹⁵.

Dyslipidemia was defined as plasma total cholesterol > 200 mg/dL, high-density lipoprotein cholesterol < 40 mg/dL, low-density cholesterol > 130 mg/dL, triglycerides > 150 mg/dL or drug treatment for elevated LDL or TG¹³. A sedentary life style was defined by the absence of endurance-type physical activity at least 3h/ week for at least 2 months¹³. The local ethic committee approved the study and written informed consent was obtained from patients and controls.

Metabolic Syndrome Definitions. For the diagnosis of metabolic syndrome the following criteria were used: National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III)¹³, the International Diabetes Federation (IDF)¹² and the new criteria proposed in partnership IDF and the American Heart Association (AHA)¹⁶. In order to compare TA patients and healthy controls the IDF/AHA definition were performed due to its proposal to harmonize those previous criteria.

Laboratory examinations. Blood samples were obtained from the participants after a 12-hour overnight fast. Glucose, TSH, free T4 and insulin were also measured. Insulin levels were measured by immunofluorometric assay and reported as uU/mL.

Lipoprotein (a). Lp (a) was measured using an immunoturbidimetric technique, using a commercial kit (DiaSorin, Sallugia, Italy). The instrument calibration was performed using the calibrators supplied by the kit, and cut-off for high levels was established as greater than 30 mg/dL.

Lipid profile. Total cholesterol and triglycerides in serum samples were measured enzymatically (Boehringer Mannheim, Buenos Aires, Argentina, and Merck, Hohenbrunn, Germany, respectively) on a Technicon RA 1000 Analyser (Technicon Instruments, Tarrytown, NY)^{17,18}. HDL cholesterol was obtained after precipitation of VLDL cholesterol from serum and LDL cholesterol by phosphotungstic acid and magnesium chloride¹⁹ and serum levels were determined by the colorimetric method (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Levels of VLDL cholesterol and LDL cholesterol were estimated, because all samples had triglyceride level <400 mg/dL¹⁹: VLDL cholesterol levels using the triglyceride level/5 ratio (TG/5)²⁰, and LDL cholesterol levels based on the following equation: total cholesterol=HDL + TG/5 + LDL¹⁹.

Inflammation markers. The C reactive protein (CRP) of all participants was determined by nephelometry and results were expressed in mg/L. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was evaluated using the modified Westergren method and results were expressed as mm/1st hour.

Adipokines. Serum adipokines (adiponectin, resistin, and PAI-1) were determined by Luminex™ xMAP Technology, as described elsewhere²⁰.

Cytokines. Serum levels of IL-12, IL-1a, IL-6, TNF α were determined by Luminex™ xMAP Technology.

Insulin Resistance. The homeostasis model assessment index (HOMA-IR) was used for the evaluation of insulin resistance. HOMA-IR was calculated according to the formulas in the HOMA model²¹ HOMA-IR exceeding 3.4 was considered to indicate insulin resistance, as described previously²².

Statistical analysis.

The results were presented as mean (standard deviation) or percentage. The data were analyzed by t-test, Mann-Whitney or Fisher exact test to assess differences between patients and controls.

P values <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

General characteristics of TA patients and controls are shown in Table 1. As expected both groups had a comparable age, weight and BMI. The percentage of overweight/obese participants according WHO classification was also similar in patients and controls. TA patients had a higher frequency of history of hypertension (p<0.001), dyslipidemia (p=0.001) and stroke (p=0.010) compared to controls. Moreover, at study entry TA patients used more

antihypertensive drugs ($p<0.001$) and statins ($p<0.001$) than the control group. The current systolic (129 ± 20.65 vs. 105.02 ± 14.40 mmHg, $p=0.001$) and diastolic (75.90 ± 18.78 vs. 68.38 ± 11.17 mmHg, $p=0.021$) blood pressure was more elevated in patients than controls (Table 1).

The prevalence of Metabolic Syndrome (MetS) was higher in patients than in controls according to IDF/AHA criteria (33.34 vs. 8.51%, $p = 0.003$), NCEP/ATP III criteria ($p=0.003$) and IDF criteria ($p=0.025$) (Table 2). TA patients had higher levels of insulin ($p=0.021$), HOMA-IR ($p=0.024$), apolipoprotein E ($p=0.029$) and CRP ($p < 0.001$) compared to healthy subjects. Before statin use TA patients presented higher LDL-c levels (148.60 ± 40.33 vs. 113.14 ± 49.59 mg/dl, $p=0.001$). With regard to adipokines, resistin levels were higher in patients (22.55 ± 12.62 vs. 15.94 ± 10.11 ng/ml, $p=0.018$) compared to the control group whereas no difference was observed for adiponectin and PAI-1 levels in these two groups of patients ($p>0.05$) (Table 3). In respect to cytokines, no differences were found between TA patients and healthy controls (Table 3).

