



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

NAILÚ ANGÉLICA SINICATO

SINDROME METABÓLICA E COMPOSIÇÃO CORPORAL
NOS PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO
JUVENIL

CAMPINAS

2013



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

NAILÚ ANGÉLICA SINICATO

SINDROME METABÓLICA E COMPOSIÇÃO CORPORAL
NOS PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO
JUVENIL

Orientação: Prof^a Dr^a Simone Appenzeller

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, para obtenção do Título de Mestra em Ciências, área de concentração Pediatria.

ESSE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELA ALUNA NAILÚ ANGÉLICA SINICATO E ORIENTADA
PELA PROF^a DR^a SIMONE APPENZELLER

Campinas

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

Si65s Sinicato, Nailú Angélica, 1989-
Síndrome metabólica e composição corporal nos
pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil / Nailú
Angélica Sinicato. -- Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador : Simone Appenzeller.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doenças autoimunes. 2. Sistema cardiovascular -
Fatores de risco. 3. Distribuição da gordura corporal. I.
Appenzeller, Simone. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Metabolic syndrome and body composition in patients with childhood
on set systemic lupus erythematosus.

Palavras-chave em inglês:

Autoimmune diseases

Cardiovascular system, Risk factors

Body fat distribution

Área de concentração: Pediatria

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Simone Appenzeller [Orientador]

Wilson Nadruz Júnior

Cláudia Saad Magalhães

Data da defesa: 05-02-2013

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

NAILÚ ANGÉLICA SINICATO

Orientadora PROFA. DRA. SIMONE APPENZELLER

MEMBROS:

1. PROFA. DRA. SIMONE APPENZELLER

Simone Appenzeller

2. PROF. DR. WILSON NADRUZ JÚNIOR

Wilson Nadruz Junior

3. PROFA. DRA. CLÁUDIA SAAD MAGALHÃES

Cláudia Saad Magalhães

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: cinco de fevereiro de dois mil e treze

AGRADECIMENTOS

Á Dra Simone Appenzeller, pela paciência em ensinar e aconselhar nos momentos mais críticos e também nos mais felizes.

Aos amigos e companheiros do laboratório, sem vocês tudo isso seria muito mais difícil. Obrigado pelas boas companhias, por darem o melhor e pela disponibilidade de ajudar sempre.

Á minha família, meus pais, minha base que me inspiram força e honestidade. A eles que me apoiam e me suportam nos meus piores momentos.

Ao meu namorado Julio, por me emprestar seu ouvido para as minhas conversas repetidas e sem fim, pela compreensão das muitas horas de ausência, e pela alegria que a sua presença me traz.

Aos pacientes do ambulatório de Reumatologia e Reumatologia pediátrica, espero que esses resultados tragam algum dia benefícios para vocês.

Aos controles, muito obrigada por se doarem nessa jornada.

Á FAPESP, pelo apoio financeiro possibilitando a execução desse projeto.

“A saúde é a vida correndo no silêncio dos órgãos”

Canguilhem

RESUMO

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune, crônica e mutissistêmica, caracterizada por períodos de atividade e remissão. Anormalidades como leucopenia, anemia hemolítica, presença de auto-anticorpos como anti-DNA de fita dupla (anti-dsDNA), anti-Smith (anti-Sm) e fator antinuclear (FAN) podem ser encontradas. Quando diagnosticado até os 16 anos de idade é denominado LESj. Devido ao elevado acometimento cardíaco nesses pacientes é muito importante avaliar os fatores de risco para o desenvolvimento de doenças coronarianas. O presente estudo, de característica transversal, teve como objetivo avaliar a presença de SM nos pacientes com LESj e comparar com controles sem histórico de doença autoimune e cardiovasculares e avaliar a composição corporal e observar a associação com a atividade e dano da doença, uso de corticoesteróides e TNF- α . Foram selecionados pacientes consecutivos com LESj acompanhados na Unidade de Reumatologia Pediátrica da UNICAMP entre 2010/2012. Manifestações clínicas, laboratoriais e medicação em uso foram avaliadas. A atividade da doença [SLE Disease Activity Index (SLEDAI)], dano cumulativo [Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)] foi determinado para cada paciente no dia da coleta de sangue. A SM foi avaliada através do critério da IDF – *International diabetes federation*. A dosagem da citocina foi realizada por ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*).

Observamos uma prevalência de SM de aproximadamente 20% dos pacientes incluídos. Observamos um número similar de pacientes com LES <18 anos com síndrome metabólica quando comparada com ≥ 18 anos de idade ($p = 0,202$). Observamos que pacientes com LES <18 anos apresentaram mais hipertrigliceridemia e pacientes ≥ 18 anos apresentaram mais frequentemente hipercolesterolemia, altos níveis

de LDL-C e hipertrigliceridemia, Observamos correlação do SLEDAI ajustado ao longo do tempo com a definição do IDF nos pacientes com LES ≥ 18 anos ($r = 0,229$, $p = 0,033$).

Observamos também uma maior razão CA/CQ em pacientes com LESj quando comparado ao grupo controle ($p < 0,001$). Observou-se correlação com o IMC e CA ($r = 0,58$, $p < 0,001$) e CQ ($r = 0,53$, $p < 0,001$) nos pacientes com LESj e entre IMC e peso ($r = 0,86$, $p < 0,001$), altura ($r = 0,26$, $p = 0,030$), CA ($r = 0,59$, $p < 0,001$) e CQ ($r = 0,55$, $p < 0,001$) nos controles. Observamos uma correlação entre CA e IMC ($r = 0,53$, $p < 0,001$) e o IAC ($r = 0,39$, $p < 0,001$) nos pacientes com LESj. Observamos uma correlação entre o IAC e o IMC ($r = 0,48$, $p < 0,001$).

A análise da DXA mostrou que em pacientes com SLEj 36,8% de massa de corpo inteiro corresponde à gordura, e 42,3% está localizada na região do tronco. Em nosso estudo observamos um aumento dos níveis séricos de TNF- α em pacientes com LESj, houve o aumento dos níveis de TNF- α em pacientes com doença ativa, além de uma correlação positiva entre a pontuação de SLEDAI, níveis de TNF- α também se correlacionaram com a porcentagem de gordura e a massa gorda na região do tronco.

De acordo com nossos resultados, os pacientes com LESj, possuem maior prevalência de SM e uma distribuição central de gordura corporal maior do que indivíduos controles. Devido ao grande aumento do risco cardiovascular nesses pacientes é necessário a avaliação rotineira da SM e da composição corporal.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, multisystemic, relapsing and remitting autoimmune disease. Abnormalities such as leukopenia, hemolytic anemia, presence of autoantibodies such as anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA), anti-Smith (anti-Sm) and antinuclear antibodies (ANA) can be found. When the diagnosis was made until 16 years old the patients was called childhood-onset SLE. Because of the greatest rate of cardiac involvement of these patients is very important to evaluate the risk factors to coronary diseases development. The present cross-sectional study aimed to evaluate the presence of MetS in SLE patients and to compare with controls without autoimmune disease history and to evaluate the body composition and observe its association with the activity disease, laboratory data and corticosteroid treatment and TNF- α . We selected consecutive pediatric SLE patients followed at the Pediatric Rheumatology Unit of UNICAMP between 2010/2012. Clinical, laboratory, disease activity [SLE Disease Activity Index (SLEDAI)], cumulative damage [Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index (SDI)] and current drug exposure were evaluated. The MetS was evaluated by IDF – *International diabetes federation* criteria. The measurement of cytokines was performed by ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay).

The prevalence of MetS in approximately 20% of patients included. We observed a similar number of SLE patients <18 years with MetS compared with ≥ 18 years of age ($p = 0.202$). We found that SLE patients <18 years presented with hypertriglyceridemia and patients ≥ 18 years were more frequently hypercholesterolemia, high LDL-C and hypertriglyceridemia observed correlation of SLEDAI adjusted over time with the definition of the IDF in SLE patients ≥ 18 years ($r = 0.229$, $p = 0.033$).

We also observed a higher ratio HC / WC procedures in patients with SLE compared to the control group ($p < 0.001$). Correlation with BMI and WC ($r = 0.58$, $p < 0.001$) and HC ($r = 0.53$, $p < 0.001$) in patients with SLE and between BMI and weight ($r = 0.86$, $p < 0.001$), height ($r = 0.26$, $p = 0.030$), WC ($r = 0.59$, $p < 0.001$) and HC ($r = 0.55$, $p < 0.001$) in controls. We observed a correlation between WC and BMI ($r = 0.53$, $p < 0.001$) and BAI ($r = 0.39$, $p < 0.001$) in patients with SLE. We observed a correlation between the BAI and BMI ($r = 0.48$, $p < 0.001$). The DXA analysis showed that in patients with cSLE 36.8% by weight of the whole body matches the fat, and 42.3% is located in the trunk. In our study we observed an increase in serum levels of TNF- α in patients with cSLE, there were increased levels of TNF- α in patients with active disease, and a positive correlation between the SLEDAI score, levels of TNF- α also correlated with the percentage of fat and fat mass in the trunk region. According to our results, patients with cSLE, have a higher prevalence of MetS and a central distribution of body fat greater than control subjects. Due to the large involvement of CVD in these patients is necessary routine assessment of MetS and body composition

LISTA DE ABREVIATURAS

aCL- Anti-cardiolipina

ACR- American College of Rheumatology

ANA- Anticorpo antinuclear

Anti-dsDNA- Anti-DNA de fita dupla

Anti-Sm- Anti-Smith

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CA – Cintura Abdominal

CQ – Cintura do Quadril

DAC – Doença Arterial Coronariana

DCV – Doença Cardiovascular

DNA- Ácido dexoxirribonucléico

DP- Desvio padrão

DRC – Doença Renal Crônica

DXA – Absortometria de raio-x de dupla energia

ELISA- Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay

ENA- Anticorpos contra antígenos extraídos do núcleo

FCM- Faculdade de Ciências Médicas

HAS – Hipertensão Arterial Sistólica

HC- Hospital de Clínicas

HDL – Lipoproteína de alta densidade

IAC – Índice de Adiposidade Corporal

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva

IDF – *International Diabetes Federation*

IMC – Índice de Massa Corporal

LA- Anticoagulante lúpico

LES- Lúpus eritematoso sistêmico

LESj- Lúpus eritematoso sistêmico juvenil

MCP-1- *Monocyte chemotatic protein -1*

m-RNA – Ácido ribonucleico mensageiro

NCEP-ATP III - *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*

OMS- Organização Mundial da Saúde

PCR- Reação em cadeia da polimerase

RCQ – Razão cintura-quadril

RPM- Rotação por minuto

SLEDAI- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLICC- Systemic Lupus International Collaborating Clinics

SM – Síndrome Metabólica

SNC- Sistema nervoso central

TAB – Tecido adiposo branco

TCLE- Termo de consentimento livre e esclarecido

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral - α

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

USP – Universidade de São Paulo

VHS – Velocidade de hemossedimentação

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade

Lista de Quadros

Quadro 1: Critérios revisados para a classificação de LES	22
Quadro 2: Valores de referência de cada critério para síndrome metabólica	32
Quadro 3: Modificações sugeridas para crianças e adolescentes	33

Lista de Tabelas

Tabela 1: Fatores clínicos, laboratoriais e de tratamento relacionados com a atividade da doença dos pacientes com LESj classificados com e sem síndrome metabólica de acordo com o critério da IDF	57
Tabela 2: Dados demográficos dos pacientes com LESj e dos controles subdivididos em menores e maiores/igual a 18 anos de idade atual	58

SUMÁRIO

1. Introdução	20
1.1 Definições	20
1.2 Epidemiologia.....	20
1.3 Critérios classificatórios do LES	21
1.4 LES juvenil – LESj	23
1.4.1 Apresentação clínica	23
1.5 Doença Cardiovascular no LES	24
1.5.1 Fator de risco	26
1.5.1.1 <i>Fatores de risco tradicionais</i>	26
1.5.1.2 <i>Fatores de risco não tradicionais</i>	27
1.6 Síndrome Metabólica	29
1.6.1 Origem	29
1.6.2 Definições	30
1.6.3 Medidas antropométricas e a composição corporal	34
1.7 TNF- α	36
1.7.1 <i>TNF-α e tecido adiposo</i>	36
2. JUSTIFICATIVA	38

3. OBJETIVOS.....	39
3.1 Objetivo geral	39
3.2 Objetivo específico	39
4. HIPÓTESES	40
5. MÉTODOS	41
5.1 Tipo de estudo	41
5.2 Seleção dos pacientes	41
5.2.1 <i>Critérios de inclusão</i>	41
5.2.2 <i>Critérios de exclusão</i>	41
5.3 Seleção do grupo controle	41
5.4 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	42
5.5 Análise clínica e laboratorial	42
5.6 Uso de medicação	44
5.7 Análise de indicadores da doença	44
5.7.1 <i>Índice da atividade da doença</i>	44
5.7.2 <i>Índice de dano cumulativo</i>	44
5.8 Análise da Síndrome Metabólica	45
5.9 Investigação laboratorial	46

5.10	Técnica de ELISA	46
5.10.1	<i>Obtenção de resultados</i>	49
5.11	Análise da absorptometria de raio-x de dupla energia (DXA)	49
5.12	Análise do IAC	50
5.13	Análise do IMC	50
5.14	Análise estatística	51
6.	RESULTADOS	52
6.1	Capítulo 1 Comparação entre o índice de massa corporal e o índice de adiposidade corporal em pacientes com LESj.....	52
6.1.1	Dados demográficos	52
6.1.2	Características Antropométricas.....	52
6.1.3	Análise do IMC.....	53
6.1.4	Análise do IAC	53
6.1.5	Análise da DXA.....	54
6.2	Capítulo 2 Prevalência e fatores de SM em pacientes com LESj.....	56
6.2.1	<i>Dados Demográficos</i>	56
6.2.2	Indivíduos < 18 anos.....	58
6.2.2.1	<i>Características antropométricas</i>	58
6.2.2.2	<i>Prevalência de SM de acordo com diferentes critérios</i>	58

6.2.2.3	<i>Significancia clínica da SM</i>	59
6.2.3	Individuos ≥ 18 anos	60
6.2.3.1	<i>Características antropométricas</i>	60
6.2.3.2	<i>Prevalência de SM de acordo com diferentes critérios</i>	60
6.2.3.3	<i>Significancia clinica da SM</i>	61
6.3	Capítulo 3. TNF- α e SM	62
6.3.1	<i>Dados Demográficos</i>	62
6.3.2	<i>Dosagem dos níveis séricos de TNF-α</i>	62
7.	DISCUSSÃO	63
7.1	<i>Medidas antropométricas – IMC, IAC e DXA.</i>	63
7.2	<i>Síndrome Metabólica.</i>	68
7.3	<i>TNF-α</i>	70
8.	CONCLUSÃO	72
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
10.	APÊNDICES	91
10.1	Artigos submetidos	91
10.1.1	<i>Apêndice 1</i>	91
10.1.2	<i>Apêndice 2</i>	119

1. INTRODUÇÃO

1.1 Definição

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença do tecido conjuntivo com manifestações clínicas diversas, caracterizada por períodos de remissão e exacerbação, com participação intensa do sistema imunológico (Dubois, 1964; West, 1994; Ruiz-Irastorza, 2001; Rahman, 2008; O'Neill, 2010).

1.2 Epidemiologia

A incidência do LES varia de acordo com a localização e a etnia; a taxa de incidência do LES é de 1 a 10 por 100.000 pessoas/ano e a taxa de prevalência em geral, varia de 20 a 70 por 100.000 habitantes (Siegel & Lee, 1973; Petri, 2002). Quanto às diferentes raças, observa-se a frequência de 1 para cada 250 mulheres negras nos Estados Unidos da América; 22,4 para cada 100.000 asiáticos e 10,3 para cada 100.000 caucasianos; notadamente a prevalência mais alta está entre os afrodescentes (Fessel, 1974; Hopkinson, 1994; Johnson, 1995; Alarcon, 2001; Petri, 2002; Telles, 2007; O'Neill, 2010). Entretanto, apresenta-se como uma doença rara entre os negros africanos (Molina, 1997; Molokhia, 2001). No Brasil, observa-se uma frequência maior entre caucasóides, principalmente na região sudeste do país (Chahade, 1995).

Apesar de surgir geralmente na segunda e terceira década de vida, o LES pode se manifestar em qualquer idade, predominantemente no sexo feminino (Dubois e Tuffanelli, 1964; Siegel e Lee, 1973; Petri, 2002). Aproximadamente 15% a 20% dos diagnósticos são feitos na infância (Hashimoto, 1987; Pande, 1993; Cervera, 1993; Costallat & Coimbra, 1994; Tucker, 1995; Rood, 1999; Carreño, 1999; Klein-Gitelman, 2002; Mok, 2005; Gómez, 2006; Tucker, 2008; Ramirez Gomez, 2008; Hoffman, 2009;

Feng, 2010; Livingston, 2011). Nas crianças, a relação entre sexo feminino e masculino é de 1,4 a 5,8:1; nos adultos varia de 8:1 a 13:1; nos indivíduos de idade mais avançada, esta relação é de 2:1 (Hashimoto, 1987; Pande, 1993; Cervera, 1993; Costallat & Coimbra, 1994; Tucker, 1995; Press, 1996; Font, 1998; Rood, 1999; Marini, 1999; Carreño, 1999; Huemer, 2001; Klein Gitelman, 2002; Huang, 2004; Mok, 2005; Gómez, 2006; Tucker, 2008; Ramírez Gómez, 2008; Hoffman, 2009; Feng, 2010; Livingston, 2011; Pineles, 2011).

No Brasil, há um estudo disponível que relata uma incidência de 8,7 adultos com LES para cada 100 mil habitantes (Villar, 2002). Um estudo na região sudeste observou maior frequência de LES em caucasóides (Chahade, 1995).

Estudos epidemiológicos sobre o LES pediátrico encontram dificuldades devido à falta de um consenso quanto à idade de corte utilizada para definir infância (Papadimitraki, 2009; Kamphuis, 2010), em função disso a real incidência e prevalência nessa faixa etária continuam pouco esclarecidas (Appenzeller, 2005; Pineles, 2011).

1.3 Critérios classificatórios do LES

Por ser uma doença causada pelo acúmulo de complexos antígeno-anticorpo, os anticorpos podem se depositar nos tecidos e causar lesão através de uma inflamação local, e ainda interferir nas funções das células (Abbas, 2003; Cancro, 2009). As características clínicas refletem o local de depósito dos imunocomplexos, portanto tende a ser sistêmica (Gomes, 2008). Não existem critérios definitivos para o diagnóstico do LES. O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) definiu critérios classificatórios de LES, segundo os quais são necessários no mínimo quatro critérios clínicos e/ou laboratoriais entre onze (Tan, 1982), após cuidadosa investigação e exclusão de doenças infecciosas e neoplásicas, entre outras. Estes critérios foram revisados em 1997, e o item

“presença de células LE”, constante do critério “alterações imunológicas”, foi excluído, e o teste falso positivo para sífilis foi substituído pela presença de anticorpos antifosfolípides (Hochberg, 1997) (Quadro 1). Apesar de amplamente utilizados, estes critérios têm suas limitações e novas mudanças estão sendo estudadas (Petri M, 2011).

Quadro 1. Critérios revisados para a classificação de LES (Hochberg, 1997)

Critério	Observações
Rash malar	Eritema fixo sobre as eminências malares e/ou pregas naso-labiais
Lesão discoide	Placas eritematosas, elevadas e circulares, com escamação aderente, comprometimento dos pelos e cicatrização com atrofia
Fotossensibilidade	<i>Rash</i> cutâneo resultado da exposição à luz solar, observadas por médico
Úlceras orais	Ulceração oral e/ou em nasofaringe, geralmente dolorosa, observadas por médico
Artrite	Não erosiva de 2 ou mais articulações
Serosite	Pleurite Pericardite
Doença renal	Proteinúria maior que 0,5 g/dia Leucocitúria, na ausência de infecção Hematúria dismórfica Cilindros celulares
Envolvimento do sistema nervoso central (SNC)	Convulsão Psicose
Alterações hematológicas	Anemia hemolítica (Bilirrubinemia indireta, LDH elevada, Coombs direto positivo) Leucopenia menor que 4.000/mm ³ Linfopenia menor que 1.500/mm ³ Plaquetopenia menor que 100.000 /mm ³
Alterações imunológicas	Anticorpos Anti-dsDNA Anticorpos Anti-Sm Anticorpos antifosfolípide [anticardiolipina (aCL) IgG/IgM; anticoagulante lúpico (LA)]
Anticorpos antinucleares (ANA)	Título 1/80 de ANA por imunofluorescência ou um ensaio equivalente a qualquer ponto no tempo, na ausência de drogas conhecidas por induzirem ANA

1.4 LES juvenil - LESj

Doenças reumatológicas na infância são consideradas raras, pois tem incidência menor que 5-7,5/10 mil crianças (Machado, 2005). Aproximadamente 15-20% de todos os casos de LES são diagnosticados dentro das duas primeiras décadas de vida (Tucker, 1995; Bader-Meunier, 2003; Stichweh, 2004). A média de idade para o aparecimento da doença é de 10-12 anos, sendo raro seu início antes dos 5 anos (Font, 1998; Bader-Meunier, 2003; Stichweh, 2004). A frequência aumenta a partir dos 10 anos e a maioria dos casos é diagnosticada na adolescência. Estima-se que 85% dos casos tenham início após a idade de 8 anos, e em 10-17% dos pacientes se manifeste antes dos 16 anos (Bastos, 2001; Koné-Paut, 2007; Papadimitraki, 2009)

O LES é geralmente mais grave e inclui maior cronicidade no envolvimento de órgãos vitais do que em adultos (Stichweh, 2005; von Scheven, 2009). Nas últimas décadas, a taxa de sobrevivência aumentou de aproximadamente 5 anos em 50-60% dos casos para 10 anos em 80-90% dos casos (Tucker, 1995; Appenzeller, 2005; Ravelli, 2005; Gonzáles, 2005; Kamphuis, 2010). Esse notável aumento pode ser atribuído aos avanços no diagnóstico, tratamento e assistência médica geral, mas a morbidade permanece elevada, pois com o aumento da sobrevivência, aumentaram as complicações secundárias como aterosclerose e osteoporose (von Scheven, 2009).