Further analysis of TA patients with and without MetS (IDF/AHA) revealed comparable age of onset, weight, BMI. A high percentage overweightness/obesity was observed in TA patients with MetS compared to TA patients without this comorbidity (66.66 vs. 26.26%, $p=0.022$). In addition the former group had larger waist circumference (90.52 ± 7.84 vs. 77.40 ± 7.45 cm, $p<0.001$). Disease duration, disease activity, remission, months until remission, current and cumulative dose of prednisone, current and previous use of

immunosuppressive drugs were similar in TA patients with and without MetS ($p>0.05$). TA patients with MetS also presented a higher proportion of Framingham scores ≥ 1 than those without this complication (44.66 vs. 16.66%; $p=0.032$) (Table 4).

Laboratory parameters evaluation disclosed a higher total cholesterol, LDL-c, insulin, HOMA-IR > 3.4 and apolipoprotein B in MetS patients compared to controls ($p<0.05$). As expected, parameters included in MetS criteria (glucose, HDL-c, triglycerides) were also higher in patients with this condition ($p<0.05$) (Table 5).

Concerning adipokines, TA patients with MetS had lower adiponectin levels than those without this complication (20.37 ± 21.16 vs. 38.64 ± 22.62 $\mu\text{g/ml}$, $p=0.022$) while no differences were found with respect to resistin and PAI-1 levels (Table 5). A negative Pearson correlation between adiponectin levels and waist circumference ($r=-0.34$, $p=0.02$) was observed.

Adipokines were not associated with disease duration, disease activity, remission, current and cumulative dose of prednisone, current and previous use of immunosuppressive drugs (data not shown).

Comparing TA patients with and without MetS, we have not found any difference with respect to cytokines levels (Table 5).

A positive Pearson correlation was observed between adiponectin and the following laboratorial parameters in TA patients with MetS: HDL-c ($r=0.68$; $p=0.016$), tryglicerides ($r=0.58$; $p=0.048$) and glucose ($r=0.58$; $p=0.050$). TA

patients with MetS also showed a positive Pearson correlation between resistin levels and HDL-c ($r=0.78$; $p=0.003$).

Concerning cytokines levels, IL-6 had a positive Pearson correlation with CRP only in TA patients with MetS ($r=0.57$; $p=0.050$). TA patients without MetS presented positive correlation between IL1a and resistin ($r=0.60$; $p=0.001$) as well between TNFa and systolic blood pressure ($r=0.47$; $p=0.040$) (Table 6).

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first reported study of high frequency of MetS in patients with TA.

An advantage of the present study was the inclusion of only premenopausal women matched for age and BMI parameters with healthy controls, since these variables are risk factors for MetS²³.

Data available on general prevalence of MetS in Brazilian female population show higher frequency of this disturbance than those found in healthy controls of the present study^{24,25}. It may be explained by the fact of our healthy control group had a high level of education (> 9 years), were younger and presented lower BMI compared to other surveys^{24,25}.

The observed prevalence is also higher than the reported for systemic lupus erythematosus (SLE) patients²⁶⁻²⁸ and similar to that found in rheumatoid arthritis (RA)²⁸, Sjogren syndrome (SS)³⁰ and primary antiphospholipid syndrome³¹. Regarding ANCA-associated vasculitis (AAV) the prevalence of

MetS was higher than TA patients³². Since TA patients evaluated herein were younger compared to the patients described in these rheumatic diseases, other factors besides age are possible involved in the prevalence of this metabolic disturbance, such as other known associated comorbidities including systemic arterial hypertension.

It is interesting that TA patients and healthy controls had comparable WC and HDLc. This observation could be explained by several factors: first, the matched BMI between patients and controls may explain the similar WC; second, the statin use in almost half of TA patients could explain similar levels of cholesterol between TA patients and controls. Moreover, the literature regarding MetS and other vasculitis also revealed that fewer criteria were fulfilled for the diagnosis of MetS comparing patients and controls, suggesting that some conditions are more relevant for the diagnosis of this comorbidity in vasculitis³².

Concerning adiponectin, a protein almost exclusively synthesized by adipocytes with an established systemic anti-inflammatory effect³³, we did not observe any difference between patients and controls, and this finding is almost certainly related to the fact that patients and controls had similar BMI, weight and percentage of WHO BMI classification. Although insulin, HOMA-IR and apolipoprotein E levels were higher in TA patients than controls, the prevalence of diabetes, another risk factor that has been associated with elevated adiponectin concentration, was similar in both groups⁸.

By contrast, resistin - an adipokine induced by several proinflammatory cytokines³⁴ was higher in TA patients than in healthy controls. In fact, studies conducted in other forms of vasculitis, such as Kawasaki disease³⁵ and Behçet disease (BD)³⁶, showed higher resistin levels than healthy controls but no differences in adiponectin levels. Furthermore, increased levels of resistin serum were also found in patients with other rheumatic disease such as SLE³⁷ and RA, and in the latter disease this cytokine was correlated with C-reactive protein (CRP) and disease activity³⁸. Accordingly, CRP levels observed herein were higher in TA patients than controls.

Further evaluation of TA patients with and without MetS revealed lower adiponectin levels in the former group. This finding is probably due to a higher proportion of overweightness/obesity and insulin resistance found in patients with MetS. In fact, this adipokine has an insulin-sensitizing effect related to an increased fatty acid oxidation on skeletal muscles and inhibition of gluconeogenesis in liver and other tissues reducing glucose synthesis^{8, 39, 40}. Sanjari et al. also identified that lower levels of adiponectin was a good predictor for MetS in women⁴¹. Furthermore, serum levels of adiponectin were inversely correlated with HOMA-IR in lupus patients²⁰.

TA patients with and without MetS showed similar resistin levels probably due to inflammatory markers and frequency of disease activity had not presented differences in these subgroups.

Surprisingly, no association between steroids and MetS was observed in this study and this find is in agreement with most studies in other rheumatic

diseases, including SLE^{27,42,43}, RA^{44,45} and AAV³². Furthermore these finds may be related with low current and cumulative doses of glucocorticoids in TA patients suggesting that most patients had mild-moderate disease in the present study. It may, however, give clues to how inflammation and metabolic factors interact in TA patients and it is a subject worthy of further study. We observed that disease and its treatment did not seem to be a major trigger for this condition in TA patients.

In fact, overweightness/obesity was identified as the main component of this syndrome in TA reinforced by the finding of a negative correlation between waist circumference and adiponectin levels observed in our TA patients and also in women with MetS³⁹. In addition, these patients also had a higher frequency of Framingham scores emphasizing the relevance of evaluating this underrecognized disturbance in TA.

No differences regarding cytokines and presence or absence of MetS were found. However we found a positive correlation between CRP and IL-6 levels only in TA patients with MetS. As many authors have shown IL-6 as an important marker for disease activity^{46,47}, these data may denote an indirect association between disease activity in Takayasu arteritis and the presence of MetS.

In conclusion, a high prevalence of MetS was observed in TA patients and this comorbidity seems to identify a subgroup of overweight/obese patients with high cardiovascular risk without a significant association with disease status. Further longitudinal studies are necessary to observe the impact of

controlling this modifiable risk factor in the quality of life and survival of TA patients.

ACKNOWLEDGMENT

This study was supported by grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (#301411/2009-3 to EB and #300559/2009-7 to RMRP) and Federico Foundation (to EB and RMRP).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Pereira RM, Carvalho JF, Bonfá E. Metabolic syndrome in rheumatological diseases. *Autoimmun Rev* 2009;8(5):415-9.
2. 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;15:539-53.
3. Abou-Raya A, Abou-Raya S. Inflammation: a pivotal link between auto-immune diseases and atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2006;5:331-7.
4. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatic arthritis seriously- predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986;13:841-5.
5. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger Jr TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408-15.
6. Cohen Tervaert JW. Cardiovascular disease due to accelerated atherosclerosis in systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(1):33-44.
7. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006;55(6):1537-45.
8. Scotece M, Conde J, Gómez R, López V, Lago F, Gómez-Reino JJ, et al. Beyond Fat Mass: Exploring the Role of Adipokines in Rheumatic Diseases. *Scientific World Journal* 2011;11:1932-47.

9. Tann OR, Tulloh RM, Hamilton MC. Takayasu's disease: a review. *Cardiol Young* 2008;18:250-9.
10. Carvalho JF, Bonfa E, Bezerra MC, Pereira RMR. High frequency of lipoprotein risk levels for cardiovascular disease in Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 2009;28:801-5.
11. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129-34.
12. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
13. 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.
14. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919-29.
15. Bezerra MC, Calomeni GD, Caparbo VF, Gebrim ES, Rocha MS, Pereira RM. Low bone density and low serum levels of soluble RANK ligand are associated with severe arterial calcification in patients with Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(12):1503-6.
16. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. 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(16):1640-5.
17. Siedel J, Hagele EO, Ziegenhorn J, Wahlefeld AW. Reagent for the enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency. *Clin Chem* 1983;29:1075–80.
 18. Warnick GR, Cheung NC, Albers JJ. Comparison of current methods for high density lipoprotein cholesterol quantification. *Clin Chem* 1979;25:596–604.
 19. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499–502.
 20. Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y, Makino H. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1545-52.
 21. 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;28:412–9.
 22. Yokoyama H, Hirose H, Ohgo H, Saito I. Associations among lifestyle, serum adiponectin level and insulin resistance. *Intern Med* 2004;43:453-7.
 23. Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, Bartke A. The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes.* 2012;61(6):1315-22.