1.4.1 Apresentação clínica

O LESj (início da doença ≤ 16 anos) muitas vezes apresenta manifestações clínicas mais agudas e graves quando comparado ao LES de início adulto. Envolvimento renal (50% a 67%), neurológico (22-95%) e hematológico (77%), além de febre e linfadenopatia são mais frequentes em crianças quando comparado com ao

LES de início adulto (Font, 1998; Carreño, 1999; Sibbitt, 2002; Brunner, 2008; Ramírez Gómez, 2008; Hoffman, 2009; Mina, 2010). Pleurite, presença dos anticorpos anti-Sm, anti-Ro/SSA e anti-La/SSB são igualmente frequentes no LESj e de início adulto (Font, 1998; Mina, 2010). Artrite, fotossensibilidade, lesões discóides, por outro lado, são mais frequentemente observadas no LES de início adulto (Font, 1998, Hoffman, 2009; Carreño, 1999). Em relação à atividade da doença, pacientes juvenis têm uma doença significativamente mais ativa, não só no início da doença, mas também ao longo do tempo quando comparado com LES de início adulto (Tucker, 1995; Hersh, 2009).

1.5. Doenças Cardiovasculares no LES

A taxa de mortalidade ajustada é mais elevada em pacientes com LES, cerca de 2 a 5 vezes maior do que o esperado para a faixa etária e o gênero (Bernatsky, 2006; Urowitz, 2008; Mok, 2011). Embora o prognóstico do LES tem melhorado constantemente (Mok, 2011), em resultado de um diagnóstico mais precoce, de um maior conhecimento e adequada monitorização da doença, mas principalmente por dispormos de terapêuticas capazes de controlar eficazmente a atividade inflamatória.

Com o aumento da sobrevida observou-se também um aumento do dano acumulado nos pacientes. Enquanto a atividade lúpica e as infecções constituem os principais motivos de óbito nos primeiros anos de doença, mais tardiamente, isto é, 5 ou mais anos após o diagnóstico, o acontecimento cardiovascular sobressai entre as causas de morte. Esse padrão bimodal de mortes dos pacientes com LES foi observado em 1976 por Urowitz e colaboradores, os pesquisadores descreveram que há um primeiro pico, considerado precoce (menos de 2 anos de doença), que ocorria devido à atividade aguda da doença e/ou infecção e o segundo pico, considerado tardio (mais de 2 anos de doença), também incluía as mortes ocorridas por doença aguda e/ou infecção, porém,

30% delas foram relacionadas ao envolvimento cardíaco e cérebro-vascular secundário à aterosclerose, com intensidade variando de moderada a severa. Um total de 45% das mortes ocorridas entre os portadores de LES haviam sido por doenças cardiovasculares (DCV) secundárias ao processo ateromatoso (Urowitz, 1976; Parker, 2010).

A contribuição das DCVs para o pico tardio da mortalidade permanece constante mesmo nas observações mais recentes (Cervera, 1999; Ippolito, 2008; Mok, 2011) e apesar da maior sobrevida dos pacientes com LES observada globalmente, a mortalidade por DCV manteve-se inalterada ao longo dos últimos 25 anos, sendo que o excesso de mortes por esta causa é principalmente devido a aterosclerose acelerada e os fenômenos trombóticos (Trager, 2001; Urowitz, 2010).

Pacientes com LES tem 5 a 6 vezes mais chances de apresentar algum evento coronariano do que pessoas da população geral (Ward, 1999; Manzi, 1997; Telles, 2007; Haque, 2005) tal aumento pode ser causado pela presença de autoanticorpos como os anticorpos antifosfolípidos, anti-SSA/Ro e anticorpos anti células endoteliais que são capazes de mediar o dano cardíaco (Tincani, 2006).

A prevalência de manifestação clínica de doença cardíaca isquêmica variou entre 8% e 16% em vários estudos (Borchers, 2004; Petri 1992; Gladman 1987; Badui 1985) sendo que a frequência de doença arterial coronariana (DAC) subclínica pode ser consideravelmente maior. Anormalidades de perfusão foram relatadas em até 38% dos pacientes adultos com LES (Badui, 1985; Bruce 2003; Sella 2003) e em 16% das crianças (Hosenpud, 1984). Através da utilização de vários métodos não invasivos, a aterosclerose foi detectada em 28-40% dos pacientes com LES (Svenungsson, 2001; Gazarian 1998; Manzi, 1999; Roman, 2003; Asanuma, 2003), e foi associada com o maior idade e duração da doença (Manger, 2003; Font, 2001; Bono, 1999; Reveille, 1990; Nossent, 1993).

O acometimento cardiovascular no LESj é similar aos dos adultos e é reconhecido actualmente, como uma das principais causas de morbidade e mortalidade na criança (Stichweh, 2005).

O envolvimento cardíaco ocorre em aproximadamente 40% das crianças com LES (Oshiro, 1997; Belostotsky, 1998). A pericardite, a miocardite e o envolvimento vascular periférico especialmente, a coronariopatia são as manifestações mais frequentes (Petri, 1992).

No LESj verifica-se uma incidência cumulativa de angina de peito e maior risco de hospitalização por enfarte agudo do miocárdio (EAM), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e acidente vascular cerebral (AVC) comparativamente aos adolescentes não doentes (Petri, 1992; Drenkard, 2000).

1.5.1 Fatores de Risco

Embora o mecanismo exato para a aterosclerose acelerada no LES seja controverso, tem-se sugerido a atuação concomitante do conjunto de fatores de risco cardiovascular tradicionais e não-tradicionais (Haque, 2005).

1.5.1.1 Fatores de Risco Tradicionais

Estudos epidemiológicos identificaram fatores comumente envolvidos na patogênese da aterosclerose na população geral incluindo anormalidades metabólicas e nutricionais, tais como hiperlipidemias, forças mecânicas associadas como a hipertensão arterial, toxinas exógenas como aquelas encontradas no tabaco, proteínas anormalmente glicosiladas associadas com os *diabetes mellitus*, lípidos ou proteínas modificadas oxidativamente e, possivelmente, infecções virais e bacterianas (Hackam, 2003; Stein 2002; Hulthe 2002; Mehta, 1998)

Apesar de estarem presentes na população geral, os fatores de risco tradicionais estão presentes em indivíduos com LES em maior frequência quando comparados a população geral (Bruce, 2003) e estudos já demonstraram que estão presentes na manifestação da DCV no LES (Rahman P, 2000; Toloza, 2004)

Embora os fatores de risco tradicionais, tal como definidos pelos estudos de Framingham são importantes no aumento do risco de aterosclerose no LES, não explicam adequadamente o aumento da doença cardiovascular (Esdaile, 2001) e isto sugere que os fatores relacionados com a doença constitui um risco igual ou mesmo maior.

Os fatores de risco comumente encontrados na população geral em sua maioria são aqueles que compõe o escore de Framingham e também são aqueles encontrados na classificação da Síndrome Metabólica (SM) podendo inclui-la como um fator de risco tradicional para as DCV.

1.5.1.2 Fatores de Risco Não-Tradicionais

Os fatores de risco não-tradicionais são Lúpus-específicos, aos quais podemos citar:

- Corticoterapia: A associação entre a aterosclerose e o uso de corticosteroide nos pacientes é explicada através dos efeitos adversos desse grupo de medicamentos (Haque, 2005).

Pacientes em uso prolongado de corticoterapia possuem uma tendência à hiperglicemia, causada principalmente pelo aumento da gliconeogênese hepática e do antagonismo periférico à ação da insulina, diminuindo a captação de glicose no tecido muscular e tecido gorduroso (Pereira, 2007). É observada a diminuição da massa muscular por inibição da síntese proteica e a redistribuição da gordura corporal, com um

aumento do tecido adiposo na região dorso-cervical, face e área supraclavicular. Os corticoesteróides são capazes de aumentar os níveis séricos de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e triglicerídeos (Hricik, 1993; Squifflet, 2002), mas aumentando paralelamente a lipoproteína de alta densidade (HDL) (S'evaux, 1998; Hilbrands, 1995; Pereira, 2007). Além disso, as reações mais comumente sabidas são o aumento de apetite e retenção de líquido, ocasionando edema e aumento de peso.

- Inflamação: A inflamação sistêmica reflete nos fatores de risco sendo um contribuinte adicional para a patogênese, citocinas inflamatórias como o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), a Interleucina (Il) 6 e a linfotóxina alfa possuem papel chave na regulação do metabolismo lipídico (Peraldi, 1998; Rotter, 2003; Lo, 2007). Já foi observada a correlação clínica entre o fenótipo inflamatório do LES e eventos coronários, por exemplo, o aumento da ocorrência de pericardite nos pacientes com aterosclerose e o aumento dos níveis de proteína c-reativa associada a doença cardiovascular no LES (Hosenpud, 1984; Svenungsson, 2001; Haque, 2005)

-Anticorpos antifosfolípidos: Observa-se alta prevalência de anticorpos antifosfolípide nos pacientes com LES, em 23% dos casos de trombose arterial nesses pacientes, são envolvidas artérias coronarianas, associadas com angina e infarto do miocárdio (Zeller, 2008; Vaarala, 1995; Levine, 2002)

- Desordem renal: O comprometimento renal associado ao LES (nefrite lúpica) constitui um dos fatores de maior morbi-mortalidade da doença. As manifestações clínicas do acometimento renal pelo LES ocorre em 40 a 75% dos pacientes. Porém podemos observar alterações histopatológicas renais em até 90-100% dos pacientes (Font, 2004). A DCV permanece sendo a principal causa de morte entre os portadores de Doença Renal Crônica (DRC) e o seu aparecimento está relacionado ao aumento da

prevalência dos fatores de risco tradicionais como diabetes mellitus e hipertensão arterial decorrentes da queda na função renal; pacientes com essa condição de insuficiência renal apresentam alterações do perfil lipídico. Tem sido sugerido um novo conceito sobre uma possível “síndrome cardio-renal” baseado nos dados que sugerem uma via de sinalização neurohumoral entre os dois órgãos (Qunibi, 2006; Varela, 2006; Kasiske, 1998; Schrier, 2006).

- Citocinas: No LES, o perfil de citocinas pode determinar alguns aspectos disfuncionais do sistema imunológico e o envolvimento de vários órgãos (Yap, 2010). A citocina TNF- α exerce funções imuno-regulatórias e pró-inflamatórias em células do sistema imune inato e adaptativo (Aringer, 2003). O TNF- α também é produzido em grande escala pelo tecido adiposo e pode atuar de forma autócrina na modificação da transdução da insulina, inibindo o transporte de glicose, causando a resistência à insulina (Saghizadeh, 1996).

A administração de TNF- α mostrou que este tratamento pode causar um aumento do nível de triglicérides e de VLDL no soro em humanos e ratos (Semb, 1987; Grunfeld, 1989; Feingold, 1989). Estudos com medicamentos bloqueadores de TNF- α na artrite reumatóide mostraram que há interferência positiva sobre os mecanismos para o desenvolvimento de aterosclerose, bem como reduzir o risco cardiovascular para essa doença (Seriolo, 2008).

1.6 Síndrome Metabólica

1.6.1 Origem

A Síndrome Metabólica (SM) é um complexo distúrbio metabólico provocado pela quebra da homeostasia corporal, se trata de um distúrbio que envolve o metabolismo dos carboidratos e lipídeos (Gottlieb, 2008). Sabe-se que a nutrição é um

dos fatores ambientais de maior importância no processo evolutivo (Leonard, 2007), entretanto, a genética determina a suscetibilidade a doenças, enquanto que fatores ambientais determinam qual indivíduo, geneticamente suscetível, será afetado (Leonard, 2007). Os anos passados desde o primeiro homínídeo ainda não foram suficientes para causar mudanças importantes em nossos genes porém a alimentação da população mudou muito em relação aos ancestrais (Simopoulos, 1999). O conjunto de modificações no padrão alimentar observado a partir da revolução industrial tende a interferir na homeostasia corporal, causando um desequilíbrio fisiológico e, por consequência, doenças e mortalidade precoce (Gottlieb, 2008). Um dos motivos é que o homem não está geneticamente adaptado para alta ingestão calórica e baixo gasto energético (sedentarismo), acarretando no acúmulo de energia no organismo sob forma de gordura, acelerando a incidência e prevalência de doenças crônicas, tal como a obesidade (Popkin, 2002; Caballero, 2007).

A população mundial enfrenta a obesidade como um problema de saúde pública, e além disso uma parcela dos indivíduos obesos apresenta um quadro de morbididades conhecido como SM que a sua associação com a doença cardiovascular, aumenta a mortalidade geral em cerca de uma vez e meia e a cardiovascular em aproximadamente duas vezes e meia (Chew, 2006).

1.6.2 Definições

O estudo das alterações metabólicas começou nos anos 80, período no qual introduziu o conceito de síndrome X de Reaven para descrever um conjunto de anormalidades metabólicas e hemodinâmicas, frequentemente presentes no indivíduo obeso e que o tornava predisposto às doenças cardiovasculares, posteriormente essa

síndrome também foi denominada síndrome de resistência à insulina (Raven, 1988; Sarafidis, 2006).

Em 1998, a Organização Mundial da Saúde (OMS) caracterizou a SM como uma condição de intolerância à glicose ou hiperglicemia associada com obesidade, dislipidemia (hipertrigliceridemia e/ou baixo HDL-colesterol), microalbuminúria e elevação dos níveis de pressão arterial sistêmica; são considerados portadores de SM indivíduos com intolerância à glicose, com resistência à insulina ou diabetes e mais duas das demais alterações citadas (World Health Organization, 1999).

Os critérios utilizados pela OMS são de difícil aplicação na prática clínica, e outras definições foram propostas. Em 2001, a *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), modificou os critérios para a SM diferindo da OMS basicamente pelo fato de não ser necessária a evidência da hiperinsulinemia e microalbuminúria, este critério se baseia na obesidade como fator etiológico inicial. O indivíduo deve apresentar três ou mais das alterações para ser classificado como portador da SM (National Heart, Lung and Blood Institute. 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), 2001). Em 2005, a *International Diabetes Federation* (IDF) propôs novas referências para a classificação da SM colocou a obesidade abdominal como a principal característica da SM, ressaltando a necessidade de diferenciação do risco de acordo com a etnia populacional, ou seja, propondo diferentes pontos de corte para cada etnia. São necessários duas alterações além da obesidade abdominal para o indivíduo ser portador de SM (Alberti, 2009).

O quadro 2: valores de referência de cada critério para a SM.

	OMS	NCEP-ATPIII	IDF*
Circunferência abdominal	-	>102 cm (Homens) >88 cm (Mulheres)	>94 cm (Homens) >80 cm (Mulheres)
Obesidade Central	> 0,9 (Homens) >0,85 (Mulheres)	-	-
HDL colesterol	< 35mg/dL (Homens) < 39 mg/dL (Mulheres)	< 40 mg/dL (Homens) < 50 mg/dL (Mulheres)	< 40 mg/dL (Homens) < 50 mg/dL (Mulheres)
Triglicerídeos	> 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL
Pressão Arterial	>140/90 mmHg	≥130 x 85 mmHg	≥130 x 85 mmHg
Glicemia	-	≥110 mg/dL	≥100 mg/dL
Índice de massa corporal	>30Kg/m ²	-	-
Albumina	>20µg/min	-	-
Intolerância a glicose	Sim	-	-
Resistência insulínica	Sim	-	-

*Adaptada do site: <http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome>

Não há unanimidade em relação aos valores para ser aplicada a população de crianças e adolescentes, todas as definições existentes na literatura são aplicadas á adultos. Autores sugeriram modificações desses valores para os estudos nessas populações.

O quadro 3: modificações sugeridas para as crianças e adolescentes.

Autores e Critério utilizado	Triglicérides	HDL colesterol	Circunferên cia da cintura	Glicemia de jejum	Pressão Arterial
Cook <i>et al</i> (2003) NCEP- ATPIII	≥ 110 mg/dL	≤ 40 mg/dL	\geq percentil 90	\geq percentil 90	\geq percentil 90
Ferranti <i>et al</i> (2004) NCEP- ATPIII	≥ 100 mg/dL	< 50 mg/dL, exceto meninos de 15-18 anos (< 45 mg/dL)	$>$ percentil 75 para idade e sexo	≥ 110 mg/dL	$>$ percentil 90 para idade e sexo
International diabetes federation (2007) para adolescentes (10 – 16 anos)	≥ 150 mg/dL	< 40 mg/dL	\geq percentil 90	≥ 100 mg/dL	$\geq 130 \times 85$

1.6.3 Medidas antropométricas e a composição corporal

O acúmulo do tecido adiposo pode causar diversos efeitos cardiovasculares, dentre eles, maior risco de hipertensão arterial, falha cardíaca, doenças coronárias (Lavie, 2003; Lavie, 2009). Dessa forma, mensurar a quantidade de tecido adiposo é muito importante devido à alta taxa de acometimento DCV nos pacientes.

Por serem práticas e de baixo custo às medidas antropométricas são frequentemente empregadas na avaliação da adiposidade corporal. O Índice de Massa Corporal (IMC) é comumente utilizado para classificar baixo peso, sobrepeso e obesidade em adultos. Valores de IMC são independente da idade e o mesmo para ambos os sexos (Report of a WHO Expert Committee, 1995). Em 1995, a OMS sugeriu o uso do IMC para a triagem de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes, uma vez que é um resultado fácil de obter, possui referências para comparar diferentes populações e uma boa estimativa para a gordura do corpo inteiro (Report of a WHO Expert Committee, 1995). O IMC possui algumas limitações importantes as quais não podem ser supervisionadas, dentre elas, os indivíduos com a massa muscular elevada, por exemplo, são muitas vezes classificados como excesso de peso ou obesidade (López, 2012) e não é possível de ser utilizado em determinados locais onde é difícil de obter a medida de peso (López, 2012). Recentemente um novo índice foi desenvolvido para estimar a gordura corporal total, o índice de adiposidade corporal (IAC), que foi validado pela técnica de absorptometria de raios-X de dupla energia (DXA) como padrão ouro para a avaliação de gordura corporal (Bergman, 2011). O IAC estima a gordura corporal total com base nas medidas de circunferência do quadril (CQ) e altura em homens e mulheres adultos de diferentes etnias em uma população não-caucasianos sem correção numérica (Oates, 2006). Uma vantagem conceitual importante do IAC

sobre o IMC é que ele foi baseado nas medições de altura, e por esse motivo, pode ser realizada em lugares onde a medição exata do peso é difícil e o cálculo do IAC também envolve a CQ (López, 2012).

Medidas regionais de adiposidade, entre as quais a medida da circunferência da cintura abdominal (CA) e a razão cintura/quadril (RCQ), são capazes de estimar indiretamente a gordura intra-abdominal que reflete a massa de tecido adiposo visceral, gerador de resistência à insulina. Essas medidas se mostram preditivas de distúrbios metabólicos, doença cardiovascular e morte. A circunferência da cintura é considerada o principal parâmetro diagnóstico da SM pela IDF (Despres, 2008; Alberti, 2006; Han, 1995). Estudos mostram também que a CA pode ser um instrumento mais seguro para determinar a adiposidade central também em crianças, porém uma grande limitação para o uso em crianças é a inexistência de um ponto de corte recomendado mundialmente para avaliar o risco de desenvolvimento de DCV e metabólicas (Taylor, 2000; Sant'Anna, 2009).

Porém o IMC, as pregas cutâneas, as medidas de perímetros (circunferência da cintura, relação cintura/quadril) são técnicas duplamente indiretas para análise da composição corporal e são menos rigorosas; as técnicas indiretas são usadas para validar as técnicas antropométricas. O DXA é uma técnica não invasiva considerada segura de “escaneamento” que mensura diferentes atenuações de dois feixes de raios X que passam pelo corpo fazendo análises transversas do corpo, a técnica validada foi recentemente reconhecida como método de referência na análise da composição corporal (Paiva, 2002; Cintra, 2004; Sant'Anna, 2009; Prior, 1997).

1.7 TNF- α

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória e está diretamente envolvida no processo de apoptose (Aringer, 2003) é expressa como um trímero na superfície celular e na forma solúvel após a ativação de macrófagos e células dendríticas (Yap, 2010).

O TNF- α exerce funções imuno-regulatórias e pró-inflamatórias em células do sistema imune inato e adaptativo atuando como um fator de crescimento para as células B, induzindo a produção de interleucina (IL)-1 e IL-6. Este mecanismo estimula o *switching* de classe, envolvidos na produção de anticorpos. O TNF provoca a hiporeatividade de células T e a expressão de moléculas anti-apoptóticas. Além disso, pode promover maturação de células dendríticas, as quais atuam como células apresentadoras de antígenos. Os imuno-complexos que são formados por auto-anticorpos e antígenos estimulam os macrófagos a expressarem o TNF, promovendo inflamação. A inflamação pode ser uma fonte de morte celular (necrose), induzindo a formação de novos auto-anticorpos (Aringer, 2003; Postal, 2011).