24. Dutra ES, de Carvalho KM, Miyazaki E, Hamann EM, Ito MK. Metabolic syndrome in central Brazil: prevalence and correlates in the adult population. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4(1):20.
25. Marquezine GF, Oliveira CM, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG. Metabolic syndrome determinants in an urban population from Brazil: social class and gender-specific interaction. *Int J Cardiol*. 2008;129(2):259-65.
26. Azevedo GD, Gadelha RG, Vilar MJ. Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: lower prevalence in Brazil than in the USA. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1542.
27. Sabio J, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Jáimez J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodríguez Del Aguila M, et al. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus* 2008;17:849-59.
28. Bultink IE, Turkstra F, Diamant M, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for the metabolic syndrome in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:32-8.
29. Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, Spanakis EK, Bertsias GK, KritikosHD, et al. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:28-33.
30. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó A, Vargas A, Ros E, Bove A, et al. High prevalence of serum metabolic alterations in primary Sjögren's syndrome:

influence on clinical and immunological expression. *J Rheumatol* 2007;34:54-61.

31. Rodrigues CE, Bonfá E, Caleiro MT, Vendramini MB, Bueno C, Lopes JB, et al. Association of arterial events with the coexistence of metabolic syndrome and primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Care Res* 2012;64(10):1576-83.
32. Petermann Smits DR, Wilde B, Kianersi Adegani M, de Jongh H, van Paassen P, Cohen Tervaert JW. Metabolic syndrome in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):197-203.
33. Gremese E, Ferraccioli G. The metabolic syndrome: the crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk. *Autoimmun Rev*. 2011;10(10):582-9.
34. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol*. 2005;174(9):5789-95.
35. Kemmotsu Y, Saji T, Kusunoki N, Tanaka N, Nishimura C, Ishiguro A et al. Serum adipokine profiles in Kawasaki disease. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):66-72.
36. Kim SK, Choe JY, Park SH, Lee SW, Lee GH, Chung WT. Increased insulin resistance and serum resistin in Korean patients with Behçet's disease. *Arch Med Res*. 2010;41(4):269-74.
37. Almeshed K, d'Elia HF, Bokarewa M, Carlsten H. Role of resistin as a marker of inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(1):R15.

38. Senolt L, Housa D, Vernerová Z, Jirásek T, Svobodová R, Veigl D, et al. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):458-63.
39. Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocr Regul*. 2009;43(4):157-68.
40. Lago F, Gómez R, Conde J, Scotece M, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Cardiometabolic comorbidities and rheumatic diseases: focus on the role of fat mass and adipokines. *Arthritis Care Res*. 2011;63(8):1083-90.
41. Sanjari M, Khodashahi M, Gholamhoseinian A, Shokoohi M. Association of adiponectin and metabolic syndrome in women. *J Res Med Sci*. 2011;16(12):1532-40.
42. Sabio JM, Vargas-Hitos J, Zamora-Pasadas M, 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(10): 2204–11.
43. Bellomio V, Spindler A, Lucero E, et al. Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18(11):1019–25.
44. Cunha VR, Brenol CV, Brenol JC, Fuchs SC, Arlindo EM, Melo IM, et al. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(3):186-91.
45. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, Griffiths HR, Kitas GD. Lack of association between glucocorticoid use and presence of the metabolic

syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(6):R145.

46. Noris M, Daina E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi G. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation* 1999;100(1):55-60.
47. Sun Y, Ma L, Yan F, Liu H, Ding Y, Hou J, Jiang L. MMP-9 and IL-6 are potential biomarkers for disease activity in Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol.* 2012;156(2):236-8.

TABLE 1 – Anthropometric data, clinical characteristics and treatment in TA patients and controls

	TA patients (n = 45)	Controls (n = 47)	p (value)
Age, years	33.88 ± 9.35	34.42 ± 9.95	0.789
Weight, kg	61.74 ± 9.94	61.04 ± 10.69	0.746
BMI, kg/m ²	24.14 ± 3.79	24.29 ± 4.37	0.861
Underweight, n	2 (4.45)	0 (0.00)	0.832
Normal weight, n	25 (55.56)	28 (59.57)	0.462
Overweightness/Obesity, n	18 (40)	19 (42.23)	1.000
Waist circumference, cm	81.77 ± 9.76	78.44 ± 11.42	0.137
Current smoking, n	1 (2.22)	5 (10.64)	0.102
Hypertension, n	33 (73.34)	3 (6.38)	< 0.001
Dyslipidemia, n	21 (46.67)	7 (14.89)	0.001
Diabetes, n	3 (6.67)	2 (4.25)	0.610
Myocardial infarction, n	0 (0)	0 (0)	1.000
Stroke, n	6 (13.34)	0 (0)	0.010
Antihypertensive therapy, n	24 (53.34)	2 (4.26)	< 0.001
Statins, n	20 (44.45)	1 (2.13)	< 0.001
Metformine, n	1 (2.22)	2 (4.26)	0.583
SBP, mmHg	129 ± 20.65	105.02 ± 14.40	0.001
DBP, mmHg	75.90 ± 18.78	68.38 ± 11.17	0.021

BMI – Body mass index, SBP – Systolic blood pressure; DBP – Diastolic blood pressure.
Data are expressed in mean ± SD or percentage

TABLE 2 – Prevalence of Metabolic Syndrome according different criteria

	TA patients (n = 45)	Controls (n = 47)	p (value)
IDF / AHA, n	15 (33.34)	4 (8.51)	0.003
NCEP/ATP III, n	12 (26.67)	2 (4.25)	0.003
IDF, n	13 (28.89)	5 (10.64)	0.025
IDF/AHA Criteria			
Hypertension, n	39 (86.67)	5 (10.64)	< 0.001
Waist Circumference $\geq$ 80 cm, n	25 (55.56)	22 (46.80)	0.414
HDL-c < 50 mg/dl, n	19 (42.22)	18 (38.29)	0.832
Triglycerides $\geq$ 150 mg/dl, n	11 (24.44)	4 (8.51)	0.049
Glucose $\geq$ 100 mg/dl, n	3 (6.67)	3 (6.38)	1.000
Number of IDF/AHA criteria for MetS, n			0.001
0	2 (4.44)	19 (40.42)	
1	14 (31.12)	13 (27.66)	
2	12 (26.67)	9 (19.15)	
3	10 (22.22)	4 (8.51)	
4	6 (13.34)	1 (2.13)	
5	1 (2.22)	1 (2.13)	

Data are expressed in percentage.

TABLE 3 –Laboratorial tests, adipokynes and cytokines in TA patients and controls

	TA patients (n = 45)	Controls (n = 47)	p (value)
Glucose, mg/dl	86.84 ± 23.99	80.98 ± 28.92	0.294
Total cholesterol, mg/dl	189.06 ± 44.89	194.00 ± 41.14	0.583
LDL-c, mg/dl	113.14 ± 40.59	117.93 ± 30.53	0.523
HDL-c, mg/dl	55.04 ± 15.71	57.27 ± 18.66	0.538
Triglycerides, mg/dl	105.74 ± 63.43	93.02 ± 44.23	0.266
Insulin, mU/ml	11.02 ± 11.68	6.74 ± 4.24	0.021
HOMA-IR	2.41 ± 2.65	1.43 ± 1.21	0.024
HOMA-IR > 3.4, n	9 (20)	4 (8.51)	0.114
APL A1, mg/dl	146.02 ± 28.87	153.21 ± 40.22	0.329
APL A2, mg/dl	34.28 ± 18.12	36.32 ± 11.25	0.516
APL B, mg/dl	84.95 ± 32.67	85.86 ± 21.74	0.875
APL E, mg/dl	4.56 ± 1.38	3.95 ± 1.26	0.029
Lipoprotein A, mg/dl	52.93 ± 70.04	39.70 ± 40.84	0.313
CRP, mg/dl	9.88 ± 11.71	2.77 ± 2.17	< 0.001
ESR, mm	18.34 ± 20.10	5.82 ± 3.41	< 0.001
Creatinine, mg/dl	0.77 ± 0.16	0.72 ± 0.12	0.092
Adiponectin, µg/ml	33.16 ± 23.21	40.54 ± 50.98	0.417
Resistin, ng/ml	22.55 ± 12.62	15.94 ± 10.11	0.018
PAI-1, ng/ml	51.71 ± 23.80	42.38 ± 17.83	0.128
IL12, pg/ml	4.11 ± 8.89	3.33 ± 32.90	0.781
IL1a, pg/ml	7.43 ± 11.03	9.66 ± 29.87	0.448
IL6, pg/ml	9.32 ± 3.70	1,47 ± 4,94	0.108
TNFα, pg/ml	4.71 ± 7.07	19.19 ± 4.03	0.581

LDL-c – Low density lipoprotein; HDL-c – High density lipoprotein; HOMA-IR - Homeostatic model assessment of Insulin resistance; APL – Apolipoprotein; CRP – C reactive protein; ESR – Erythrocyte sedimentation rate, PAI-1 - Plasminogen activator inhibitor-1.; IL-12 – Interleukin 12; IL1a – Interleukin IL1a; IL6 – Interleukin 6; TNFα – Tumor necrosis factor alfa.

Data are expressed in mean ± SD or percentage.