O papel do TNF- α na patogênese do LES permanece controverso, pois tem sido descrito seu papel tanto protetor como prejudicial em diferentes modelos animais (Yap, 2010).

1.7.1 TNF- α e o tecido adiposo

A obesidade é a expansão do tecido adiposo e está associada a um estado inflamatório crônico no tecido adiposo, onde os macrófagos têm papel fundamental. O tecido adiposo alterado promove o aumento da liberação de ácidos graxos livres, de hormônios e de moléculas pró-inflamatórias. O aumento da adiposidade resulta em um aumento da secreção da citocina inflamatória fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), que estimula a liberação de MCP-1 (Monocyte chemotactic protein-1) pelos pré-

adipócitos e pelas células endoteliais, atraindo os macrófagos para o tecido adiposo (Ferrannini, 1997).

Dessa forma apenas uma parte do TNF- α derivado do tecido adiposo se origina do próprio adipócito; uma considerável parte pode ser secretada por macrófagos infiltrados no tecido, fato importante na obesidade (Weisberg, 2003). O ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) de TNF- α no tecido adiposo está positivamente correlacionado com o IMC, porcentagem de gordura corporal e hiperinsulinemia, sendo que a redução de massa corporal diminui a concentração circulante dessa adipocina (Jellema, 2004; Xenachis, 2001)

O TNF- α , citocina imunoregulatória e pró-inflamatória, foi o primeiro a ter sua expressão gênica identificada no tecido adiposo branco (TAB) de roedores, estando notadamente elevada em modelos de obesidade, essa citocina tem influencia no metabolismo do carboidrato e dos lipídeos (Hotamisligil, 1993; Hotamisligil, 1994; Kern, 2001).

2. JUSTIFICATIVA

Os pacientes com LES apresentam maior risco para o desenvolvimento de DCVs e não há estudos sobre a avaliação da síndrome metabólica em conjunto com a avaliação da composição corporal em pacientes com LESj

3. OBJETIVOS

3.1 *Objetivo geral*

Determinar a prevalência de SM e a composição corporal em pacientes com LESj.

3.2 *Objetivos específicos*

- Analisar a prevalência de SM em pacientes LESj
- Verificar a distribuição de gordura corporal no LESj
- Correlacionar a prevalência de SM, distribuição de gordura corporal, níveis de TNF- α e os índices de atividade e dano da doença no LESj.

4. HIPÓTESE

A prevalência de SM está mais elevada em pacientes com LESj do que em indivíduos saudáveis

Pacientes com LESj apresentam distribuição corporal de gordura diferentes do que controles

A ocorrência de SM tem correlação com a porcentagem de gordura, TNF- α e uso de corticosteróide nos pacientes com LESj

5. MÉTODO

5.1 Tipo de estudo

Tratou-se de um estudo transversal, aberto, com grupo controle.

5.2 Seleção dos pacientes

Foram selecionados 64 pacientes consecutivos com LESj, acompanhados no ambulatório de Reumatologia e de Reumatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UNICAMP, no período de dezembro de 2010 a agosto de 2012, cujas manifestações clínicas e laboratoriais são rotineiramente estudadas de acordo com protocolo estabelecido.

5.2.1 Critérios de inclusão

- Pacientes com diagnóstico de LES segundo os critérios estabelecidos pelo ACR (Tan, 1982; Hodgeberg, 1997) acompanhados rotineiramente nos ambulatórios da UNICAMP.
- Pacientes com início da doença antes dos 16 anos.

5.2.2 Critérios de exclusão

- Não tinham diagnóstico definitivo de LESj.
- Apresentaram contra-indicação para realização dos exames.

5.3 Seleção do grupo controle

O grupo controle foi constituído por voluntários sadios com idade e distribuição de gênero semelhantes ao grupo de pacientes com LESj. Foram recrutados

parentes, colegas e vizinhos dos pacientes e pesquisadores, e filhos dos funcionários do hospital.

5.4 *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)*

Todos os pacientes e controles ou seus responsáveis foram previamente informados e assinaram o TCLE, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP (nº 920/2007).

5.5 *Análise Clínica e Laboratorial*

As variáveis clínicas, laboratoriais e o uso de imunossupressores que se seguem foram analisados em diferentes tempos: ao diagnóstico do LES (definido como manifestações iniciadas durante os primeiros 6 meses após o diagnóstico, durante a evolução da doença (após os primeiros 6 meses) e no mês anterior a coleta de sangue. Manifestações pregressas foram analisadas através da revisão do prontuário médico. Forão analisadas as seguintes manifestações clínicas, laboratoriais e de tratamento: presença de adinamia; emagrecimento (> 4 kg); febre ($\geq 37,8^{\circ}$ C); artrite (não erosiva em duas ou mais articulações periféricas, vista pelo médico); necrose asséptica (documentada por radiografia simples, cintilografia ou ressonância magnética); deformidades articulares (geralmente redutíveis vistas pelo médico); eritema malar (eritema fixo sobre as eminências malares e/ou pregas naso-labiais); lesões discóides (placas eritematosas com descamação podendo ocorrer atrofia nas lesões antigas); alopecia; úlcera oral e/ou nasal (ulceração oral e/ou em nasofaringe, geralmente dolorosa, observadas por médico); fotossensibilidade (“rash” cutâneo resultado da exposição à luz solar, relatado na história clínica ou observada por médico); nefrite (definida pela presença de proteinúria maior que 0,5 g/L em 24 horas, aumento

progressivo de creatinina sérica ou ainda alterações histopatológicas quando compatíveis com nefrite lúpica, segundo critérios da OMS); hipertensão arterial sistólica (HAS): pressão sistólica maior que 140 mmHg e/ou pressão diastólica maior que 90 mmHg; síndrome nefrótica (proteinúria maior que 3 g/L em 24 horas); serosite (presença de pleurite, pericardite ou ambas documentada no exame clínico e por imagem); outras manifestações pulmonares como hipertensão pulmonar, pneumonite e hemorragia pulmonar; outras manifestações cardíacas como miocardite, endocardite própria do LES e infarto do miocárdio; miopatia (revelada por fraqueza muscular, alterações enzimáticas, alterações da biópsia muscular e /ou da eletromiografia). Outros fatores avaliados forão: envolvimento intestinal, hepático, e do sistema retículo-endotelial, presença de tromboembolismo pulmonar e alterações oculares e a presença do fenômeno de *Raynaud*.

Os seguintes exames, solicitados rotineiramente no diagnóstico e monitoramento do LES foram realizados de acordo com as técnicas utilizadas no Laboratório de Patologia Clínica e no Laboratório de Investigação em Alergia e Imunologia/UNICAMP. Serão considerados: leucopenia (< 4000 células/mm³); linfopenia (< 1500 cels/mm³); anemia hemolítica (Coombs direto positivo); trombocitopenia (< 100000 cels/mm³); proteína C reativa (por PCR – ultra sensível); velocidade de hemossedimentação (VHS) (por Método de Westergren automatizado); colesterol total, LDL, triglicérides e HDL (por método colorimétrico, 12 horas de jejum), glicemia de jejum (por método colorimétrico); fator anti-núcleo (FAN) (por imunofluorescência indireta, positivo em títulos maiores que 1:80); anticorpo anti-DNA (por imunofluorescência indireta com *Crithidia luciliae* como substrato); anticorpo anti-Sm (por imunodifusão dupla); Anticorpo anti cardiolipina (por método imunoenzimático); anticoagulante lúpico (por TTPA e Russel).

5.6 *Uso de medicação*

A terapêutica atual e pregressa foi analisada através da revisão de prontuários. Foram registradas as prescrições de corticoesteróides, antimaláricos e imunossupressores. Doses orais e parenterais de corticosteróide foram analisadas e convertidas em doses equivalentes de prednisona.

5.7 *Análises de indicadores de doença*

3.7.1 *Índice de atividade da doença*

Definiu-se como atividade todas as manifestações reversíveis que resultaram diretamente do processo inflamatório. A atividade da doença foi avaliada pelo *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) (Petri, 1999), composto por 24 manifestações incluindo sinais, sintomas e testes laboratoriais. O índice utiliza uma pontuação ponderada com escores variando de 0-105. A doença foi considerada ativa se a somatória de pontos do SLEDAI fosse ≥ 3 (Yee, 2011).

Estudos de sensibilidade e validade da medida em pacientes pediátricos foram conduzidos por Brunner e colaboradores (Brunner, 1999) e seu uso foi considerado adequado. A aplicabilidade em crianças brasileiras foi testada em estudo conduzido pelo Instituto da Criança – Universidade de São Paulo (USP) e a Santa Casa de São Paulo e os resultados sugeriram que o instrumento pode ser usado para a verificação nessa população (Machado, 2005; Okuda, 1995).

3.7.2 *Índice de dano cumulativo*

Definiu-se como dano as alterações persistentes (anatômicas, fisiológicas ou patológicas) que resultam da atividade inflamatória prévias causando atrofia, cicatrizes

ou fibrose, assim como as complicações do tratamento e outros eventos (Machado, 2005). As alterações eram irreversíveis e cumulativas e/ou presentes por pelo menos 6 meses. O dano cumulativo foi avaliado pelo Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology- damage index (SLICC/ACR-DI) no dia dos exames laboratoriais (Gladman, 1996). Os escores variam de 0 a 47 e a presença de dano foi confirmada se escore ≥ 1 .

Não há estudos de validação do uso do instrumento em crianças, mas a relação entre atividade cumulativa da doença e dano acumulado encontrada em diversos estudos (Tucker, 1994; Stoll, 2004) apoia a validade do índice para essa população.

Dada à capacidade regenerativa própria da infância, modificações no índice têm sido sugeridas, dentre elas: o uso de pesos nos domínios, integração de itens como atraso no crescimento e início da puberdade (Brunner, 2002; Machado, 2005; Gutierrez-Suarez, 2006).

5.8 Análise da síndrome metabólica

Para a análise da SM nós avaliamos os seguintes itens:

A pressão arterial foi medida com esfigmomanômetro de mercúrio-padrão, correspondendo à pressão sistólica ao aparecimento do primeiro ruído dos sons de *Korotkoff*, enquanto a pressão diastólica ao desaparecimento dos mesmos (fase V de *Korotkoff*) (Martins, 2003). As medidas de normalidades foram definidas de acordo com a faixa etária.

A altura foi medida em metros, com os indivíduos descalços, mantendo-se em posição ereta e olhando o infinito, com as costas e a parte posterior dos joelhos, encostados à parede (Martins, 2003).

O peso foi medido em quilogramas, mediante o emprego de balanças tipo *Filizola*, com capacidade de até 150 Kg e mostrador subdividido de 100 em 100 g (Martins, 2003).

A cintura abdominal foi medida em cm, com fita métrica inelástica, no ponto médio entre a crista ilíaca e a face externa da última costela (Martins, 2003).

O quadril foi medido em cm, com fita inelástica, no ponto onde se localiza o perímetro de maior extensão entre os quadris e as nádegas (Martins, 2003).

Nós utilizamos o critério do IDF para analisar a SM e os valores de referência que foram descritos nas tabelas 1 e 2.

5.9 Investigação laboratorial

Foram coletados 10 mL de sangue periférico de cada paciente. As amostras de sangue foram centrifugadas a 3000 rotações por minuto (rpm) por 15 minutos, o soro foi imediatamente separado do precipitado de células e aliquoteado em tubos tipo Eppendorf® e conservadas a -80°, para posterior análise no Laboratório de Reumatologia da FCM - Unicamp.

As amostras de soro foram utilizadas para a dosagem dos níveis de TNF- α pelo método de *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) (Li, 2006).

5.10 Técnica de Elisa

A amostra utilizada foi soro, a partir de sangue total, colhido em tudo seco com gel. Esperamos a amostra de sangue total coagular, a temperatura ambiente por 30 minutos. O tubo com a amostra de sangue foi centrifugado a 4000 rpm por 10 minutos.

PREPARO DE REAGENTES:

1. Solução de lavagem: 100 mL do concentrado foram diluídos em água destilada e/ou deionizada para obtenção de um volume final de 1000 mL.

2. Substrato: O substrato liofilizado foi reconstituído com 6,0 mL de diluente de substrato, 10 minutos antes do uso.

3. O amplificador liofilizado foi reconstituído com de 6,0 mL de diluente do amplificador, 10 minutos antes do uso.

4. Padrão: A solução padrão foi reconstituída com o diluente Calibrador, segundo as especificações impressas no rótulo do frasco do padrão para produzir uma solução estoque.

a. Tubos de polipropileno foram utilizados para montagem da curva de calibração. 500 µL de Calibrador Diluente foram pipetados em cada tubo. A solução estoque foi utilizada para produzir uma série de diluição. Cada tubo foi homogeneizado cuidadosamente antes da próxima transferência. O padrão diluído serviu de padrão elevado. O Calibrador Diluente serviu como padrão zero (0 pg/mL).

PROCEDIMENTO:

1. Todos os reagentes, amostras e padrões de trabalho foram preparados previamente, conforme indicado nas seções anteriores.

2. 50 µL de Diluente de amostra foram adicionados em todos os poços.

3. 200 µL de solução padrão, amostra ou controle foram adicionados em seus respectivos poços. A microplaca foi coberta com a fita adesiva fornecida pelo kit. A microplaca foi incubada por 3 horas à temperatura ambiente.

4. Lavagem

a. O líquido dos poços foi removido por aspiração ou por inversão da microplacaplaca, descartando o conteúdo.

b. O excesso de líquido foi retirado, segurando firmemente a microplaca, pressionando-a em toalha de papel limpa, por 5 vezes.

c. Foram colocados 400 μL de tampão de lavagem em cada poço da microplaca, utilizando uma pipeta multicanal automática.

d. O líquido dos poços foi removido por aspiração ou por inversão da microplacaplaca, descartando o conteúdo.

e. Os passos b, c, d foram repetidos por 5X para um total de seis lavagens.

5. Foram adicionados 200 μL de Conjugado em cada poço. A microplaca foi coberta com a fita adesiva fornecida pelo kit. A microplaca foi incubada por 2 horas à temperatura ambiente.

6. A lavagem (passo 5) foi realizada novamente.

7. Foram adicionados 50 μL de Sustrato em cada poço. A microplaca foi coberta com a fita adesiva fornecida pelo kit. A microplaca foi incubada por 1 hora à temperatura ambiente. Após incubação a placa não foi lavada.

8. Foram adicionados 50 μL de Amplificador em cada poço. A microplaca foi coberta com a fita adesiva fornecida pelo kit. A microplaca foi incubada por 30 minutos

à temperatura ambiente. A adição do Amplificador iniciou o desenvolvimento da cor da solução. Após incubação a placa não foi lavada.

9. Foram adicionados 50 μ L de solução de parada em cada poço. A adição da solução de parada não afetou a cor dos poços.

10. A densidade óptica de cada poço foi determinada por uma leitora de microplacas ajustada para 490 nm, no prazo de 30 minutos depois de colocada solução de parada.

5.10.1 Obtenção de resultados

Após obtenção da média das duplicatas (absorbância), foi subtraída a média do padrão zero. A curva padrão foi desenhada a partir da densidade óptica (absorbância) e as concentrações dos padrões já conhecidos. Os dados puderam ser linearizados por log/log.

Para determinar a concentração de cada citocina de cada amostra, primeiro, encontrou-se o valor da absorbância no eixo-y e estendeu-se uma linha horizontal para a curva padrão. No ponto de intersecção, estendeu-se uma linha vertical para o eixo-x e leu-se a concentração correspondente a citocina.

5.11 Análise de absorptometria por raio-x de dupla energia (DXA)

A composição corporal foi avaliada através da DXA, seu princípio físico básico é a utilização de uma fonte de raios X com um filtro que converte o feixe de raios X em picos foto-elétricos de baixa e alta energia que atravessam o corpo do indivíduo. A obtenção da composição corporal é feita através da medida de atenuação dos picos

fotoelétricos no corpo. As recomendações são as seguintes: Não utilizar medicamentos diuréticos nos 7 dias que antecedem o teste; manter-se em jejum nas 4 horas que antecedem o teste, não ingerir bebidas alcoólicas nas 48 horas que antecedem o teste; não realizar atividades físicas extenuantes nas 24 horas anteriores ao teste, urinar pelo menos 30 minutos antes do teste, permanecer 5 a 10 minutos deitado em decúbito dorsal em total repouso antes do teste. Após o teste, ainda assim, só se deve aceita-lo se a massa magra estiver entre 69 a 73,5%.

Os pacientes usaram apenas um avental, ficaram descalços, sem brincos, anéis, próteses dentárias e outros tipos de materiais. Foi solicitado ao paciente deitar-se na mesa em decúbito dorsal, mantendo os braços e pernas afastados do corpo e permanecer imóvel para ser realizado um “scan” de corpo inteiro que levou em média 10-15 minutos.

5.12 Análise do IAC

O cálculo do IAC sugerido por seus autores foi feito com a medida da altura e da cintura do quadril seguindo a seguinte fórmula: $IAC = ((\text{circunferência do quadril})/(\text{altura})^{1.5}) - 18$ (Bergman, 2011).

5.13 Análise do IMC

O IMC foi calculado através da fórmula: peso (kg) dividido pela altura (m) ao quadrado (kg/m^2). Utilizamos os critérios da OMS para definir o estado nutricional (WHO, 2000) e também utilizamos os valores de referência de IMC para crianças e adolescentes entre 2 e 18 anos no início do estudo foram retirados de estudo previamente publicado (Conde, 2006).

5.14 Análise estatística

Para a determinação dos resultados foi utilizado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Para variáveis de distribuição normal foi utilizado o teste T. Para as variáveis não-normais foram utilizados o teste de Mann-Whitney, o teste exato de Fischer foi utilizado para comparar as variáveis categóricas e a correlação de Spearman para correlacionar as variáveis contínuas. Para todas as análises, $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

6. RESULTADOS

6.1 Capítulo 1 Comparação entre o índice de massa corporal e o índice de adiposidade corporal em pacientes com LESj

6.1.1 *Dados demográficos*

Foram incluídos 64 pacientes com LESj consecutivos e 64 controles saudáveis. Os pacientes tinham média de idade de 17,64 anos [desvio padrão (SD) \pm 4,2 anos]. A média da duração da doença foi 5,14 anos (DP \pm 4,05). O grupo controle foi pareado por idade, com média de idade de 17,53 anos (DP \pm 5,93 anos) ($p = 0,903$).

6.1.2 *Características antropométricas*

Os pacientes com LESj apresentaram menor altura [mediana 1,56m (1,2 - 1,7)] quando comparados com os controles [mediana 1,63m (1,15 - 1,8), $p = 0,01$]. Pacientes com LESj [mediana 54,5 kg (30 - 82,70)] e controles [mediana 60 Kg; (20-108)] ($p = 0,114$) tiveram peso semelhante. A medida de CQ não foi significativamente diferente entre os pacientes com LESj [mediana 79,2 centímetros (34-104)] e os controles [mediana 76,5 centímetros (54-109)] ($p = 0,085$), bem como CA entre pacientes com LESj [mediana 92 centímetros (72-117)] e controles [mediana 95 centímetros (51-122)] ($p = 0,055$). Pacientes com LESj apresentaram maior medida de RCQ [mediana 0,88 (0,4-1,1)] quando comparados com os controles [mediana 0,82 (0,59-1,33)] ($p < 0,001$). Observamos uma correlação inversa entre a altura e dose cumulativa de corticosteróides ajustado pelo peso ($r = -0,429$ $p = 0,005$). Não foram encontradas correlações entre as medidas abdominais com todas as outras variáveis.

6.1.3 *Análise do IMC*

Pacientes com LESj tinham um IMC semelhante (mediana = 21,28 kg/m²; intervalo 16,1-31,1) quando comparados aos controles (mediana 21,78 kg/m²; intervalo: 14,3-31,2; p = 0,978). Três (4,7%) pacientes e 2 (3%) controles foram classificados como baixo peso (p = 0,848), 43 (67,2%) pacientes e 44 (66,6%) controles como peso ideal (p = 0,848), 16 (25% pacientes) e 13 (19,6%) controles como excesso de peso (p = 0,848), 2 (3,1%) pacientes, e 7 (10,6%) controles como a obesidade (p = 0,848). Observou-se uma correlação entre IMC e CA (r = 0,58, p <0,001), CQ (r = 0,53, p <0,001) e, também, entre o IMC e peso (r = 0,72, p <0,001). Não observamos nenhuma correlação entre IMC e SLICC, SLEDAI e dose de corticosteróide cumulativo.

6.1.4 *Análise do IAC*

Pacientes com LES apresentaram uma IAC semelhante (mediana = 27,9 kg/m²; intervalo 19,9-55,2) do que os controles (mediana = 27,8 kg/m²; intervalo 14,3-31,2; p = 0,978). Oito (14,8%) pacientes e 2 (3%) controles foram classificados como baixo peso (p = 0,108), 41 (76%) pacientes e 56 (84,8%) controles como peso ideal (p = 0,108), 13 (24,1%) pacientes e cinco (7,5%) controles como excesso de peso (p = 0,108), 2 (3,7%) pacientes e 3 (4,5%) controles como a obesidade (p = 0,108). Observou-se uma correlação entre o IAC e CA (r = 0,36, p <0,001) e CQ (r = 0,39, p <0,001) e, também, entre o IAC e altura (r = -0,45, p <0,001). Observou-se também uma correlação entre o IAC e o IMC (r = 0,48, p <0,001). Não observamos nenhuma correlação entre IAC e SLICC, SLEDAI e dose de corticosteróide cumulativo.