TABLE 4 – General characteristics of TA in patients with and without MetS according to IDF/AHA criteria

	TA patients with MetS (n = 15)	TA patients without MetS (n = 30)	p (value)
Age of onset, years	24.89 ± 9.96	23.84 ± 6.90	0.653
Weight, kg	52.00 ± 16.46	60.00 ± 6.30	0.247
BMI, kg/m ²	34.10 ± 24.60	37.30 ± 24.00	0.730
Underweight, n	0 (0.00)	2 (6.66)	0.439
Normal weight, n	5 (33.34)	20 (66.66)	0.028
Overweightness/Obesity, n	10 (66.66)	8 (26.66)	0.022
Waist circumference, cm	90.52 ± 7.84	77.40 ± 7.45	<0.001
SBP, mmHg	144.16 ± 21.93	119.91 ± 30.39	0.009
DBP, mmHg	84.58 ± 19.00	74.75 ± 20.68	0.285
Hypertension, n	14 (87.5)	21 (61.76)	0.049
Duration of disease, months	104.71 ± 54.21	111.16 ± 82.63	0.786
Disease activity, n	6 (40.00)	15 (50.00)	0.526
Months until remission	60.80 ± 13.08	62.78 ± 52.54	0.887
Current prednisone use, n	8 (53.34)	10 (33.34)	0.197
Current prednisone dose, mg	6.00 ± 7.12	7.41 ± 13.47	0.707
Cumulative prednisone dose, g	9.05 ± 13.76	10.34 ± 9.31	0.711
Current use of			
immunossuppressive drugs, n	9 (60.00)	19 (63.34)	0.828
Previous use of			
immunossuppressive drugs, n	5 (33.34)	8 (26.67)	0.642
Framingham score ≥ 1, n	7 (46.66)	5 (16.66)	0.032

BMI – Body mass index, SBP – Systolic blood pressure; DBP – Diastolic blood pressure
Data are expressed in mean ± SD or percentage.

TABLE 5 – Laboratorial tests, adipokines and cytokines in TA patients with and without MetS according to IDF/AHA criteria

	TA patients with MetS (n = 15)	TA patients without MetS (n = 30)	p (value)
Glucose, mg/dl	97.94 ± 38.13	81.30 ± 8.52	0.026
Total cholesterol, mg/dl	207.93 ± 48.90	179.94 ± 40.55	0.041
LDL-c, mg/dl	131.93 ± 45.12	103.74 ± 36.26	0.028
HDL-c, mg/dl	43.94 ± 10.06	60.60 ± 15.17	< 0.001
Triglycerides, mg/dl	162.47 ± 64.78	77.37 ± 39.76	< 0.001
Insulin, mU/ml	16.26 ± 0.51	7.40 ± 4.89	< 0.001
HOMA-IR	4.28 ± 3.76	1.48 ± 1.04	0.568
HOMA-IR > 3,4, n	7 (46.67)	2 (6.67)	0.002
APL A1, mg/dl	140.62 ± 25.95	148.72 ± 30.28	0.381
APL A2, mg/dl	32.89 ± 4.89	34.97 ± 20.03	0.839
APL B, mg/dl	104.93 ± 37.12	74.96 ± 25.38	0.003
APL E, mg/dl	5.06 ± 1.82	4.32 ± 1.04	0.089
Lipoprotein A, mg/dl	58.80 ± 76.12	50.00 ± 67.97	0.697
CRP, mg/dl	10.94 ± 12.74	9.34 ± 11.34	0.671
ESR, mm	16.14 ± 9.15	19.27 ± 18.37	0.537
Creatinine, mg/dl	0.75 ± 0.15	0.78 ± 0.17	0.565
Adiponectin, µg/ml	20.37 ± 21.16	38.64 ± 22.62	0.022
Resistin, ng/ml	18.98 ± 9.11	24.08 ± 13.72	0.246
PAI-1, ng/ml	56.48 ± 20.19	49.68 ± 25.25	0.415
IL12, pg/ml	2.27 ± 1.85	5.08 ± 11.03	0.892
IL1a, pg/ml	6.23 ± 7.87	8.38 ± 12.56	0.847
IL6, pg/ml	1.38 ± 2.01	3.25 ± 5.88	0.834
TNFα, pg/ml	5.62 ± 2.65	7.23 ± 4.89	0.264

LDL-c – Low density lipoprotein; HDL-c – High density lipoprotein; HOMA-IR - Homeostatic model assessment of Insulin resistance; APL – Apolipoprotein; CRP – C reactive protein; ESR – Erythrocyte sedimentation rate, PAI-1 - Plasminogen activator inhibitor-1. IL-12 – Interleukin 12; IL1a – Interleukin 1a; IL6 – Interleukin 6; TNFα – Tumor necrosis factor alfa.