6.1.5 Análises DXA

Os dados serão apresentados em mediana e os intervalos (mínimo e máximo).

Ao analisar o corpo todo, observou-se uma massa de gordura de 19904.2g (intervalo 7679.9g - 36620.1g), massa magra de 34934.5g (intervalo 25319.6g - 52140.0g) e 36,8% de gordura (intervalo 13,5-50,3 %) nos pacientes com LESj.

Observou-se uma correlação direta entre a massa gorda com o IMC ($r = 0,319$, $p = 0,037$), IAC ($r = 0,334$, $p = 0,029$), CA ($r = 0,578$, $p \leq 0,001$), CQ ($r = 0,434$, $p \leq 0,001$), RCQ ($r = 0,445$, $p \leq 0,001$).

Uma correlação direta entre a massa magra com SLEDAI ($r = 0,246$, $p = 0,019$), CA ($r = 0,409$, $p = 0,005$), CQ ($r = 0,472$, $p = 0,001$) e uma correlação inversa entre a massa magra com SLICC ($r = -0,395$, $p = 0,011$).

Uma correlação direta entre a porcentagem de gordura com SLEDAI ajustado ao longo do tempo ($r = 0,402$, $p = 0,008$), IMC ($r = 0,353$, $p = 0,017$), CA ($r = 0,450$, $p = 0,002$) e CA/CQ ($r = 0,474$; $p = 0,001$), as correlações inversas foram observadas entre porcentagem de gordura e duração da doença ($r = -0,370$, $p = 0,012$) e com a altura ($r = -0,377$, $p = 0,011$).

Ao analisar a região do tronco, os pacientes LESj apresentaram em média 8341.6g massa de gordura (intervalo 2985.2g - 17595g), 16647.5g de massa magra (intervalo 11245.6g - 26196.3g) e porcentagem de gordura de 42,3% (intervalo 12,1-54,4%). A massa gorda tronco foi diretamente correlacionada com CA ($r = 0,563$, $p \leq 0,001$), CQ ($r = 0,377$, $p \leq 0,001$), RCQ ($r = 0,502$, $p \leq 0,001$) e inversamente relacionados com a dose de corticosteróide ajustado pelo peso ($r = -0,392$, $p = 0,010$). A massa magra do tronco foi diretamente correlacionada com CA ($r = 0,341$, $p = 0,022$) e CQ ($r = 0,431$, $p = 0,003$) e inversamente correlacionada com SLICC ($r = -0,319$, $p = 0,042$) e dose de corticosteróide ajustado pelo peso ($r = -0,347$, $p = 0,024$).

A porcentagem de gordura na região do tronco foi diretamente correlacionada com SLEDAI ajustado ao longo do tempo ($r = 0,402$, $p = 0,005$), CA ($r = 0.431$, $p = 0,003$) e RCQ ($r = 0.515$, $p < 0,001$); correlações inversas foram observadas entre porcentagem de gordura na região do tronco e duração da doença ($r = -0.408$, $p = 0,005$) e altura ($r = -0.381$, $p = 0,010$).

6.2 Capítulo 2 Prevalência e fatores da Síndrome Metabólica em pacientes com LESj

6.2.1 *Dados Demográficos*

Foram incluídos 64 pacientes consecutivos com LESj. Sessenta (94%) pacientes eram do sexo feminino, com média de idade de 16,9 anos [desvio padrão (SD) $\pm 3,8$ anos, faixa 9-30]. A média de duração da doença foi de 5,1 anos (DP $\pm 4,1$; faixa 0-14 anos). O grupo controle consistiu de 54 controles saudáveis (50 mulheres), com média de idade de 16,8 (DP $\pm 4,9$ anos, faixa 6-28 anos). Com base na definição da OMS, observamos 2 (3,1%) pacientes com LESj classificados com SM. Doze pacientes (18,7%) preencheram os critérios de SM de acordo com o NCEP-ATP III e 11 (17,2%) de acordo com o critério da IDF. Nenhum controle preencheu quaisquer critérios para a SM. A prevalência de SM foi significativamente maior em pacientes com LESj quando comparados aos controles segundo os critérios do NCEP-ATPIII ($p < 0,001$) e IDF ($p < 0,001$).

Tabela 1: Fatores clínico, laboratorial e de tratamento obtidos da data mais próxima ao exame de perfil lipídico relacionados com a atividade da doença dos pacientes com LESj com e sem síndrome metabólica de acordo com IDF.

Manifestações	Pacientes com SM N=11	Pacientes sem SM N=53
Clínicos		
Rash Malar	8 (72.7%)	29 (54.7%)
Úlceras	7 (63.6%)*	7 (13.2%)
Manifestações Neurológicas	4 (36.3%)	37 (69.8%)*
Vasculite	4 (36.3%)	12 (22.6%)
Alopecia	4 (36.3%)	24 (45.3%)
Febre	4 (36.3%)	15 (28.3%)
Nefrite	3 (27.3%)*	2 (3.7%)
Artrite	2 (18.1%)	15 (28.3%)
Miosite	---	3 (5.6%)
Pericardite	---	2 (3.7%)
Laboratoriais		
Diminuição de Complemento	10 (91%)	40 (75.4%)
dsDNA	9 (81.8%)	27 (51%)
Hematuria	6 (54.5%)	25 (47.1%)
Leucocitúria	5 (45.4%)	33 (62.2%)
Proteinúria	3 (27.3%)	16 (30.1%)
Leucopenia	1 (9.1%)	10 (18.8%)
Tratamento		
Prednisona	11 (100%)	50 (94.3%)
Hidroxicloroquina	7 (63.6%)	29 (54.7%)
Azatioprina	4 (36.3%)	33 (62.2%)
Ciclosporina	2 (18.2%)	12 (22.6%)
Micofenolato mofetil	2 (18.2%)	6 (11.3%)
Metotrexate	1 (9.1%)	4 (7.5%)

*p<0,005

Trinta e um pacientes com LESj [média de idade de 14,1 anos (DP) \pm 2,2 anos)] e 30 controles saudáveis [média de idade de 12,9 (DP \pm 2,7 anos) tinham <18 anos e 33 pacientes com LESj [média de idade de 20,7 anos (DP) \pm 2,9 anos e 24 controles saudáveis [idade média de 21,7 (DP \pm 1,5 anos)] tinham \geq 18 anos no início

do estudo. Não observamos diferença estatisticamente significativa em relação a idade atual, idade ao diagnóstico entre os grupos e em relação ao gênero entre pacientes com LES e controles menores de 18 anos

Tabela 2: Dados demográficos dos pacientes com LESj e controles divididos em menores e maiores/igual a 18 anos de idade atual

	Paciente acima de 18 anos N=33	Controles acima de 18 anos N=24	Paciente abaixo de 18 anos N=31	Controle abaixo de 18 anos N=30
Idade média±DP Maximo Minimo	20.75±2.9 30 18	21.7±1.5 24 19	14.2±2.24 17 9	13±2.77 17 7
Gênero Feminino (%)	93.75*	75	93.5	80
Idade no diagnóstico média±DP Maximo Minimo	13.6±3.7 16 6	---	11.2±3.3 16 4	---
Duração da doença média±DP	7.2±4*	---	3.4±3.6	---

*p<0,05

6.2.2 Indivíduos < 18 anos

6.2.2.1 Características antropométricas

Nós observamos maior CA ($90,4 \pm 8,5$ vs $73,8 \pm 7,7$, $p = 0,013$) e maior RCQ ($0,87 \pm 0,1$ vs $0,83 \pm 0,1$, $p = 0,009$) nos pacientes com LESj quando comparados aos controles. Não observamos nenhuma diferença em relação ao peso, altura e IMC foi observada entre os grupos.

6.2.2.2 Prevalência de SM de acordo com os diferentes critérios

Observamos a presença de SM de acordo com a OMS em 2 (6,4%) pacientes ($p=0,492$), de acordo com o NCEP-ATPIII 9 (29%) pacientes ($p=0,001$) e de acordo

com o IDF 8 (25,8%) pacientes ($p=0,005$) com LESj. Nenhum controle dessa faixa etária preencheu os critérios para a SM independentemente da definição utilizada. Nenhuma diferença significativa entre os critérios da OMS foi observada entre os grupos ($p = 0,492$), no entanto, um número significativamente menor de pacientes <18 preencheram os critérios da OMS, uma vez que a dislipidemia é essencial para o diagnóstico. SM foi mais prevalente em pacientes com LES <18 quando comparados aos controles, usando tanto o critério NCEP-ATPIII ($p = 0,001$) quanto do IDF ($p = 0,002$). Não há diferença na prevalência de SM quando comparamos os critérios do NCEP-ATPIII e IDF ($p = 0,072$). Usando os valores de referência do IDF ajustados para idade, as características de SM mais freqüente nos pacientes com LESj foram hipercolesterolemia em 7 (22,5%) pacientes e 1 (3,33%) controle ($p=0,239$), baixos níveis de HDL-C em 13 (42%) pacientes e nenhum controle ($p=0,116$); elevados de LDL-C em 1 (3,22%) paciente e em nenhum controle <18 ($p=0,391$), hipertrigliceridemia em 9 (29%) pacientes e nenhum controle ($p=0,028$). A intolerância a glicose estava presente em 2 (6,4%) pacientes e em nenhum controle ($p=0,527$).

A HAS foi diagnosticada em 2 (6,4%) pacientes com LESj e em nenhum dos controles ($p=0,492$). A microalbuminúria foi observada em 4 (13%) pacientes com LESj e em nenhum dos controles ($p=0,042$). HAS e microalbuminúria foram características menos frequentemente observada em nosso grupo.

6.2.2.3 Significancia clinica da SM

Observamos uma correlação positiva entre a presença de SM segundo o critério da NCEP-ATPIII e pontuações do SLICC ($r = 0,420$, $p = 0,023$). Não foi observada outras correlações.

6.2.3 Indivíduos ≥ 18 anos

6.2.3.1 Características antropométricas

Controles ≥ 18 anos tinham peso ($p = 0,043$) e CQ ($p = 0,003$) significativamente maior do que pacientes com LESj, porém pacientes com LESj apresentaram RCQ significativamente maior do que os controles ($p = 0,018$). Nenhuma diferença no IMC ($p = 0,316$) foi observada entre os grupos.

6.2.3.2 Prevalência de SM de acordo com os diferentes critérios

A prevalência da SM nos pacientes foi de 9,1% (3 pacientes) de acordo com ambos IDF ($p=0,13$) e NCEP-ATPIII critérios ($p=0,13$). Nenhum dos pacientes foi classificado com SM pelo critério da OMS. Os controles ≥ 18 anos não preencheram os critérios para SM, independentemente da definição utilizada. Não foi observada diferença entre a prevalência de SM de acordo com os diferentes critérios entre pacientes e controles ≥ 18 anos. Usando os valores de corte de IDF observamos hipercolesterolemia em 7 (21,2%) pacientes e um (4,1%) controle ($p < 0,001$), baixos níveis de HDL-C em 5 (15,1%) pacientes e um controle (4,1%) ($p = 0,463$), altos níveis de LDL-C em 13 (39,4%) pacientes e cinco (20,8%) controles ($p < 0,001$), hipertrigliceridemia em 9 (27,3%) pacientes e nenhum controle ($p < 0,001$).

A HAS foi diagnosticada em 4 (12,1%) pacientes com LES e em nenhum dos controles ($p = 0,130$). Não observamos microalbuminúria em nenhum paciente com LESj e nenhum controle ($p = 0,42$). HAS e microalbuminúria características menos frequentemente observada em nosso grupo.

6.2.3.3 Significancia clínica da SM

Observamos uma correlação positiva entre a presença de SM segundo o critério da IDF e SLEDAI ajustado ao longo do tempo ($r = 0,229$, $p = 0,033$). Não houve correlação entre as demais variáveis.

6.3 Capítulo 3. *TNF- α* e SM

6.3.1 *Dados demográficos*

Foram incluídos 60 (57 mulheres) pacientes consecutivos com LESj com média de idade de 17,85 anos (DP \pm 3,91 anos; intervalo 9-37). O tempo de doença foi de 5,38 anos (DP \pm 4,25; intervalo 0-26 anos) e 57 (52 mulheres) indivíduos controles com média de idade de 19,30 anos (DP \pm 4,97 anos; intervalo 6-30 anos).

6.3.2 *Dosagem dos níveis séricos de TNF- α*

Níveis de TNF- α foram significativamente maiores em pacientes com LESj (4,47pg/mL \pm 8,95) quando comparados aos controles (2,33pg/mL \pm 2,38) (p=0,004). Níveis de TNF- α (p=0,014) foram significativamente maiores em pacientes com doença ativa (SLEDAI \geq 3), quando comparados a pacientes com doença inativa. Além disso, níveis de TNF- α correlacionaram-se diretamente com a pontuação do SLEDAI (r=0,39; p=0,002) e com a dose total de corticosteróide (r=0,28;p=0,035).

Observamos associações entre os níveis de TNF- α e a porcentagem de gordura na região do tronco (p=0,046) e com a massa gorda também da região do tronco (p=0,035).

7. DISCUSSÃO

Os pacientes com LES têm 5 - a 6 vezes mais chances para DCV, e este excesso de risco é especialmente pronunciada em mulheres mais jovens (Urowitz, 1976). O efeito do distúrbio metabólico e em particular o papel de SM sobre o risco cardiovascular no LES ganhou atenção nos últimos anos, pois pode contribuir para aumentar esse risco (Manzi, 1997).

7.1 Medidas antropométricas – IMC, IAC e DXA

Este é o primeiro estudo focado em indivíduos com LES, utilizando o IAC em nesses pacientes. Analisando as medidas antropométricas observou-se que os controles saudáveis eram mais altos do que os pacientes com LESj ($p=0,01$). Observou-se também uma maior RCQ em pacientes com LESj quando comparado ao grupo controle ($p < 0,001$), mas não houve diferença nas medições individuais de CA e CQ. Não existem dados sobre medidas antropométricas em pacientes com LESj, mas o aumento de CA foi observada em pacientes adultos com LES (Katz, 2011) e associada à SM (Sabio, 2008; Negrón, 2008; Mok, 2010). Observou-se também uma correlação entre a altura e dose cumulativa de corticosteróides ajustado pelo peso ($r = -0,429$ $p = 0,005$) em pacientes com LESj, o que era esperado porque o já se sabe que um dos possíveis efeitos dos glicocorticóides são a redução da velocidade de crescimento em crianças (Lee, 2005; Shamir, 2007). O IMC tem algumas limitações bem conhecidas. Primeiro é particularmente impreciso em indivíduos que apresentam uma massa corporal magra alta (Mok, 2010); segundo o IMC não considera as diferenças entre homens e mulheres e terceiro o IMC não é um bom método para classificar crianças, uma vez que não leva em conta os padrões de crescimento infantil e as mudanças substanciais de massa corporal com a idade (Mok, 2010; Rolland-Cachera, 1982; Cole, 1995; Cole, 2000). Portanto o IMC infantil por si só não consegue identificar adequadamente aqueles que

vão estar em risco aumentado dos efeitos adversos cardiovasculares na adolescência (Lee, 2005). No entanto o IMC ainda é comumente aplicado para classificar sobrepeso e obesidade (Marieke, 2012). Para superar as limitações do IMC, nós separamos os indivíduos em subgrupos entre 2 a 18 anos para medir a obesidade em crianças e adolescentes; o excesso de peso e obesidade foram classificados utilizando cutoffs de prévio estudo de autores brasileiros (Katz, 2011). Observou-se correlação com o IMC e CA ($r = 0,58$, $p < 0,001$) e CQ ($r = 0,53$, $p < 0,001$) nos pacientes com LESj e entre IMC e peso ($r = 0,86$, $p < 0,001$), altura ($r = 0,26$, $p = 0,030$), CA ($r = 0,59$, $p < 0,001$) e CQ ($r = 0,55$, $p < 0,001$) nos controles. Não observamos nenhuma correlação entre IMC e SLICC e, SLEDAI. Também não há associação entre IMC e dose de corticosteróides, SLICC e SLEDAI, previamente já foi observada que o uso dessas drogas não é determinante para o IMC (Freedman, 2011).

Não há estudos que analisaram o IMC em pacientes com LESj, porém maior prevalência de obesidade foi observada em pacientes adultos com LES (Chaiamnuay, 2007) e sua freqüente ocorrência em pacientes adultos com LES com SM (Sabio, 2008; Mok, 2010; El Magadmi, 2006), e não sendo associada com SLICC e SLEDAI (Chaiamnuay, 2007). O uso de CQ em sua fórmula supõe uma importante vantagem conceitual do IAC sobre o IMC, porque as diferenças entre homens e mulheres quanto à adiposidade são refletidas mais adequadamente usando a medida de CQ do que elas as medidas consideradas no IMC (Schulze, 2012; Heitmann, 2011). Em nosso estudo, não observamos diferenças na classificação do IMC entre os pacientes e controles. Nossos resultados não mostraram diferença significativa em relação a CA entre pacientes e controles ($p = 0,055$), mas observou-se uma correlação entre CA e IMC ($r = 0,53$, $p < 0,001$) e o IAC ($r = 0,39$, $p < 0,001$) nos pacientes com LESj. Utilizando a classificação do IAC, nós também não observamos diferenças entre os pacientes com

LESj e controles. Observamos uma correlação entre o IAC e CA ($r = 0,36$, $p < 0,001$) e CQ ($r = 0,39$, $p < 0,001$), como esperado e, também, entre o IAC e altura ($r = -0,45$, $p < 0,001$). Não observamos nenhuma correlação entre IAC e SLICC e SLEDAI.

Comparando o IMC e o IAC enquanto classificatórios de obesidade, não foram observadas diferenças significativas sobre a mediana de cada um ou sobre a classificação de gordura entre pacientes com LESj e controles. Mas observou-se uma correlação entre o IAC e o IMC ($r = 0,48$, $p < 0,001$). Desta forma, não se pode afirmar que o IAC melhora os resultados de IMC em nosso grupo estudado.

Vários métodos estão disponíveis para avaliar a composição corporal (Kipen, 1998), mas a DXA ainda é considerada padrão-ouro para determinar a composição corporal (Jensen, 2008). O IAC foi um novo índice para avaliar a composição corporal através de medidas antropométricas validados pela DXA (Bergman, 2011).

A análise da DXA mostrou que em pacientes com SLEj 36,8% de massa de corpo inteiro corresponde à gordura, e 42,3% está localizada na região do tronco. Analisando todo o corpo observamos uma correlação direta entre a massa de gordura com o IMC ($r = 0,319$, $p = 0,037$), IAC ($r = 0,334$, $p = 0,029$) e medidas antropométricas analisadas, CA ($r = 0,578$, $p \leq 0,001$), CQ ($r = 0,434$, $p \leq 0,001$), RCQ ($r = 0,445$, $p \leq 0,001$), tais resultados já eram esperados uma vez que essas medidas estipulam a gordura corporal indiretamente (Despres, 2008; Alberti, 2006; Han, 1995). Em estudos prévios foi observada uma relação entre o uso de corticosteróides e o aumento da massa de gordura em adultos e crianças com LES (Mok, 2008; Lilleby, 2007). Uma correlação direta entre a massa magra com SLEDAI ($r = 0,246$, $p = 0,019$), CA ($r = 0,409$, $p = 0,005$), CQ ($r = 0,472$, $p = 0,001$) e uma correlação inversa entre a massa magra com SLICC ($r = -0,395$, $p = 0,011$), indicando que o aumento da massa magra melhore os danos cumulativos devido ao LES. Encontramos na literatura que a

utilização de corticosteróides foi relacionada com redução de massa magra e SLICC em mulheres adultas com LES (Kipen, 1998). Uma correlação direta entre a porcentagem de gordura com SLEDAI ajustado ao longo do tempo ($r = 0.402$, $p = 0,008$), IMC ($r = 0.353$, $p = 0,017$), CA ($r = 0.450$, $p = 0,002$) e RCQ ($r = 0,474$; $p = 0,001$), as correlações inversas foram observadas entre porcentagem de gordura e duração da doença ($r = -0.370$, $p = 0,012$) e com a altura ($r = -0.377$, $p = 0,011$). Não há estudos sobre a porcentagem de gordura na população LES.

Ao analisar o tronco observamos que a massa de gordura foi diretamente correlacionada com medidas antropométricas para a obesidade abdominal, CA ($r = 0,563$, $p \leq 0,001$), CQ ($r = 0,377$, $p \leq 0,001$), RCQ ($r = 0,502$, $p \leq 0,001$); massa magra foi diretamente correlacionada com CA ($r = 0,341$, $p = 0,022$) e CQ ($r = 0,431$, $p = 0,003$) e inversamente correlacionado com SLICC ($r = -0,319$, $p = 0,042$). A porcentagem de gordura foi diretamente correlacionada com SLEDAI ajustado ao longo do tempo ($r = 0.402$, $p = 0,005$), CA ($r = 0.431$, $p = 0,003$) e RCQ ($r = 0.515$, $p < 0,001$); correlação inversa foi observada entre porcentagem de gordura na região do tronco e duração da doença ($r = -0.408$, $p = 0,005$) e altura ($r = -0.381$, $p = 0,010$). Não existem estudos específicos sobre a composição corporal em região do tronco nos pacientes com LES.

O IMC ($r = 0,319$, $p = 0,037$) e o IAC ($r = 0,334$, $p = 0,029$) foram diretamente correlacionados com a massa de gordura do corpo inteiro. Em nosso estudo o IAC foi correlacionada com DXA, mas em uma menor correlação quando comparado a um estudo composto de caucasiano não-diabéticos obesos sedentários e mulheres pós-menopáusicas ($r = 0,54$) (Elisha, 2012), a pacientes com doença renal crônica (DRC) sem diálise ($r = 0,71$) (Silva, 2012), mulheres com lipodistrofia parcial familiar ($r = 0,71$) (Godoy-Matos, 2012) e, quando comparado ao estudo composto de mexicanos-

americanos e Africano-americanos que compuseram o primeiro estudo do IAC ($r = 0,85$) (Bergman, 2011). Esta diferença pode ser explicada, pelo menos em parte, pelas diferenças de etnias utilizados nestes estudos e por causa da diferença de idade uma vez que o nossos sujeitos de pesquisa eram indivíduos mais jovens. Observou-se uma correlação semelhante entre a massa de gordura total e o IAC e entre a massa total de gordura e IMC como em outros estudos disponíveis na literatura (López, 2012; Oeser, 2005; Chaiamnuay, 2007). Enquanto em um estudo que incluiu pacientes com diabetes tipo 2 a correlação com o IMC com a porcentagem de gordura corporal (homens: $r = 0,81$, mulheres: $r = 0,84$) foi maior do que com o IAC ($r = 0,68$ e $0,81$, respectivamente) (Schulze, 2012).

Apesar das vantagens do BAI em relação aos componentes da sua formula, estudos críticos surgiram a partir de várias pesquisas sobre o IAC, um estudo com adultos Europeu-americanos, a correlação entre o IAC e porcentagem de gordura foi muito melhor do que entre IMC e porcentagem de gordura, mas a correlação foi relativamente pobre (Johnson W, 2012). Há varias diferenças em relação ao valor dado a porcentagem de gordura pelo calculo do IAC e pela DXA, principalmente nos níveis mais baixos de adiposidade ($<20\%$), e ainda o IAC superestimou a porcentagem de gordura em homens (Schulze, 2012; Johnson W, 2012) e subestimou a porcentagem de gordura em mulheres (Johnson W, 2012). Estudos também mostram que o IAC foi menor ao IMC para prever parâmetros antropométricos (Melmer, 2012). Apesar do IAC parecer ser um índice razoável para aferição da gordura corporal, ainda não pode ser considerado um substituto adequado para IMC em mulheres obesas clinicamente graves (Geliebter, 2012). Sabe-se que o papel do IAC em prever futuros eventos cardiovasculares ainda precisa ser determinado, mas estudos já demonstraram que o IAC elevado está associado com dois parâmetros reduzidos de medidas da função

vascular (Martin, 2012). Em resumo, este estudo é o primeiro a investigar a concordância dos métodos mais utilizados para estimar a gordura corporal, em pacientes com LESj.

7.2 SM

No presente estudo observou-se uma prevalência de SM de aproximadamente 20% dos pacientes incluídos. No entanto, até agora nenhum estudo analisou a prevalência de SM nos pacientes com LESj, portanto, não há dados para comparação disponíveis. No entanto, a prevalência de SM já foi estudada em pacientes adultos com LES. No Tennessee (EUA), os pesquisadores encontraram uma prevalência de 32,4% em pacientes com base em definição OMS e 29,4% com base na definição do NCEP-ATP III (Chung, 2007). Na Argentina pacientes com LES apresentaram uma prevalência de 28,6% de SM com base no conceito da IDF (Bellomio, 2009). De acordo com as definições NCEP-ATP III, SM foi observada em 32,8% adulto com LES em Porto Rico (Negrón, 2008), em 16,3% na China (Mok, 2010), e de 20,6% em Espanha (Sabio, 2008). Pesquisadores brasileiros observaram uma prevalência de SM variando de 20% - 32,1% em pacientes adultos LES (Villar, 2006). Observou-se um número similar de pacientes com LES <18 anos com síndrome metabólica quando comparada com ≥ 18 anos de idade ($p = 0,202$). Surpreendentemente observamos uma menor prevalência de síndrome metabólica nos pacientes com LES ≥ 18 anos quando comparado com a prevalência da SM em coortes de adultos com LES (Chung, 2007; Negrón, 2008; Telles, 2010; Zonana-Nacach, 2008; Bellomio, 2009; Bultink, 2008; Sabio, 2008; Mok, 2010; Villar, 2006). Analisando itens individuais de critérios de SM, observou-se que pacientes com LES <18 anos apresentaram mais hipertrigliceridemia e pacientes ≥ 18 anos apresentaram mais freqüentemente hipercolesterolemia, altos níveis de LDL-C e hipertrigliceridemia, quando comparado aos controles pareados por idade e sexo.

Hipertensão arterial e microalbuminúria foram características menos frequentemente observada em nosso grupo. Estudos têm mostrado uma associação entre pacientes adultos com SM e HAS (Bellomio, 2009; Sabio, 2008), hipercolesterolemia (Sabio, 2008), altos níveis de LDL-C (Chung, 2007; Sabio, 2008) e hipertrigliceridemia (Chung, 2007). Observamos correlação do SLEDAI ajustado ao longo do tempo, calculado como um ponto sobre a curva, com a definição do IDF nos pacientes com LES ≥ 18 anos ($r = 0,229$, $p = 0,033$). Em estudos anteriores, incluindo pacientes com LES adultos houve uma associação de SM e dose cumulativa de corticosteróides (Negrón, 2008) e SLICC (Bellomio, 2009), no entanto esta associação não foi observada por outros (Chung, 2007; El Magadmi, 2006; Mok, 2010). A incidência de LESj é muito baixa (inferior a 1/100 000), o que faz com que seja difícil ter um grupo de estudo para uma pesquisa substancial (Urowitz, 1976). Por causa da ampla gama de distribuição de idade de nossos pacientes com LESj decidimos subdividir-los em dois grupos de acordo com a idade no início do estudo.

O Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos e “Nutrition Examination Survey” apontou uma prevalência de SM em geral população adulta em torno de 40%, dependendo dos critérios de definição (Cheung, 2006). Há apenas um estudo brasileiro utilizando os critérios do NCEP-ATPIII e da OMS (1998) na população em geral, ajustado para idade disponíveis para comparação (Rinaldi, 2010; Seki, 2009). O estudo que analisou a prevalência de SM nas crianças e adolescentes em sobrepeso e observaram uma taxa de prevalência entre 4 e 42,4% (Rinaldi, 2010). No estudo analisando brasileiros em idade escolar mostrou uma prevalência de 3,6% através do critério NCEP-ATPIII (Seki, 2009). No nosso grupo de controles, não observamos qualquer indivíduo com SM, no entanto, observamos hipertrigliceridemia em 1 (1,8%) e baixos níveis de HDL em 5 (9,2%) controles.

7.3 *TNF- α*

Em nosso estudo observamos um aumento dos níveis séricos de *TNF- α* em pacientes com LESj quando comparados aos indivíduos sadios não aparentados, como já observado em pacientes com LES adulto (Studnicka-Bencke, 1996; Gabay, 1997; Jones, 1999; Gómez D, 2004; Mahmoud, 2005; Pitidhamabhorn, 2006; Sabry, 2006; Al-Mutairi, 2007; Wozniacka, 2008).

Vários estudos com pacientes com LES adulto têm mostrado um aumento nos níveis de *TNF- α* em pacientes com doença ativa (Studnicka-Bencke, 1996; Gabay, 1997; Jones, 1999; Gómez, 2004; Mahmoud, 2005; Sabry, 2006). No entanto, essa associação fora antes estudada em nosso grupo de pacientes com LESj (Postal, M). Observamos em nossa coorte um aumento dos níveis de *TNF- α* em pacientes com doença ativa, além de uma correlação positiva entre a pontuação de SLEDAI, sugerindo que o *TNF- α* pode ser um biomarcador para a atividade da doença no LES.

Níveis de *TNF- α* se correlacionaram com a porcentagem de gordura e a massa gorda na região do tronco; Apesar de não haver outros estudos que avaliaram essas variáveis em pacientes com LES é sabido que a secreção do *TNF- α* é diretamente proporcional ao tamanho dos adipócitos o que justifica nosso resultado e ainda estudos em indivíduos hipertensos com obesidade não mórbida sugerem que o locus do gene *TNF- α* contribui para o desenvolvimento da obesidade e da hipertensão associada à obesidade (Lau, 2005; Pausova, 2000). Desta forma, é possível que haja maior participação do tecido adiposo visceral na indução da inflamação e da obesidade uma vez que o tecido libera citocinas envolvidas no processo de regulação do metabolismo e ingestão alimentar, pode contribuir para a expansão do tecido adiposo que, por sua vez,

gera a hipóxia, responsável pelo estímulo de citocinas pró-inflamatórias, transformando esse mecanismo em um ciclo (Pausova, 2000).

8. CONCLUSÕES

- Observamos uma prevalência de SM de 25,8% de acordo com a IDF.
- Não houve diferença entre a prevalência de SM em pacientes com LES menor ou maior/igual a 18 anos, porém observou-se que a prevalência de SM em pacientes maior/igual a 18 anos de idade foi menor do que a prevalência descrita na literatura da população de pacientes adultos
- Em relação à distribuição corporal, não observamos diferença entre o IMC e IAC, mas nós observamos que pacientes tem maior CA e maior RCQ em relação aos controles. A porcentagem de gordura na região do tronco e no corpo total dos pacientes foi diretamente correlacionada aos índices antropométricos CA e RCQ e ao nível de TNF- α .
- A presença de SM se associou a atividade da doença ao longo do tempo

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbas, AK, Lichtman, AH. *Imunologia Básica-Funções e distúrbios do Sistema Imunológico*. Rio de Janeiro: Revinter, 2003

Alarcon GS. Of ethnicity race and lupus. *Lupus*. 2001; 10:594-596

Alberti KGMM., Eckel RH., Grundy SM., Zimmet P Z., Cleeman JI, Donato KA., Fruchart JC, James WPT., Loria CM. Smith SC Jr. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645

Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*. 2006;23:469-80

Al-Mutairi S, Al-Awadhi A, Raghupathy R, Al-Khawari H, Sada P, Al-Herz A, et al. Lupus patients with pulmonary involvement have a pro-inflammatory cytokines profile. *Rheumatol Int*. 2007;27:621-30

Appenzeller S, Marini R, Costallat LT. Damage did not independently influence mortality in childhood systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2005;25:619-24

Aringer M, Smolen JS. Complex cytokine effects in a complex autoimmune disease: tumor necrosis factor in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2003; 5:172-177

Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349:2407–15,16-19

Bader-Meunier B, Quartier P, Deschênes G, Cochat P, Haddad E, Koné-Paut I, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arch Pediatr* 2003;10:147-57

Badui E, Garcia-Rubi D, Robles E, et al. Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus. Prospective study of 100 patients. *Angiology*. 1985;36:431–41

Bastos WA, Sacchetti SB, Santos MC. Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: Oliveira SKF, Azevedo ECL. *Reumatologia Pediátrica*. 2ed. Revinter:2001. Cap 14, p.231-54

Bellomio V, Spindler A, Lucero E, et al. Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18: 019–1025

Belostotsky, VM, Dillon MJ. Systemic lupus erythematosus in children *Current Paediatrics* 1998;8: 252-257

- Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, Xiang AH, Watanabe RM. A better index of body adiposity. *Obesity*. 2011;19:1083-9
- Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, *et al*. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550-2557
- Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *QJM*. 1999;92:211-8
- Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2004;3:423-53
- Bruce IN, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus: II. Predictive factors for perfusion abnormalities. *J Rheumatol*. 2003;30:288-91
- Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanes D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto risk factor study. *Arthritis Rheum* 2003;48:3159-3167.
- Brunner HI, Ruth NM, German A, Nelson S, Passo MH, Roebuck-Spencer T, *et al*. Initial validation of the pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1174-82
- Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58:556-62
- Bultink IEM, Turkstra F, Diamant M, Dijmans BAC, Voskuyl E. Prevalence of and risk factors for the metabolic syndrome in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26: 32-38
- Caballero B. The Global Epidemic of Obesity: An Overview. *Epidemiol Rev* 2007;29:1-5
- Cancro, MP, D'Cruz, DP., Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Clinical Investigation* 2009; 119
- Carreño L, López-Longo FJ, Monteagudo I, Rodríguez-Mahou M, Bascones M, González CM, *et al*. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1999; 8: 287-92
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, *et al*. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72:113-124

Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, *et al.* Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:167-175

Chahade WH, Sato EI, Moura JE Jr, Costallat LT, Andrade LE. Systemic lupus erythematosus in São Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview. *Lupus*. 1995; 4:100-3

Chaiamnuay S, Bertoli AM, Fernández M, Apte M, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS; LUMINA Study Group. The impact of increased body mass index on systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA XLVI) [corrected]. *J Clin Rheumatol*. 2007;13:128-33

Cheung BM, Ong KL, Man YB, Wong LY, Lau CP, *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in the United States national health and nutrition examination survey 1999–2002 according to different defining criteria. *J Clin Hypertens* 2006;8:562–70

Chew GT, Gan SK, Watts GF. Revisiting the metabolic syndrome. *Med J Aust*. 2006;185:445-9

Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, Stein C M. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis* 2007;66:208–214

Cintra IP, Costa RF, Fisberg M. Composição corporal na infância e adolescência. In: Fisberg M, editor. Atualização em obesidade na infância e adolescência. São Paulo: Atheneu; 2004

Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995;73:25-9

Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240

Conde WL, Monteiro CA. Body mass index cutoff points for evaluation of nutritional status in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr*. 2006;82:266-7

Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:821-827

Costallat LT, Coimbra AM. Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory aspects related to age at disease onset. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12:603-7

Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, *et al.* Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1039-49

do Prado R, D'Almeida VM, Guerra-Shinohara E, Galdieri LC, Terreri MT, Hilario MO. Increased concentration of plasma homocysteine in children with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24:594-8

Drenkard C, Alarcon-Segovia D. The new prognosis of systemic lupus erythematosus: treatment-free remission and decreased mortality and morbidity. *Isr Med Assoc J*. 2000;2:382-7

Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. *JAMA*. 1964; 190:104-11

El Magadmi, M, Ahmad, Y, Turkie, W, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33: 50–56

Elisha B, Rabasa-Lhoret R, Messier V, Abdulnour J, Karelis AD. Relationship between the body adiposity index and cardiometabolic risk factors in obese postmenopausal women. *Eur J Nutr*. 2012. [Epub ahead of print]

Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44:23331–7

Faller G, Thomson PD, Kala UK, Hahn D. Demographics and presenting clinical features of childhood systemic lupus erythematosus. *SAMJ* 2005;95:424-427

Feingold KR, Soued M, Staprans I, Gavin LA, Donahue ME, Huang BJ, Moser AH, Gulli R, Grunfeld C. Effect of tumor necrosis factor (TNF) on lipid metabolism in the diabetic rat. Evidence that inhibition of adipose tissue lipoprotein lipase activity is not required for TNF-induced hyperlipidemia. *J Clin Invest*. 1989 83:1116-21

Feng JB, Ni JD, Yao X, Pan HF, Li XP, Xu JH, et al. Gender and age influence on clinical and laboratory features in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,790 cases. *Rheumatol Int*. 2010; 30:1017–23

Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: Finding from the third national health and nutrition examination survey. *Circulation* 2004; 110:2494-2497

Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al.: Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest* 1997, 100:1166–1173

Fessel EJ. Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch Intern Med*. 1974; 134:1027-35

Fijnheer R, Roest M, Haas FJ, De Groot PG, Derksen RH. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, antiphospholipid antibodies, and thromboembolic events in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *J Rheumatol*. 1998;25(9):1737-42

Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallarés L, Ramos-Casals M, Jiménez S, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis*. 1998; 57:456–9

Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, et al. Cardiovascular risk factors and the long-term outcome of lupus nephritis. *QJM*. 2001;94:19–26

Font, J; Cervera, R; Ramos-Casals, M; et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2004;33(4):217-230

Freedman DS, Thornton JC, Pi-Sunyer FX. et al. The Body Adiposity Index (Hip Circumference ÷ Height) Is Not a More Accurate Measure of Adiposity Than Is BMI, Waist Circumference, or Hip Circumference. *Obesity* 2012;

Gabay C, Cakir N, Moral F, Roux-Lombard P, Meyer O, Dayer JM, et al. Circulating levels of tumor necrosis factor soluble receptors in systemic lupus erythematosus are significantly higher than in other rheumatic diseases and correlate with disease activity. *J Rheumatol* 1997;24:303–308

Gazarian M, Feldman BM, Benson LN, Gilday DL, Laxer RM, Silverman ED. Assessment of myocardial perfusion and function in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 1998;132:109–16

Geliebter A, Atalayer D, Flancbaum L, Gibson CD Comparison of Body Adiposity Index (BAI) and BMI with Estimations of % Body Fat in Clinically Severe Obese Women. *Obesity*. 2012. doi: 10.1038/oby.2012.187

Gladman DD, Urowitz MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1987;14:223–6

Gladman DD, Ginzler EM, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363–369

Godoy-Matos AF., Moreira RO., Valerio CM., Mory PB., Moises RS. A New Method for Body Fat Evaluation, Body Adiposity Index, Is Useful in Women With Familial Partial Lipodystrophy. *Obesity* 2012; 20:440-3

Gomes, C, Mori F, Lima, GL. Elementos básicos da auto-imunidade em Reumatologia. *Temas De Reumatologia Clínica* 2008;9

Gómez D, Correa PA, Gómez LM, et al. Th1/Th2 cytokines in patients with systemic lupus erythematosus: is tumor necrosis factor alpha protective? *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:404-13

- Gómez J, Suárez A, López P, Mozo L, Díaz JB, Gutiérrez C. Systemic lupus erythematosus in Asturias, Spain: clinical and serologic features. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:157–68
- Gottlieb MG, Cruz IB, Bodanese LC. Origin of the metabolic syndrome: genetic, evolutionary and nutritional aspects. *Scientia Medic.*, 2008;18:31-38
- Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997. 11;277(22):1775-81
- Grunfeld C., Gulli R., Moser A. H., Gavin L. A., Feingold K. R. Effect of tumor necrosis factor administration in vivo on lipoprotein lipase activity in various tissues of the rat. *J Lipid Res.* 1989;30:579-85
- Gutiérrez-Suárez R, Ruperto N, Gastaldi R, Pistorio A, Felici E, Burgos-Vargas R, et al. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1015 patients with juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;45:2989-96
- Hackam GD, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*. 2003;290:932-4026
- Han TS, Van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *Br Med J.* 1995;311:1401-5
- Haq S, Bruc IN. Therapy Insight: systemic lupus erythematosus as a risk factor for cardiovascular disease. *Nature* 2005;2:423-430
- Hashimoto H, Tsuda H, Hirano T, Takasaki Y, Matsumoto T, Hirose S. Differences in clinical and immunological findings of systemic lupus erythematosus related to age. *J Rheumatol.* 1987; 14:497–501
- Heitmann BL, Lissner L. Hip Hip Hurray! Hip size inversely related to heart disease and total mortality. *Obes Rev* 2011;12:478–481
- Hersh AO, von Scheven E, Yazdany J, Panopalis P, Trupin L, Julian L, et al. Differences in long-term disease activity and treatment of adult patients with childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61:13–20
- Hilbrands LB, Demacker PNM, Hoitsma AJ, et al. The effects of cyclosporine and prednisone on serum lipid and (apo)lipoprotein levels in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:2073-81
- Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, Huizinga TW, Isenberg D, Cebecauer L, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:412–5

- Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis*. 1994; 53:675-80
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725
- Hosenpud JD, Montanaro A, Hart MV, et al. Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1984;77:286–92
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α – direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259:87-91
- Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994;43: 1271–1278,
- Hricik DE, Schulak JA. Metabolic effects of steroid withdrawal in adult renal transplant recipients. *Kidney Int* 1993;44:S26-S9
- Huang JL, Yao TC, See LC. Prevalence of pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile chronic arthritis in a Chinese population: a nation-wide prospective population-based study in Taiwan. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22:776–80
- Huemer C, Huemer M, Dorner T, Falger J, Schacherl H, Bernecker M, et al. Incidence of pediatric rheumatic diseases in a regional population in Austria. *J Rheumatol* 2001; 28:2116–9
- Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1162-7
- Ippolito A, Petri M. An update on mortality in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S72-79
- Jellema A, Plat J, Mensink RP. Weight reduction, but not a moderate intake of fish oil, lowers concentrations of inflammatory markers and PAI-1 antigen in obese men during the fasting and postprandial state. *Eur J Clin Invest*. 2004;34:766-73
- Jensen MD. Role of Body Fat Distribution and the Metabolic Complications of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, November 2008, 93:S57–S63
- Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum*. 1995; 38:551–8

Johnson W, Chumlea WC, Czerwinski SA, Demerath EW Concordance of the recently published body adiposity index with measured body fat percent in European-American adults. *Obesity*. 2012 ;20:900-3

Jones BM, Liu T, Wong RW. Reduced in vitro production of interferon-gamma, interleukin-4 and interleukin-12 and increased production of interleukin-6, interleukin-10 and tumour necrosis factor-alpha in systemic lupus erythematosus. Weak correlations of cytokine production with disease activity. *Autoimmunity* 1999;31:117-24

Kamphius S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:538-46

Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:S142-56

Katz P, Gregorich S, Yazdany J, Trupin L, Julian L, Yelin E, Criswell LA. Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 ;63(2):261-8

Kern PA., Ranganathan S, Li C. et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E745-E751

Kipen Y, Strauss BJG, Morand EF. Body composition in systemic lupus erythematosus. *British Journal of Rheumatology* 1998;37:514-519

Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002; 3:561-77

Koné-Paut I, Piram M, Guillaume S, Tran TA. Lupus in adolescence. *Lupus* 2007;16:606-12

Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288:2031-2041.