Data are expressed as mean ± SD or percentage

TABLE 6 – Correlation between cytokines, anthropometrical data and laboratorial tests in TA patients with and without MetS according to IDF/AHA criteria

	IL12				IL1a				IL6				TNF α			
	TA patients with MetS		TA patients without MetS		TA patients with MetS		TA patients without MetS		TA patients with MetS		TA patients without MetS		TA patients with MetS		TA patients without MetS	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	R	p	r	p	r	p
Age	0.01	0.982	0.07	0.702	-0.08	0.799	-0.14	0.477	0.14	0.660	-0.16	0.407	0.25	0.418	0.12	0.516
BMI	0.01	0.995	-0.14	0.487	0.03	0.920	-0.27	0.176	-0.49	0.104	-0.25	0.203	-0.43	0.160	-0.16	0.408
WC	-0.29	0.355	-0.19	0.367	0.38	0.219	-0.06	0.747	-0.4	0.190	-0.29	0.146	-0.51	0.090	-0.03	0.883
SBP	-0.01	0.993	0.32	0.186	-0.04	0.914	0.36	0.133	0.03	0.928	-0.09	0.716	0.15	0.713	0.47	0.040
DBP	-0.54	0.160	0.06	0.796	-0.36	0.378	0.01	0.981	0.01	0.979	-0.13	0.586	0.07	0.865	0.01	0.985
TC	-0.22	0.490	0.05	0.800	-0.01	0.963	-0.31	0.110	-0.12	0.697	-0.24	0.220	0.30	0.337	-0.05	0.771
HDL	-0.24	0.445	0.05	0.771	-0.01	0.972	-0.01	0.939	-0.02	0.943	-0.06	0.738	0.26	0.399	-0.25	0.206
LDL	-0.27	0.394	0.07	0.746	-0.03	0.935	-0.30	0.136	-0.22	0.498	-0.18	0.379	-0.43	0.159	0.09	0.678
Triglycerides	0.29	0.350	-0.15	0.451	-0.01	0.964	-0.16	0.426	0.14	0.656	-0.22	0.275	0.13	0.665	-0.14	0.490
Glucose	-0.18	0.570	0.05	0.793	-0.21	0.500	-0.34	0.080	-0.23	0.461	-0.21	0.295	0.09	0.766	-0.14	0.468
Insulin	0.32	0.307	-0.13	0.498	0.47	0.116	-0.13	0.590	-0.12	0.710	0.01	0.948	-0.28	0.367	-0.26	0.186
HOMA-IR	0.22	0.488	-0.11	0.579	0.39	0.206	-0.15	0.439	-0.21	0.492	-0.02	0.897	-0.26	0.413	-0.21	0.283
Adiponectin	0.09	0.802	0.16	0.444	-0.16	0.636	0.07	0.742	-0.07	0.833	-0.05	0.794	0.37	0.266	-0.29	0.151
Resistin	0.12	0.728	0.04	0.845	-0.17	0.614	0.60	0.001	-0.10	0.771	0.09	0.646	0.49	0.126	-0.08	0.700
ESR	-0.03	0.927	-0.18	0.386	-0.15	0.640	0.02	0.912	0.40	0.202	0.25	0.229	-0.02	0.956	0.02	0.939
CRP	-0.22	0.501	-0.15	0.470	-0.11	0.733	0.00	0.997	0.57	0.050	0.04	0.845	0.08	0.803	0.13	0.551

BMI – Body mass index; WC – Waist circumference; SBP – Systolic blood pressure; DBP – Diastolic blood pressure; TC – Total cholesterol; HDL-c – High density lipoprotein; LDL-c – Low density lipoprotein; HOMA-IR - Homeostatic model assessment of Insulin resistance; ESR – Erythrocyte sedimentation rate; CRP – C reactive protein; IL-12 – Interleukin 12; IL1a – Interleukin IL1a; IL6 – Interleukin 6; TNF α – Tumor necrosis factor alfa. Data are expressed as correlation coefficients (r) calculated using Pearson's correlation test.

8 REFERÊNCIAS

1. Pereira RM, Carvalho JF, Bonfá E. Metabolic syndrome in rheumatological diseases. *Autoimmun Rev* 2009;8(5):415-9.
2. 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;15:539-53.
3. Abou-Raya A, Abou-Raya S. Inflammation: a pivotal link between auto-immune diseases and atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2006;5:331-7.
4. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatic arthritis seriously- predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986;13:841-5.
5. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger Jr TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408-15.
6. Cohen Tervaert JW. Cardiovascular disease due to accelerated atherosclerosis in systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(1):33-44.
7. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006;55(6):1537-45.
8. Scotece M, Conde J, Gómez R, López V, Lago F, Gómez-Reino JJ, et al. Beyond Fat Mass: Exploring the Role of Adipokines in Rheumatic Diseases. *Scientific World Journal* 2011;11:1932-47.
9. Tann OR, Tulloh RM, Hamilton MC. Takayasu's disease: a review. *Cardiol Young* 2008;18:250-9.