Lavie CJ, Milani RV. Obesity and cardiovascular disease: the Hippocrates paradox? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:677-9

Lavie CJ., Milani RV., Ventura HO. Obesity and Cardiovascular Disease: Risk Factor, Paradox, and Impact of Weight Loss. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53:1925-1932

Lee C, Ramsey-Goldman R. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus mechanisms. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:363-85

Lehman TJA. A practical guide to systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1223-1237

- Leonard WR, Snodgrass JJ, Robertson ML. Effects of brain evolution on human nutrition and metabolism. *Annu Rev Nutr.* 2007;27:311-27
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346(10):752-63
- Lilleby V, Haugen M, Mørkrid L, et al. Body composition, lipid and lipoprotein levels in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2007;36:40-7
- Lit LC, Wong CK, Tam LS, Li EK, Lam CW. Raised plasma concentration and ex vivo production of inflammatory chemokines in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:209-215
- Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus.* 2011;20:1345-55
- Lo JC, Wang Y, Tumanov AV, Bamji M, Yao Z, Reardon CA, et al. Lymphotoxin β Receptor–Dependent Control of Lipid Homeostasis. *Science* 2007;**316**:285-288
- López AA, Cespedes ML, Vicente T, Tomas M, Bennasar-Veny M, Tauler P, Aguiló A. Body Adiposity Index Utilization in a Spanish Mediterranean Population: Comparison with the Body Mass Index. *PLoS One.* 2012;7:35281
- Machado C, Ruperto N. Consenso em reumatologia pediátrica parte II – definição de melhora clínica para o lúpus eritematoso sistêmico e dermatomiosite juvenil. *Rev Bras Reumatol.* 2005;45:14-9
- Mahmoud RA, El-Gendi HI, Ahmed HH. Serum neopterin, tumor necrosis factor- α and soluble tumor necrosis factor receptor II (p75) levels and disease activity in Egyptian female patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Biochem.* 2005;38:134-41
- Manger K, Kusus M, Forster C, et al. Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:846–50
- Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger Jr TA, 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: 408–415
- Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42:51–60
- Marieke B. Snijder, Mary Nicolaou, Irene G.M. van Valkengoed, Lizzy M. Brewster and Karien Stronks Newly Proposed Body Adiposity Index (BAI) by Bergman et al. Is Not Strongly Related to Cardiovascular Health Risk. *Obesity* 2012;20,1138-1139

Marini R, Costallat LT. Young age at onset, renal involvement, and arterial hypertension are of adverse prognostic significance in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rev Rheum Engl*. 1999; 66:303-9

Martin BJ, Verma S, Charbonneau F, Title LM, Lonn EM, Anderson TJ. The Relationship Between Anthropometric Indexes of Adiposity and Vascular Function in the FATE Cohort. *Obesity*. 2012. [Epub ahead of print]

Martins IS, Marinho SP. O potencial diagnóstico dos indicadores da obesidade centralizada. *Rev Saúde Pública* 2003;37:760-767

Mehta JL, Saldeen TGP, Rand K. Interactive Role of Infection, Inflammation and Traditional Risk Factors in Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *JACC*. 1998;31:1217-25

Melmer A, Lamina C, Tschoner A, Röss C, Kaser S, Laimer M, Sandhofer A, Paulweber B, Ebenbichler CF. Body Adiposity Index and Other Indexes of Body Composition in the SAPHIR Study: Association With Cardiovascular Risk Factors. *Obesity*. 2012:160

Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus--are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36:53-80

Mok CC, Mak A, Chu WP, To CH, Wong SN. Long-term survival of Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84:218-24

Mok CC, Ying SKY, To CH, et al. Bone mineral density and body composition in men with systemic lupus erythematosus: A case control study. *Lupus*. 2008;17:1018-22

Mok CC, Poon WL, Lai JPS, Wong CK, Chiu SM, Wong CK, Lun SWM, Ko GTC, Lam CWK, Lam CS. Metabolic syndrome, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2010;39:42-49

Mok CC, Kwok CL, Ho LY, Chan PT, Yip SF. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum* 2011;63:1182-1189

Molina JF, Molina J, García C, Gharavi AE, Wilson WA, Espinoza LR. Ethnic differences in the clinical expression of systemic lupus erythematosus: a comparative study between African-Americans and Latin Americans. *Lupus*. 1997; 6:63-7

Molokhia M, McKeigue PM, Cuadrado M, Hughes G. Systemic lupus erythematosus in migrants from West Africa compared with Afro-Caribbean people in the UK. *Lancet*. 2001 May 5;357:1414-5

Nascif AK, Hilario MO, Terreri MT, Ajzen SA, D'Almeida V, Plavnik FL, et al. Endothelial function analysis and atherosclerotic risk factors in adolescents with systemic lupus erythematosus. *Int J Adolesc Med Health*. 2007;19(4):497-505

National Heart, Lung and Blood Institute. 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

Negrón AM, Molina MJ, Mayor AM, Rodríguez VE, Vilá LM. Factors associated with metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Puerto Rico. *Lupus* 2008;17:348–354

Nossent JC. Course and prognostic value of systemic lupus erythematosus disease activity index in black Caribbean patients. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;23:16–21

Oates MK. The Use of DXA for Total Body Composition Analysis – Part I. *SCAN Newsletter* .2006;13

Oeser, A., Chung, PB, Asanuma, Y., Avalos, I. Stein, CM Obesity is an independent contributor to functional capacity and inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2005;52: 3651-3659.

Okuda EM. Avaliação de um índice de atividade (SLEDAI) em 104 crianças com Lúpus Eritematoso Sistêmico. São Paulo: 1995. Tese (Mestrado) – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010; 6:841-55

Organization WH (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Ginebra: WHO.

Oshiro AC, Derbes SJ, Stopa AR, Gedalia A. Anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies associated with cardiac involvement in childhood systemic lupus erythematosus. *Ann- Rheum-Dis* 1997; 56(4): 272 274

Paiva CR, Gaya AC, Bottaro M, Bezerra RF. Assessment of the body composition of brazilian boys: the bioimpedence method. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2002;4:37-45

Pande I, Sekharan NG, Kailash S, Uppal SS, Singh RR, Kumar A, et al. Analysis of clinical and laboratory profile in Indian childhood systemic lupus erythematosus and its comparison with SLE in adults. *Lupus*. 1993; 2:83–7

Papadimitraki ED, Isenberg DA. Childhood- and adult-onset lupus: an update of similarities and differences. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5:391-403

Parker B, Bruce IN. The Metabolic Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2010;36:81–97

Pausova Z, Deslauriers B, Gaudet D, Tremblay J, *et al.* Role of Tumor Necrosis Factor- α Gene Locus in Obesity and Obesity-Associated Hypertension in French Canadians. *Hypertension*. 2000;36:14-19.

Peraldi P, Spiegelman B. TNF- α and insulin resistance: summary and future prospects. *Mol Cell Biochem* 1998;**182**:169-175

Pereira ALC, Bolzani FCB, Stefani M, Charlín R. Uso sistêmico de corticosteróides: revisão da literatura. *Med Cutan Iber Lat Am* 2007;35(1):35-50

Petri M, Orbai AM, Alarcón G, Gordon C, Merrill J, Fortin P *et al.* Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. In: *Arthritis & Rheumatism*, 2011, Chicago/Illinois. Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. Chicago/ USA: 2011. P.678 (Abstract)

Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1992;93:513–9

Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine* (Baltimore). 1992;71(5):291-302

Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002; 16:847-58

Petri M, Susan G, Barr AZ, Nacach LS, Magde R. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 12: 2682–2688

Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1996;348(9035):1120-4

Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:1-452

Pineles D, Valente A, Warren B, Peterson M, Lehman T, Moorthy L. Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011; 20:1187-92

Pitidhamabhorn D, Kantachuvesiri S, Totemchokchyakarn K, Kitiyanant Y, Ubol S. Partial construction of apoptotic pathway in PBMC obtained from active SLE patients and the significance of plasma TNF- α on this pathway. *Clin Rheumatol*. 2006;25:705-14

Popkin BM, Nielsen SJ, Siega-Riz AM. Trends in energy intake in U.S. between 1977 and 1996: similar shifts seen across age groups. *Obes Res* 2002;10:370–8

Postal M, Appenzeller S. The role of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Cytokine*. 2011;56:537-43

- Prior BM, Cureton KJ, Modlesky CM, et al. In vivo validation of whole body composition estimates from dual-energy X-ray absorptiometry. *J Appl Physiol* 1997;83:623-630
- Press J, Palayew K, Laxer RM, Elkon K, Eddy A, Rakoff D, et al. Antiribosomal P antibodies in pediatric patients with systemic lupus erythematosus and psychosis. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 671–6
- Qunibi WY. The CARE study and cardiovascular calcification. *Manag Care* 2006; 15:1-5
- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008; 358:929-39
- Rahman P, Agüero S, Gladman DD, Hallett D, Urowitz MB. Vascular events in hypertensive patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:672- 675
- Ramírez Gómez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, Grisales Romero H, Cardiel MH, Wojdyla D, et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus.* 2008; 17:596–604
- Ravelli A, Ruperto N, Martini A. Outcome in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:568-73
- Raven GM. Role of insulin in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607
- Reveille JD, Bartolucci A, Alarcon GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum.* 1990;33:37–48
- Rinaldi AEM, Pimentel GD, Pereira GD, *et al.* Metabolic syndrome in overweight children from the city of Botucatu - Sao Paulo State - Brazil: agreement among six diagnostic criteria. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010, 2:39
- Rolland-Cachera MF, Sempé M, Guillaud-Bataille M, Patois E, Pequignot-Guggenbuhl F, Fautrad V. Adiposity indices in children. *Am J Clin Nutr* 1982;36:178-84
- Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349:2399–406
- Rood MJ, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, den Ouden EJ, Ouwerkerk FE, Breedveld FC, et al. Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus: clinical presentation and prognosis in 31 patients. *Scand J Rheumatol.* 1999; 28:222-6
- Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) Induces Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes and Is, Like IL-8 and Tumor Necrosis Factor- α , Overexpressed in Human Fat Cells from Insulin-resistant Subjects. *Journal of Biological Chemistry* 2003, **278**:45777-45784

Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Castellino G, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2001; 357:1027-32. Review

Sabio JM, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Jáimez J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodríguez del Águila MDM, Hidalgo-Tenorio C, Gonzalez-Gay MA, Alonso JJ. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus* 2008;17:849–859

Sabry A, Sheashaa H, El-Husseini A, Mahmoud K, Eldahshan KF, George SK, et al. Proinflammatory cytokines (TNF-alpha and IL-6) in Egyptian patients with SLE: its correlation with disease activity. *Cytokine*. 2006;35:148-53

Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, Henry RR, Kern PA: The expression of TNF alpha by human muscle: relationship to insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:1111–16

Salah S, Lotfy HM, Mokbel AN, Kaddah AM, Fahmy N. Damage index in childhood-onset systemic lupus erythematosus in Egypt. *Pediatric Rheumatology* 2011, 9:36

Sant’Anna MSL, Priore SE, Franceschini SCC. Methods of body composition evaluation in children. *Rev Paul Pediatr* 2009;27(3):315-21

Sarafidis PA, Nilson PM. The metabolic syndrome: a glande at its history. *J.Hypertens*.2006;24:621-6

Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1-8

Schulze MB, Thorand B, Fritsche A, Häring HU, Schick F, Zierer A, Rathmann W, Kröger J, Peters A, Boeing H, Stefan N. Body adiposity index, body fat content and incidence of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55:1660-7

Seki M, MatsuoT, CarrilhoAJ. Prevalence of metabolic syndrome and associated risk factors in Brazilian schoolchildren. *Public Health Nutr* 2009;12:947-52

Sella EM, Sato EI, Leite WA, Oliveira Filho JA, Barbieri A. Myocardial perfusion cintigraphy and coronary disease risk factors in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1066–70

Semb H., Peterson J., Tavernier J., Olivecrona T., Multiple effects of tumor necrosis factor on lipoprotein lipase in vivo *J Biol Chem*. 1987 15;262:8390-4

Seriolo B, Ferrone C, Cutolo M. Longterm anti-tumor necrosis factor-alpha treatment in patients with refractory rheumatoid arthritis: relationship between insulin resistance and disease activity. *J Rheumatol*. 2008;35:355-7

- S'evaux RGL de, Hilbrands LB, Tiggeler RGWL, et al. A randomised, prospective study on the conversion from cyclosporine-prednisone to cyclosporine-azathioprine at 6 months after renal transplantation. *Transpl Int* 1998; 11 (Supl. 1-28):1097-103;S322-4
- Shamir R, Phillip M, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions. *Infl amm Bowel Dis*. 2007;13:620–8
- Sibbitt WL Jr, Brandt JR, Johnson CR, Maldonado ME, Patel SR, Ford CC, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:1536–42.
- Siegel M, Lee SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1973; 3:1-54
- Silva M, Vale B, Lemos C, Torres M, Bregman R. Body adiposity index assess body fat with high accuracy in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Obesity*. 2012.
- Simopoulos AP. Genetic variation and evolutionary aspects of diet. In: Papas A, editor. *Antioxidants in nutrition and health*. Boca Raton: CRC Press; 1999. p.65-88
- Squifflet J-P, Vanrenterghem Y, Van Hooff JP, et al. Safe withdrawal of corticosteroids or mycophenolate mofetil: results of a large, prospective, multicenter, randomized study. The European Tacrolimus/MMF. *Transplantation Study Transplant Proc* 2002;34:1584-6
- Stein O, Thiery J, Stein Y. Is there a genetic basis for resistance to atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2002;160:1-10
- Stichweh D, Arce E, Pascual V: Update on pediatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2004, 16:577-87
- Stichweh D, Pascual V. Systemic lupus erythematosus in children. *An Pediatr (Barc)* 2005;63:321-9
- Stoll T, Sutcliffe N, Mach J, Klaghofer R, Isenberg DA. Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus – a 5 year prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1039-44
- Studnicka-Bencke A, Steiner G, Petera P, Smolen JS. Tumor necrosis factor alpha and its soluble receptors parallel clinical disease and autoimmune activity in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1067–1074
- Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimburger M, Silveira A, Hamsten A, Hamsten U, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation* 2001;104:1887–9
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982; 25:1271-7

Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist to hip ratio and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual energy x-ray absorptiometry, in children aged 3-19y. *Am J Clin Nutr* 2000;72:490-5

Telles, RW, Lanna, CCD, Ferreira GA, et al. Frequencia de Doença Cardiovascular Aterosclerótica e de seus Fatores de Risco em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Bras Reumatol*, 2007;47:165-173

Telles RW, Lanna CCD, Ferreira GA, Ribeiro AL. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with traditional risk factors for coronary heart disease and lupus characteristics. *Lupus* 2010;19, 803–809

Tolozza SMA, Uribe AG, McGwin G-Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 2004;50:3947-3957

Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:345-351

Tucker LB, Menon S, Schaller JG, et al. Comparison of adult and childhood onset systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1994;33:s84

Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol*. 1995; 34:866–72

Tucker LB, Uribe AG, Fernández M, Vilá LM, McGwin G, Apte M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 2008;17:314-22

Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60: 221–225

Urowitz MB, Gladman DD, Tom BD, Ibanez D, Farewell VT. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:2152-2158

Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, Gordon C, et al. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:881-887

Vaara O, Manttari V, Manninen, et al. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995; 91: 23-27

Varela AM, Filho RFSP. Interações Entre a Doença Cardiovascular e a Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol* 2006;28:22-28

Villar MJ, Sato EL. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal,Brazil). *Lupus*. 2002;11:528-32

Villar MJ, Azevedo GD, Gadelha RG, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its components in Brazilian women with systemic lupus erythematosus: implications for cardiovascular risk. *Ann Rheum Dis* 2006;65:362

von Scheven E, Bakkaloglu A. What's new in paediatric SLE? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:699-708

Xenachis C, Samojlik E, Raghuwanshi MP, Kirschner MA. Leptin, insulin and TNF-alpha in weight loss. *J Endocrinol Invest*, 2001;24:865-70

Zeller CB, Appenzeller S. Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus: The Role of Traditional and Lupus Related Risk Factors, *Current Cardiology Reviews*, 2008, 4, 116-22

Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S *et al.* International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007 Jun 23; 369(9579):2059-61

Zonana-Nacach A, Santana-Sahagu' n E, Jime'nez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2008;14:74-77

Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42: 338-346

Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1785-8

West SG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994; 20:129-58

Wilson AG, Gordon C, di Giovine FS, de Vries N, van de Putte LB, Emery P, et al. A genetic association between systemic lupus erythematosus and tumor necrosis factor alpha. *Eur J Immunol.* 1994;24:191-5

World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of WHO a Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, 1999

Wozniacka A, Lesiak A, Narbutt J, McCauliffe DP, Sysa-Jedrzejowska A. Chloroquine treatment influences proinflammatory cytokine levels in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2006;15:268-75

Yap DY, Lai KN. Cytokines and their roles in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: from basics to recent advances. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010:365083

Yee CS, Farewell VT, Isenberg DA, Griffiths B, Teh LS, Bruce IN, et al. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:982-8

10. Apêndices

10.1 Artigos Submetidos

10.1.1 Apêndice 1

Prevalence and features of metabolic syndrome in childhood-onset systemic lupus erythematosus

Nailú Angélica Sinicato Bs¹, Mariana Postal Bs², Karina de Oliveira Peliçari Bs², Leticia Rittner, PhD³, Roberto Marini MD, PhD⁴, Simone Appenzeller MD, PhD^{2,4}

¹ Master's student in health of children and teens. Department of Pediatrics, Faculty of Medical Science, State University of Campinas

² Rheumatology Unit, Department of Medicine, Faculty of Medical Science, State University of Campinas

³ Faculty of Electrical Engineering-State University of Campinas

⁴ Department of Pediatrics, Faculty of Medical Science, State University of Campinas

Running title: Metabolic syndrome in childhood-onset systemic lupus erythematosus

Word count:

Keywords: Metabolic syndrome, systemic lupus erythematosus in childhood, SLEDAI and dose of corticosteroid

Grants: Fundação Apoio À Pesquisa Estado São Paulo-Brasil (FAPESP 2008/02917-0 and 2009/06049-6 and 2009/15286-1), Conselho Nacional Pesquisa Desenvolvimento-Brasil CNPq (300447/2009-4)

Correspondence to: Simone Appenzeller-Department of Medicine, Faculty of Medical Science, State University of Campinas, Cidade Universitária, Campinas SP, Brazil, CEP 13083-970; FAX: +55 19 3289-1818

Email: appenzellersimone@yahoo.com

Abstract

Objective: To estimate the prevalence and features of metabolic syndrome (MetS) in childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) according to different MetS criteria. To determine association between MetS and SLE or treatment features.

Methods: Cross sectional study of 64 consecutive cSLE patients and 54 healthy controls. Controls were matched by age and sex to cSLE patients. All individuals were assessed for anthropometric and MetS features according to World Health Organization (WHO), Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) and International Diabetes Federation (IDF) criteria. cSLE patients were further assessed for clinical and laboratory manifestations, disease activity (SLEDAI), damage scores (SDI), current and cumulative drug exposures.

Results: Thirty-one cSLE patients [mean age of 14.1 years (SD) \pm 2.2 years)] and 30 healthy controls [mean age 12.9 (SD \pm 2.7 years)] were <18 years and 33 cSLE patients [mean age of 20.7 years [Standard deviation (SD) \pm 2.9 years] and 24 healthy controls [mean age 21.7 (SD \pm 1.5 years)] were \geq 18 at study entry.

MetS was observed in 2 (6.4%) cSLE < 18 according to WHO, 9 (29%) cSLE < 18 according to NCEP- ATPIII and 8 (25.8%) cSLE < 18 according IDF criteria. Controls < 18 did not meet any criteria for MetS, independently of the definition used.

The prevalence of the MetS in cSLE \geq 18 was 9.1% according to both IDF and NCEP-ATPIII criteria. No patients \geq 18 met OMS criteria. Controls \geq 18 did not meet any criteria for MetS, independently of the definition used.

Conclusions: This study shows a high prevalence of MetS in cSLE patients. With exception for OMS definition, we observed a similar prevalence of MetS when using NCEP-ATPIII and IDF definitions in cSLE. Identification of MetS is very

important to indicate preventive strategies and reduce cardiovascular morbidity and mortality in cSLE.

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic inflammatory disease characterized by periods of exacerbation and remission (1-2). Although its etiology is not fully elucidated, SLE can be explained by a combination of genetic and environment factors (1-2).

SLE affects mainly women during childbearing age, however, in approximately 10–20% of all cases the diagnosis is first established during childhood (3-5). Compared to the female to male ratio of 9:1 observed in adult-onset SLE, in childhood-onset SLE (cSLE) a female-to-male ratio of 4:3 is observed in the first decade of life and a 4:1 ratio is observed during the second decade (1,6-9).

Despite adult and pediatric patients with SLE share similar characteristics, it has been suggested that cSLE patients have a more severe and aggressive disease (10). Some differences found in cSLE were an increased male to female ratio, higher prevalence of central nervous system (CNS) involvement and renal disease. In addition, a more negative impact on psychosocial and physical development is often observed in cSLE (11).

The impact of SLE on children is often profound, and more severe than in adults. However, in recent decades the cSLE had a satisfactory outcome with significant improvement of mortality (12-14). Treatment, earlier diagnosis and recognition of mild forms, and better approaches to treatment of the disease and its complications have improved the disease course, but cardiovascular disease (CVD) has emerged as a significant complication in SLE (12). As observed in many studies, accelerated arteriosclerosis is a major finding in SLE and contributes to CVD (7).

Premature atherosclerosis and CVD became one of the major co morbidity in SLE, and is not explained solemnly by traditional risk factors, such as the Framingham

risk factors (15). SLE can be considered an independent risk factor for CVD because of the disease-specific factors that increase long-term CV risk, such as the presence of antiphospholipid antibodies, renal disease, low complement, chronic inflammation, and corticosteroid use (7). The effect of metabolic derangement, and in particular the role of metabolic syndrome (MetS), on cardiovascular risk has gained increased attention in SLE (16). The MetS is a cluster of cardiovascular risk factors that includes central obesity, dyslipidaemia, hypertension and disturbed glucose metabolism (17). Several definitions for MetS have emerged to provide useful criteria for clinicians and researchers (18).

Several studies have investigated the prevalence of MetS in SLE that varied according to definitions and country from 16-38.2% (17,19-27). However MetS has never been studied in patients with cSLE.

The aim of this study was to analyze the prevalence and features of MetS in cSLE according to different criteria, namely World Health Organization (WHO), National Cholesterol Evaluation Program for Adult Treatment Panel III (NCEP - ATP III) and International Diabetes Federation (IDF) definitions. In addition, we subdivided our cSLE according to age at study entry to determine if there is a difference in the prevalence of MetS in cSLE <18 years when compared to ≥ 18 years.

Patients and methods

Subjects

Sixty-four consecutive cSLE patients, recruited from the Pediatric Rheumatology Outpatient Clinic of State University of Campinas were included in this study. Patients were included in the present study if they: (i) fulfilled at least four criteria of American College of Rheumatology (ACR) (28); (ii) were below 16 years of age at disease onset; and (iii) had a follow-up duration of at least 6 months.

Five-four healthy volunteers, matched by age and gender were selected as a control group. None of the controls had any history of chronic disease. Twenty of them were patient's siblings, with the same nutritional background to the patients.

This study was approved by the ethics committee at our institution, and informed written consent was obtained from each participant and/or legal guardian.

Clinical features

All patients had their medical histories, clinical and serological characteristics entered at the time of cSLE diagnosis in special computer database programs. Features included in this protocol were age at onset of disease (defined as the age at which the first symptoms clearly attributable to SLE occurred), age at diagnosis (defined as the age when patients fulfilled four or more of the 1982 revised criteria for the classification of SLE (29), and follow-up time (defined as the time from disease onset until December 2011).

All clinical manifestations and laboratory findings were recorded at the day of blood withdrawal. Nephritis was diagnosed on the basis of proteinuria exceeding 0.5 g/L with abnormal urinary sediment and/or histological findings. Nephrotic syndrome was defined as proteinuria in excess of 3.0 g/day. Hematological alterations were ascribed to SLE only in the absence of bone-marrow suppression (leukopenia

<4000 cells/mm³; thrombocytopenia <100,000 cells/mm³; hemolytic anemia). We also analyzed the presence of malar rash, discoid lesions, subacute cutaneous lesions, cutaneous vasculitis, photosensitivity, oral ulcers, arthritis and serositis. Neurological and psychiatric involvement was defined according to ACR (29). Total doses and length of use of corticosteroids and other immunosuppressant medications taken since the onset of disease were calculated by careful review of the medical charts. Doses of oral and parenteral corticosteroids were converted to the equivalent doses of prednisone. The cumulative dose of corticosteroids used was calculated by the sum of the daily dosages versus the time (days) of treatment. We also calculated the cumulative corticosteroid dose adjusted by weight by summing up daily corticosteroid dose per weight, adjusted at each visit.

Disease Activity and damage

Disease activity was measured by the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) (30). SLEDAI scores range between 0 and 105. Scores of ≥ 3 were considered active disease (31). Adjusted SLEDAI scores over time were calculated by careful review of the medical charts and previous exams (32).

Cumulative SLE-related damage in all patients was determined using the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR Damage Index (SDI) (33) at time of MetS evaluation.

Anthropometric measures

Height and weight were measured at study entry using a standard balance and body mass index (BMI) was calculated.

Waist circumference (WC) was measured at the mid-point between the lower border of the ribs and the iliac crest. Hip circumference (HC) was measured at the widest point over the buttocks (34). Three readings of systolic and diastolic blood

pressure were obtained (35). Reference values for hypertension were adopted following MetS criteria adjusted for age.

Laboratory investigation for MetS

Blood was collected for the measurement of glucose, lipid profile including total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), after a standard 12-hour fasting. Microalbuminuria in 24 h urine collection was also analyzed, together with SLE disease activity measurements.

Metabolic syndrome definition

MetS was defined according to the IDF criteria (36) and compared with NCEP – ATP III (37) and OMS (38) according to the age of patients and controls (Table 1).

Statistical analysis

Shapiro-Wilk normally test was done and non-normal categorical variables were compared by Fisher exact tests and normal categorical variables were compared by q-square. Mann–Whitney *U* test was used to compare anthropometric measure and laboratory studies between patients and controls. Kruskal Wallis test was used to compare categorical variables. Correlation was done by Spearman coefficient.

In order to enhance analysis, cSLE patients and controls were further subdivided according to age at study entry in patients <18 years or ≥ 18 years. Subgroups of patients and controls were analyzed by variance analyze (ANOVA). For all analyses, a p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Demographics

We included 64 consecutive cSLE patients. Sixty (94%) patients were female with mean age of 16.9 years [Standard deviation (SD) ± 3.8 years; range 9-30]. Mean disease duration was 5.1 years (SD ± 4.1 ; range 0-14 years). The control group consisted of 54 healthy controls (50 women) with a mean age of 16.8 (SD ± 4.9 years; range 6-28 years).

Based on the WHO definition, MetS was observed in 2 (3.1%) cSLE patients. Twelve (18.7%) cSLE patients fulfilled MetS criteria according to NCEP-ATP III and 11 (17.2%) according to IDF criteria. No controls met any criteria for MetS. The prevalence of MetS was significantly higher in cSLE patients when compared to controls following NCEP-ATPIII ($p < 0.001$) and IDF ($p < 0.001$) criteria.

Clinical, laboratory and treatment features related to disease activity of cSLE patients with and without MetS according IDF were showed in Table 2.

Thirty-one cSLE patients [mean age of 14.1 years (SD) ± 2.2 years]] and 30 healthy controls [mean age 12.9 (SD ± 2.7 years)] were < 18 years and 33 cSLE patients [mean age of 20.7 years [Standard deviation (SD) ± 2.9 years]] and 24 healthy controls [mean age 21.7 (SD ± 1.5 years)] were ≥ 18 at study entry (Table 3).

Anthropometric characteristics and MetS prevalence and features are presented separately in individuals < 18 and ≥ 18 years at study entry.

Individuals < 18 years

Anthropometric features

A higher waist circumference (90.4 ± 8.5 vs 73.8 ± 7.7 ; $p = 0.013$) and waist/hip ratio (0.9 ± 0.1 vs 0.8 ± 0.1 ; $p = 0.009$) was observed in cSLE < 18 when compared to

controls <18. No difference regarding weight, height and BMI was observed between groups (Table 4).

Prevalence of MetS according to different criteria

MetS was observed in 2 (6.4%) cSLE < 18 according to WHO, 9 (29%) cSLE < 18 according to NCEP- ATPIII and 8 (25.8%) cSLE < 18 according IDF criteria. Controls < 18 did not meet any criteria for MetS, independently of the definition used. No significance difference among WHO criteria was observed between groups ($p=0.492$); however a significant smaller number of cSLE <18 patients met WHO criteria, since dyslipidemia is essential for diagnosis. MetS was more prevalent in cSLE <18 when compared to controls, using both, NCEP-ATPIII ($p=0.001$) and IDF ($p=0.002$) criteria. No difference of prevalence of MetS was observed when comparing NCEP-ATPIII and IDF criteria ($p=0.072$).

Using IDF cutoff values adjusted for age (Table 1), features of MetS more frequently observed in cSLE < 18 were hypercholesterolemia in 7 (22.5%) cSLE < 18 patients and 1 (3.33%) controls < 18 ($p=0.239$), low levels of HDL-C in 13 (42%) cSLE < 18 patients and no control < 18 ($p=0.116$); high LDL-C levels in 1 (3.22%) cSLE < 18 patients and no controls < 18 ($p=0.391$), and hypertriglyceridemia in 9 (29%) cSLE < 18 patients and no control < 18 ($p=0.028$). Insulin resistance was present in 2 (6.4%) cSLE < 18 patients and in none control < 18 ($p=0.527$) (Table 5).

Arterial hypertension was diagnosed in 2 (6.4%) cSLE < 18 patients and in none of the controls <18 ($p=0.492$). Microalbuminuria was observed in 4 (13%) cSLE < 18 patients and in none of the controls <18 ($p=0.042$).

Arterial hypertension and microalbuminuria were features less often observed in our group.

Clinical importance of MetS

We observe a positive correlation between the presence of MetS following NCEP-ATPIII criteria and SDI scores ($r=0.420$; $p=0.023$). No significance was observed when the presences of MetS or individual MetS features were compared to other clinical and laboratory variables.

Individuals ≥ 18 years

Anthropometric features

Controls ≥ 18 had a significantly higher weight ($p=0.043$) and hip circumference ($p=0.003$) than cSLE ≥ 18 patients, but cSLE ≥ 18 patients had a significantly higher waist/hip ratio than controls ≥ 18 ($p=0.018$) (Table 3). No difference in BMI ($p=0.316$) was observed between groups.

Prevalence of Mets according to different criteria

The prevalence of the MetS in cSLE ≥ 18 was 9.1% according to both IDF and NCEP-ATPIII criteria. No patients ≥ 18 met OMS criteria. Controls ≥ 18 did not meet any criteria for MetS, independently of the definition used. No difference between the prevalence of MetS according to the different criteria between cSLE ≥ 18 patients and controls ≥ 18 was observed.

Using the cutoff values of IDF criteria we observed hypercholesterolemia in 7 (21.2%) cSLE ≥ 18 patients and 1 (4.1%) control ≥ 18 ($p<0.001$), low levels of HDL-C in 5 (15.1%) cSLE ≥ 18 patients and 1 (4.1%) control ≥ 18 ($p=0.463$), high LDL-C levels in 13 (39.4%) cSLE ≥ 18 patients and 5 (20.8%) controls ≥ 18 ($p<0.001$), and hypertriglyceridemia in 9 (27.3%) cSLE ≥ 18 patients and no control ≥ 18 ($p<0.001$) (Table 5). Arterial hypertension was diagnosed in 4 (12.1%) cSLE < 18 patients and in

none of the controls <18 ($p=0.130$). We do not observe microalbuminuria in cSLE ≥ 18 and controls ≥ 18 ($p=0.42$).

Arterial hypertension and microalbuminuria were features less often observed in our cohort.

Clinical importance of MetS

We observe a positive correlation between the presence of MetS following IDF criteria and adjusted SLEDAI over time ($r=0.229$; $p=0.033$). No correlations between current corticosteroid doses, cumulative corticosteroid dose, dose of corticosteroids adjusted by weight, current SLEDAI and SDI scores and the presence of MetS was observed.

Discussion

Patients with SLE have a 5- to 6-fold increased risk for CVD, and this excess risk is especially pronounced in younger women (39). The effect of metabolic derangement and in particular the role of MetS on cardiovascular risk in SLE has gained attention in recent years because it may contribute to enhance this risk (40).

In the current study we observed an overall prevalence of MetS in approximately 20% of cSLE patients included. A significantly lower number of cSLE patients met WHO criteria, but this fact is explained by the fact that insulin resistance is essential for diagnosis (35). However until now no studies have analyzed the prevalence of MetS in cSLE patients, therefore no data for comparison are available. However the prevalence of MetS was studied in adult SLE patients. In Tennessee (USA), researchers found a prevalence of 32.4% in patients based on OMS definition and 29.4% based on NCEP-ATP III definition (17). In Argentina SLE patients had a prevalence of 28.6% of MetS based on IDF definition (23). According to NCEP-ATP III definitions, MetS was observed in 32.8% adult SLE in Porto Rico (19), in 16.3% in China (26), and 20.6% in Spain (25). Brazilian researchers observed a prevalence of MetS ranging from 20%-32.1% in adult SLE (27).

We observed a similar number of cSLE <18 years old with MetS when compared to ≥ 18 years old ($p=0.202$). Surprisingly we did observe a lower prevalence of MetS in cSLE ≥ 18 years when compared to the prevalence of MetS in adult cohorts with SLE (17,19,21-27). However we do not have data on the prevalence of MetS in our adult cohort because we do not have enough data about disease activity. When analyzing the entire cohort, no difference between NCEP-ATP III and IDF criteria was observed.

Analyzing individual items of MetS criteria, we observed that cSLE patients < 18 presented more hypertriglyceridemia and cSLE \geq 18 presented more frequently hypercholesterolemia, high LDL-C levels and hypertriglyceridemia when compared to age and sex matched controls. Arterial hypertension and microalbuminuria were features less often observed in our cohort. Reports have shown an association between adult patients with MetS and arterial hypertension (23,25), hypercholesterolemia (25), high LDL-C levels (17,25) and hypertriglyceridemia (17).

Adjusted SLEDAI over time correlated with IDF definition in cSLE \geq 18 ($r=0.229$; $p=0.033$) and SDI correlated with NCEP-ATPIII definition in cSLE < 18 ($r=0.420$; $p=0.023$). In previous studies including adult SLE patients an association of MetS and cumulative dose of corticosteroids (19) and SDI (23), however this association was not observed by others (17,20,26).

The incidence of cSLE is very low (less than 1/100 000), which makes it hard to have a substantial study group for a research (39). Because of the wide range of age distribution of our cSLE patients we decided to subdivide them in two groups according to age at study entry.

United States national health and nutrition examination survey appointed a prevalence of MetS in general adult population around 40%, depending on the defining criteria (42). There are only a few Brazilian study using NCEP-ATPIII and WHO (1998) criteria in general population, adjusted for age available for comparison (41, 43). The study analyzing the prevalence of MetS in overweight children and adolescents observed a prevalence rate between 4 and 42.4% (41). In the study analyzing Brazilian schoolchildren showed a prevalence of 3.6% using NCEP-ATPIII criteria (43). In our control group we did not observe any individual with MetS, however we did observe hypertriglyceridemia in 1 (1.8%) and low HDL levels in 5 (9.2%) controls.

In conclusion, we observed a prevalence of MetS of 29% according to NCEP-ATPIII and of 25.8% according to IDF in our cSLE population. With exception for OMS definition, we observed a similar prevalence of MetS when using NCEP-ATPIII and IDF definitions in cSLE. The most frequent MetS features observed in our cSLE cohort were high LDL levels, followed by hypercholesterolemia and low HDL levels in 26%.

No difference between the prevalence of MetS in cSLE patients < and > 18 years was observed, however the prevalence of MetS in > 18 was lower than adults SLE population.

References

1. Nossent HC. Systemic lupus erythematosus in the Arctic region of Norway. *J Rheumatol* 2001;28:539–46
2. Mohan C, Datta SK. Lupus: Key pathogenic mechanisms and contributing factors. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;77:209-20
3. Moradinejad MH, Zamani GR, Kiani AR, Esfahani T. Clinical features of juvenile lupus erythematosus in Iranian children. *Acta Reumatol Port.* 2008;33:63-7
4. Kemiki A D, Jimmy S, Rongap A. Systemic lupus erythematosus in children: a case report and review. *PNG Med J* 2001;44:57-62
5. Bader-Meunier B. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French Multicenter study. *J Pediatr* 2005;146:648-653
6. McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA Jr, Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwok CK. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995;38:1260–70
7. Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus--are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36:53-80
8. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006;15:308–

9. Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry. *J Rheumatol* 1996;23:1981–7
10. Taddio A, Rosseto E, Rosé CD, Brescia AM, Bracaglia C, et al. Prognostic Impact of Atypical Presentation in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: Results from a multicenter study. *J Pediatr*. 2010;156:972-977
11. Papadimitraki ED, Isenberg DA. Childhood- and adult-onset lupus: an update of similarities and differences. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5:391-403
12. von Scheven E, Bakkaloglu A. What's new in paediatric SLE? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:699-708
13. Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology and outcome. *Br J Rheum* 1995;34:866–72
14. Ravelli A, Ruperto N, Martini A. Outcome in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:568–73
15. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky t, Li Y, Panaritis C, du Berger R, Cote R, Grover SA, Fortin PR, Clarke AE et al. Traditional Framingham risk factors fall to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2331-2337
16. Parker B, Bruce IN. The Metabolic Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2010;36:81–97

17. Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, Stein C M. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis* 2007;66:208–214
18. LI Wei-ju, XUE Hao, SUN Kai, SONG Xiao-dong, WANG Yi-bo, ZHEN Yi-song, HAN Yun-feng and HUI Ru-tai. Cardiovascular risk and prevalence of metabolic syndrome by differing criteria. *Chin Med J* 2008;121:1532-1536
19. Negrón AM, Molina MJ, Mayor AM, Rodríguez VE, Vilá LM. Factors associated with metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Puerto Rico. *Lupus* 2008;17:348–354
20. El Magadmi, M, Ahmad, Y, Turkie, W, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33: 50–56
21. RW Telles, CCD Lanna, GA Ferreira and AL Ribeiro Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with traditional risk factors for coronary heart disease and lupus characteristics. *Lupus* 2010;19, 803–809
22. Zonana-Nacach A, Santana-Sahagu' n E, Jime'nez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2008;14:74–77
23. Bellomio V, Spindler A, Lucero E, et al. Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18: 019–1025

24. Bultink IEM, Turkstra F, Diamant M, Dijmans BAC, Voskuyl E. Prevalence of and risk factors for the metabolic syndrome in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26: 32–38
25. Sabio JM, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Jáimez J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodríguez del Águila MDM, Hidalgo-Tenorio C, Gonzalez-Gay MA, Alonso JJ. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus* 2008;17:849–859
26. Mok CC, Poon WL, Lai JPS, Wong CK, Chiu SM, Wong CK, Lun SWM, Ko GTC, Lam CWK, Lam CS. Metabolic syndrome, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2010;39:42-49
27. Vilar MJ, Azevedo GD, Gadelha RG, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its components in Brazilian women with systemic lupus erythematosus: implications for cardiovascular risk. *Ann Rheum Dis* 2006;65:362
28. Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of the systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum* 1997;40:1725
29. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599–608
30. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:630–40

31. Yee CS, Farewell VT, Isenberg DA, Griffiths B, Teh LS, Bruce IN, et al. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:982-8
32. Ibañez D, Urowitz MB, Gladman DD Summarizing disease features over time: I. Adjusted mean SLEDAI derivation and application to an index of disease activity in lupus. *J Rheumatol*. 2003;30:1977-82.
33. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith CH et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363–9
34. Katz P, Gregorich S, Yazdany J, et al. Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2011;63:261-8
35. Ford ES, Giles WH. A Comparison of the Prevalence of the Metabolic Syndrome Using Two Proposed Definitions. *Diabetes care* 2003;26:575-581
36. Alberti KGMM., Eckel RH., Grundy SM., Zimmet P Z., Cleeman JI, Donato KA., Fruchart JC, James WPT., Loria CM. Smith SC Jr. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645

37. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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.
38. 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, 15:539-593.
39. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60: 221-5
40. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, 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;14:408-1
41. Rinaldi AEM, Pimentel GD, Pereira GD, et al. Metabolic syndrome in overweight children from the city of Botucatu - Sao Paulo State - Brazil: agreement among six diagnostic criteria. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010, 2:39
42. Cheung BM, Ong KL, Man YB, Wong LY, Lau CP, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States national health and nutrition examination survey 1999–2002 according to different defining criteria. *J Clin Hypertens* 2006;8:562–70
43. Seki M, Matsuo T, Carrilho AJ. Prevalence of metabolic syndrome and associated risk factors in Brazilian schoolchildren. *Public Health Nutr* 2009;12:947-52

Table1.MetS different criteria according age

Definition/ Component	IDF 10-16	IDF >16	NCEP- ATP III 10-16	NCEP- ATP III >16	OMS
Elevated fasting glucose (mg/dL)	>100	>110	>100	>110	>110
Elevated blood pressure (mmHg)/ antihypertensive drug treatment	>130/>85	>130/>85	>130/>85	>130/>85	>130/>85
Triglycerides (mg/dL)	>150	>150	>150	>150	>150
Reduced HDL- c (mg/dL)	>40 male >40 female	>40 male >50 female	>40 male >40 female	>40 male >50 female	>35 male >40 female
Central obesity (waist/hip ratio)	Not included	Not included	Not included	Not included	>0.90 male >0.85 female
Abdominal obesity	>90 male >80 female	>90 male >80 female	>90 male >90 female	>102 male >88 female	Not included
Albumin excretion (mg/L)	Not included	Not included	Not included	Not included	30
BMI (Kg/m²)	Not included	Not included	Not included	Not included	>30