10. Carvalho JF, Bonfa E, Bezerra MC, Pereira RMR. High frequency of lipoprotein risk levels for cardiovascular disease in Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 2009;28:801-5.
11. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129-34.
12. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
13. 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.
14. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919-29.
15. Bezerra MC, Calomeni GD, Caparbo VF, Gebrim ES, Rocha MS, Pereira RM. Low bone density and low serum levels of soluble RANK ligand are associated with severe arterial calcification in patients with Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(12):1503-6.
16. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. 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(16):1640-5.
17. Siedel J, Hagele EO, Ziegenhorn J, Wahlefeld AW. Reagent for the enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency. *Clin Chem* 1983;29:1075–80.
 18. Warnick GR, Cheung NC, Albers JJ. Comparison of current methods for high density lipoprotein cholesterol quantification. *Clin Chem* 1979;25:596–604.
 19. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499–502.
 20. Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y, Makino H. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1545-52.
 21. 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;28:412–9.
 22. Yokoyama H, Hirose H, Ohgo H, Saito I. Associations among lifestyle, serum adiponectin level and insulin resistance. *Intern Med* 2004;43:453-7.
 23. Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, Bartke A. The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes.* 2012;61(6):1315-22.

24. Dutra ES, de Carvalho KM, Miyazaki E, Hamann EM, Ito MK. Metabolic syndrome in central Brazil: prevalence and correlates in the adult population. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4(1):20.
25. Marquezine GF, Oliveira CM, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG. Metabolic syndrome determinants in an urban population from Brazil: social class and gender-specific interaction. *Int J Cardiol*. 2008;129(2):259-65.
26. Azevedo GD, Gadelha RG, Vilar MJ. Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: lower prevalence in Brazil than in the USA. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1542.
27. Sabio J, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Jáimez J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodríguez Del Aguila M, et al. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus* 2008;17:849-59.
28. Bultink IE, Turkstra F, Diamant M, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for the metabolic syndrome in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:32-8.
29. Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, Spanakis EK, Bertsias GK, KritikosHD, et al. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:28-33.
30. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó A, Vargas A, Ros E, Bove A, et al. High prevalence of serum metabolic alterations in primary Sjögren's syndrome:

- influence on clinical and immunological expression. *J Rheumatol* 2007;34:54-61.
31. Rodrigues CE, Bonfá E, Caleiro MT, Vendramini MB, Bueno C, Lopes JB, et al. Association of arterial events with the coexistence of metabolic syndrome and primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Care Res* 2012;64(10):1576-83.
 32. Petermann Smits DR, Wilde B, Kianersi Adegani M, de Jongh H, van Paassen P, Cohen Tervaert JW. Metabolic syndrome in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):197-203.
 33. Gremese E, Ferraccioli G. The metabolic syndrome: the crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk. *Autoimmun Rev*. 2011;10(10):582-9.
 34. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol*. 2005;174(9):5789-95.
 35. Kemmotsu Y, Saji T, Kusunoki N, Tanaka N, Nishimura C, Ishiguro A et al. Serum adipokine profiles in Kawasaki disease. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):66-72.
 36. Kim SK, Choe JY, Park SH, Lee SW, Lee GH, Chung WT. Increased insulin resistance and serum resistin in Korean patients with Behçet's disease. *Arch Med Res*. 2010;41(4):269-74.
 37. Almeshed K, d'Elia HF, Bokarewa M, Carlsten H. Role of resistin as a marker of inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(1):R15.

38. Senolt L, Housa D, Vernerová Z, Jirásek T, Svobodová R, Veigl D, et al. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):458-63.
39. Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocr Regul*. 2009;43(4):157-68.
40. Lago F, Gómez R, Conde J, Scotece M, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Cardiometabolic comorbidities and rheumatic diseases: focus on the role of fat mass and adipokines. *Arthritis Care Res*. 2011;63(8):1083-90.
41. Sanjari M, Khodashahi M, Gholamhoseinian A, Shokoohi M. Association of adiponectin and metabolic syndrome in women. *J Res Med Sci*. 2011;16(12):1532-40.
42. Sabio JM, Vargas-Hitos J, Zamora-Pasadas M, 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(10): 2204–11.
43. Bellomio V, Spindler A, Lucero E, et al. Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18(11):1019–25.
44. Cunha VR, Brenol CV, Brenol JC, Fuchs SC, Arlindo EM, Melo IM, et al. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(3):186-91.
45. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, Griffiths HR, Kitas GD. Lack of association between glucocorticoid use and presence of the metabolic

syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(6):R145.

46. Noris M, Daina E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi G. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation* 1999;100(1):55-60.
47. Sun Y, Ma L, Yan F, Liu H, Ding Y, Hou J, Jiang L. MMP-9 and IL-6 are potential biomarkers for disease activity in Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol.* 2012;156(2):236-8.