Legend: mg: milligram, dL: deciliter, mmHg: mercury millimeter, L: litre, Kg: kilogram, m: metre

Table 2: Clinical, laboratory and treatment features related to disease activity compared by all included patients with and without MetS according IDF

Manifestations	Patients with MetS N=11	Patients without MetS N=53
Clinical features		
Malar Rash	8 (72.7%)	29 (54.7%)
Ulcers	7 (63.6%)*	7 (13.2%)
Neurologic manifestations	4 (36.3%)	37 (69.8%)*
Vasculitis	4 (36.3%)	12 (22.6%)
Alopecia	4 (36.3%)	24 (45.3%)
Fever	4 (36.3%)	15 (28.3%)
Nephritis	3 (27.3%)*	2 (3.7%)
Arthritis	2 (18.1%)	15 (28.3%)
Myositis	---	3 (5.6%)
Pericarditis	---	2 (3.7%)
Laboratory features		
Low C3, C4	10 (91%)	40 (75.4%)
dsDNA	9 (81.8%)	27 (51%)
Hematuria	6 (54.5%)	25 (47.1%)
Leukocyturia	5 (45.4%)	33 (62.2%)
Proteinuria	3 (27.3%)	16 (30.1%)
Leukopenia	1 (9.1%)	10 (18.8%)
Treatment		
Prednisone	11 (100%)	50 (94.3%)
Hydroxychloroquine	7 (63.6%)	29 (54.7%)
Azathioprine	4 (36.3%)	33 (62.2%)
Cyclosporine	2 (18.2%)	12 (22.6%)
Mycophenolate mofetil	2 (18.2%)	6 (11.3%)
Methotrexate	1 (9.1%)	4 (7.5%)

Legend: dsDNA: double-stranded DNA

*p<0.05

Table 3: Demographic characteristics of cSLE patients and controls according to age at study entry

Characteristics	Patients above 18 years old N=33	Controls above 18 years old N=24	Patients under 18 years old N=31	Controls under 18 years old N=30
Age mean±SD Maximum Minimum	20.75±2.9 30 18	21.7±1.5 24 19	14.2±2.24 17 9	13±2.77 17 7
Gender Female (%)	93.75	75	93.5	80
Age at diagnosis mean±SD Maximum Minimum	13.6±3.7 16 6	---	11.2±3.33 16 4	---
Disease duration mean±SD	7.2±4	---	3.4±3.6	---

Table 4: Anthropometric characteristics of cSLE patients and controls reporting MetS
IDF definition

Characteristics	Patients above 18 years old N=33	Controls above 18 years old N=24	Patients under 18 years old N=31	Controls under 18 years old N=30
Weight (Kg) mean±SD Maximun Minimum	56.1±9.9 82.7 38.2	62.7±13.7* 108 47.8	53±10.7 76.2 30	53.17±12.9 75 21
Height (m) mean±SD Maximun Minimum	1.6±0.0 1.7 1.5	1.6±0.0 1.8 1.5	1.53±0.1 1.6 1.2	1.57±0.1 1.7 1.1
Body mass index (kg/m²) mean±SD Maximun Minimum	23.7±11.3 29.4 16.1	22.9±3.4 31.1 16.1	22.8±3.4 31.1 17.1	21.0±3.3 28.5 15.8
Waist girth (cm) mean±SD Maximun Minimum n (%)	81.0±10.3 104 65 12 (36.3)	81.5±11.9 109 59 2 (8.3)	90.4±8.5* 107 72 11 (35.5)	73.8±7.7 86 55 9 (30)
Hip girth (cm) mean±SD Maximun Minimum	93.1±8.6 117 78	99.7±7.2* 122 92	79.8±12.9 100 34	87.3±13.3 104 51
Waist/hip ratio mean±SD Maximun Minimum	0.88±0.1* 1.1 0.4	0.85±0.1 1.3 0.7	0.86±0.1* 1.1 0.7	0.81±0.1 0.9 0.6

*Mann-Whitney test: p-value <0,05

n= total of individuals above references values from IDF criteria

Table 5: Laboratory characteristics of cSLE patients and controls reporting MetS IDF definitions

Characteristics	Patients <18 years N=31	Controls <18 years N=30	Patients ≥18 years N=33	Controls ≥ 18 years N=24
Total cholesterol (mg/dL) mean±SD Maximun Minimum n(%)	171±42.7 275 87 7 (22.5)	156.8±25 216 126 1 (3.3)	172.3±33.3* 236 119 7 (21.2)	165.8±30.7 231 138 1 (4.1)
HDL cholesterol (mg/dL) mean±SD Maximun Minimum n(%)	57.2±24.9 147 246 13 (42)	58.2±9.7 90 33 0	54.2±15.9 85 28 11 (33.3)	55.4±10.9 79 33 4 (16.6)
LDL cholesterol (mg/dL) mean±SD Maximun Minimum n(%)	97.8±34.8 174 40 1 (3.2)	87.5±20.3 120 62 0	98.1±26.7 154 47 13 (39.4)	94.9±21.8 141 60 5 (20.8)
Tryglicerides (mg/dL) mean±SD Maximun Minimum n(%)	124±73.5* 281 38 9 (29)	77.3±15.2 104 39 0	95.8±49.2* 261 35 4 (12.1)	82.8±24.5 170 33 1(4.1)
Glucose (mg/dL) mean±SD Maximun Minimum n(%)	83.8±25.5 188 63 2 (6.4)	80.3±7.1 94 65 0	78.5±9.1 99 57 0	75.5±6.5 90 64 0
OMS criteria N(%)	2 (6.4)	0	0	0
NCEP-ATPIII criteria N(%)	9 (29)*	0	3 (9.1)	0
IDF criteria N(%)	8 (25.8)*	0	3 (9.1)	0
Presence of albumin excretion N (%)	4 (13)	0	0	0
Presence of arterial hypertension	2 (6.4)	0	4 (12.1)	0

N(%)				
Presence of insulin resistance				
N(%)	2 (6.4)	0	0	0

*Mann-Whitney test: p-value <0.05

n= total of individuals above references values

Comparison between body mass index and body adiposity index in childhood onset

Systemic Lupus Erythematosus

Nailú Angélica Sinicato Bs¹, Fernando Augusto Peres Bs², Karina de Oliveira Peliçari Bs², Allan de Oliveira Santos MD,PhD³, Celso Dario Ramos MD,PhD³, Roberto Marini MD, PhD⁴, Simone Appenzeller MD, PhD^{4,5}

¹ Master's degree in health of children and teens. Department of Pediatrics, Faculty of Medical Science, State University of Campinas

² Master's degree in internal medicine. Department of Medical Clinics, Faculty of Medical Science, State University of Campinas

³ Department of Radiology, Nuclear Medicine Division, State University of Campinas

⁴ Department of Pediatrics, Faculty of Medical Science, State University of Campinas

⁵ Rheumatology Unit, Department of Medicine, Faculty of Medical Science, State University of Campinas

Running title: Metabolic syndrome in childhood-onset systemic lupus erythematosus

Word count:

Keywords: body mass index, body adiposity index, systemic lupus erythematosus in childhood

Grants: Fundação Apoio À Pesquisa Estado São Paulo-Brasil (FAPESP 2008/02917-0 and 2009/06049-6 and 2009/15286-1), Conselho Nacional Pesquisa Desenvolvimento-Brasil CNPq (300447/2009-4)

Correspondence to: Simone Appenzeller-Department of Medicine, Faculty of Medical Science, State University of Campinas, Cidade Universitária, Campinas SP, Brazil, CEP 13083-970; FAX: +55 19 3289-1818

Email: appenzellersimone@gmail.com.br

Abstract

Objective: The aim of this study was to compare estimates of body fat content, (body adiposity index (BAI), body mass index (BMI) and waist and hip circumferences) with respect to their ability to predict the percentage of body fat (PBF), confirmed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) scans in childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE).

Methods: We included 64 consecutive cSLE patients and 64 healthy age and sex-matched controls. Anthropometric data, BMI and BAI were calculated for all subjects. cSLE patients were further assessed for clinical and laboratory cSLE manifestations including disease activity, damage, current and cumulative corticosteroid drug exposures. Fat mass, lean mass and PBF was evaluated by dual-energy Xray absorptiometry (DXA).

Results: Elevated waist/hip ratio was observed in cSLE patients when compared to controls ($p<0.01$). We did not find differences between BMI and BAI classification in cSLE patients and controls. We observe an inverse correlation between height and cumulative corticosteroid dose adjusted by weight ($r=-0.429$ $p=0.005$). On whole body analysis we observe a direct correlation between fat mass and BMI ($r=0.319$; $p=0.037$) and BAI ($r=0.334$; $p=0.029$).

Conclusions: This is the first study analyzing BAI in cSLE patients. This study shows that we should not replace BMI by BAI to evaluating the level of fat on cSLE. Considering the importance of overweight in the occurrence of cardiovascular diseases, it is better to use both index in an attempt to benefit patient's prognosis.

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic inflammatory disease which affects mainly women during childbearing age (1). Clinical epidemiological observations strongly suggest that, together with classical conventional risk factors, other mechanisms (non-conventional/disease-specific factors) promote accelerated atherosclerosis in inflammatory diseases like SLE (2-6).

Obesity is a common disorder associated with an increased mortality and morbidity and is an independent risk factor for cardiovascular disease (CVD) (7,8). The adipose tissue is an endocrine organ that synthesizes compounds that play a role in cardiovascular homeostasis and so is recognized as an important player in obesity-mediated CVD (7-8).

Antropometric measures of waist-to-hip circumferences ratio (WHR) is by far the most widely used index of regional adipose tissue distribution and associated with the amount of abdominal visceral adipose tissue (9), but waist circumference (WC) is the best overall predictor of abdominal visceral obesity (10). To get the exact composition of fat and in which region of the body is more concentrated we can use the Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA).

DXA is more available, less expensive and less time-consuming than Magnetic Resonance Image (MRI) and has significantly less radiation exposure than computed tomography (CT) scan and provides a graphic visual image. DXA total body composition reports provide fat mass, lean mass, total bone mineral content, percent fat, percent lean, and regional values of the android/gynoid region, arms, legs and trunk. Absolutely no other body composition method can provide these regional values for body fat distribution (11). DXA is considered accurate than other methods of assessing body composition (12).

Body Mass Index (BMI) is a simple index of weight-for-height that is commonly used to classify underweight, overweight and obesity in adults. BMI values are age-independent and the same for both sexes (13). In 1995 the World Health Organization (WHO) suggested the use of BMI for screening overweight and obesity in children and teens, since it is easy to obtain, has references to compare different populations, is a good estimate for whole body fat and interesting in adolescent and transition clinics, allows a continuation of the criteria used for evaluation of adults (13).

BMI is the most widely used and accepted index to access weight stage, some important limitations cannot be overseen. Individuals with high muscle mass, for example are often classified as overweight or obese (14), cannot be determined in places where it is difficult to get measure of weight (14).

Recently a new index was developed to estimate total body fat, the body adiposity index (BAI) which was validate by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) as gold standard for body fat evaluation (15). BAI estimates total body fat based on the measurements of hip circumference (HC) and height in adult men and women of different ethnicities in a non-Caucasian population without numerical correction (11).

BMI has been criticized as an inadequate measure of adiposity, particularly in children, but in childhood measurements of waist circumference (WC) or directly assessed fat mass in childhood do not seem to be associated with cardiovascular risk factors in adolescence any more strongly than BMI (16-22).

An important conceptual advantage of the BAI over BMI is that BAI was based on the measurements of height, thus, it can be measured in places where the accurate measurement of weight is difficult and BAI calculation also involves HC (14) and because this BAI approach requires a tape measure rather than a scale and provides a predicted value of adiposity instead of body weight adjusted for height (22,23).

The aim of the study was to compare estimates of body fat (BAI, BMI and WC and HC) with respect to their ability to predict the percentage of body fat (PBF) confirmed by DXA scans in cSLE. In addition we analyzed the relationship between estimates of body fat and disease activity, cumulative damage and corticosteroid dose.

Patients and methods

Subjects

Sixty-four consecutive cSLE patients, recruited from the Pediatric Rheumatology Outpatient Clinic of State University of Campinas were included in this study. Patients were included in the present study if they: (i) fulfilled at least four criteria of American College of Rheumatology (ACR) (24); (ii) were below 18 years of age at disease onset; and (iii) had a follow-up duration of at least 6 months.

Sixty-four healthy volunteers, matched by age, gender and sociodemographic characteristics were selected as a control group. None of the controls had any history of chronic disease.

This study was approved by the ethics committee at our institution, and informed written consent was obtained from each participant and/or legal guardian.

Clinical features

All patients had their medical histories, clinical and serological characteristics entered at the time of cSLE diagnosis in special computer database programs. Features included in this protocol were age at onset of disease (defined as the age at which the first symptoms clearly attributable to SLE occurred), age at diagnosis (defined as the age when patients fulfilled four or more of the 1982 revised criteria for the classification of SLE (24), and follow-up time (defined as the time from disease onset until December 2011).

Nephritis was diagnosed on the basis of proteinuria exceeding 0.5 g/L with abnormal urinary sediment and/or histological findings. Nephrotic syndrome was defined as proteinuria in excess of 3.0 g/day. Hematological alterations were ascribed to SLE only in the absence of bone-marrow suppression (leukopenia <4000 cells/mm³; thrombocytopenia $<100,000$ cells/mm³; hemolytic anemia). We also analyzed the

presence of malar rash, discoid lesions, subacute cutaneous lesions, cutaneous vasculitis, photosensitivity, oral ulcers, arthritis and serositis. Neurological and psychiatric involvement was defined according to ACR (25). Total doses and length of use of corticosteroids and other immunosuppressant medications taken since the onset of disease were calculated by careful review of the medical charts. Doses of oral and parenteral corticosteroids were converted to the equivalent doses of prednisone. The cumulative dose of corticosteroids used was calculated by the sum of the daily dosages versus the time (days) of treatment. We also calculated the cumulative corticosteroid dose adjusted by weight by summing up daily corticosteroid dose per weight, adjusted at each visit.

Disease Activity and damage

Disease activity was measured by the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) (26). SLEDAI scores range between 0 and 105. Scores of ≥ 3 were considered active disease (27). Adjusted SLEDAI score over time were calculated by careful review of the medical charts and previous exams (28).

Cumulative SLE-related damage in all patients was determined using the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR Damage Index (SDI) (29).

Anthropometric measures

Body weight was measured to the nearest 0.1 kg using an electronic scale. Height was measured to the nearest 0.5 cm using a stadiometer (14).

WC was obtained in the midpoint between iliac crest and the last rib, and HC was obtained in the greatest perimeter between the hips and buttocks (33).

Body Mass Index

BMI was calculated as weight (kg) divided by height (m) squared (kg/m^2). Criteria used to define nutritional status were the WHO criteria (30). BMI cutoff points for Brazilian children and adolescents were used for individuals between 2 and 18 years at study entry (31).

Body Adiposity Index

The BAI was calculated using the equation $\text{BAI} = ((\text{hip circumference})/((\text{height})^{1.5}) - 18)$ (15).

Dual X-ray absorptiometry (DXA)

PBF, fat mass and lean mass was obtained by a Hologic Discovery Wii® densitometer. The method of analysis was *Whole Body Auto Fan Beam*. This scan determines total fat mass and total lean mass in kilograms in addition to total fat mass and total lean mass as a percentage of total body mass.

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using IBM SPSS Statistics 16.0 software (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA). All the data were tested for their normal distribution (Kolmogorov–Smirnov test). Non-normal categorical variables were compared by Fisher exact tests. Mann–Whitney *U* test was used to compare anthropometric measure and laboratory studies between patients and controls. Mann Whitney test was used to compare numerical variables. Correlation was done by Spearman coefficient. For all analysis, a p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Demographics

We included 64 consecutive cSLE patients and 64 healthy controls. Patients had mean age of 17.64 years [Standard deviation (SD) ± 4.2 years]. Disease duration was 5.14 years (SD ± 4.05). The control group was matched by age; mean age 17.53 (SD ± 5.93 years) ($p=0.903$) and gender.

Anthropometric measures

cSLE patients had a significantly lower height [median 1.56m (1.2 – 1.7)] when compared to controls [median 1.63m (1.15 – 1.8); $p=0.01$]. cSLE patients (median weight 54.5Kg range: 30 – 82.7) and controls (median weight 60 Kg; range: 20 – 108;) ($p=0.114$) had similar weight. WC was not significantly different between cSLE patients [median 79.2cm (34-104)] and controls [median 76.5cm (54-109)] ($p=0.085$), as well as HC which was not significantly different either between cSLE patients [median 92cm (72-117)] and controls [median 95cm (51-122)] ($p=0.055$). A higher WHR [median 0.88 (0.4 – 1.1)] was observed in cSLE patients when compared to controls [median 0.82 (0.59 – 1.33)] ($p<0.001$).

We observe an inverse correlation between height and cumulative corticosteroid dose adjusted by weight ($r=-0.429$ $p=0.005$).

No correlations were found between abdominal measures with any other variables.

BMI analyses

cSLE patients had a similar BMI (median=21.28 kg/m² ; range 16.1 to 31.1) when compared to controls (median 21.78 kg/m² range: 14.3 to 31.2; $p=0.978$).

Three (4.7%) patients and 2 (3%) controls were classified as low weight ($p=0.848$), 43 (67.2%) patients and 44 (66.6%) controls as ideal weight ($p=0.848$), 16

(25%) patients and 13 (19.6%) controls as overweight ($p=0.848$), 2 (3.1%) patients and 7 (10.6%) controls as obesity ($p=0.848$).

We observed a correlation between BMI and WC ($r =0.58$, $p<0.001$), HC ($r=0.53$, $p<0.001$) and also, between BMI and weight ($r=0.72$, $p<0.001$).

We do not observe any correlations between BMI and SLICC, SLEDAI and cumulative corticosteroid dose.

BAI analyses

cSLE patients had a similar BAI (median= 27.9 kg/m² ; range 19.9 to 55.2) than controls (median= 27.8 kg/m² ; range 14.3 to 31.2; $p=0.978$).

Eight (14.8%) patients and 2 (3%) controls were classified as low weight ($p=0.108$), 41 (76%) patients and 56 (84.8%) controls as ideal weight ($p=0.108$), 13 (24.1%) patients and 5 (7.5%) controls as overweight ($p=0.108$), 2 (3.7%) patients and 3 (4.5%) controls as obesity ($p=0.108$).

We observed a correlation between BAI and WC ($r =0.36$, $p<0.001$) and HC ($r=0.39$, $p<0.001$) and also, between BAI and height ($r=-0.45$, $p<0.001$).

We also observed a correlation between BAI and BMI ($r=0.48$, $p<0.001$).

We do not observe any correlations between BAI and SLICC, SLEDAI and cumulative corticosteroid dose.

DXA Analyses

When analyzing whole body, we observed a median fat mass of 19904.2g (range 7679.9g – 36620.1g), a median lean mass 34934.5g (range 25319.6g – 52140.0g) and a median fat percent of 36.8% (range 13.5-50.3%) in cSLE. We observed a direct correlation between fat mass on whole body analysis with BMI ($r=0.319$; $p=0.037$), BAI ($r=0.334$; $p=0.029$), WC ($r=0.578$; $p\leq 0.001$), HC ($r=0.434$; $p\leq 0.001$), WHR ($r=0.445$; $p\leq 0.001$), and an inverse correlation between fat mass on whole body analysis

with corticosteroid dose adjusted by weight ($r=-0.401$; $p=0.008$). A direct correlation between lean mass with SLEDAI ($r=0.246$; $p=0.019$), WC ($r=0.409$; $p=0.005$), HC ($r=0.472$; $p=0.001$) and an inverse correlations between lean mass with SLICC ($r=-0.395$; $p=0.011$) and corticosteroid dose adjusted by weight ($r=-0.379$; $p=0.013$). A direct correlation between fat percent with adjusted SLEDAI score over time ($r=0.402$; $p=0.008$), BMI ($r=0.353$; $p=0.017$), WC ($r=0.450$; $p=0.002$) and WHR ($r=0.474$; $p=0.001$), inverse correlations were observed between fat percent and disease duration ($r=-0.370$; $p=0.012$) and with height ($r=-0.377$; $p=0.011$).

When analyzing the trunk, cSLE patients presented median fat mass of 8341.6g (range 2985.2g – 17595g), median lean mass of 16647.5g (range 11245.6g – 26196.3g) and a median fat percent of 42.3% (range 12.1-54.4%). Trunk fat mass was direct correlated with WC ($r=0.563$; $p\leq 0.001$), HC ($r=0.377$; $p\leq 0.001$), WHR ($r=0.502$; $p\leq 0.001$) and inversely correlated with corticosteroid dose adjusted by weight ($r=-0.392$; $p=0.010$); Trunk lean mass was direct correlated with WC ($r=0.341$; $p=0.022$) and HC ($r=0.431$; $p=0.003$) and inversely correlated with SLICC ($r=-0.319$; $p=0.042$) and corticosteroid dose adjusted by weight ($r=-0.347$; $p=0.024$). Fat percent on trunk region was direct correlated with adjusted SLEDAI score over time ($r=0.402$; $p=0.005$), WC ($r=0.431$; $p=0.003$) and WHR ($r=0.515$; $p<0.001$); inverse correlation was observed between fat percent on trunk region and disease duration ($r=-0.408$; $p=0.005$), height ($r=-0.381$; $p=0.010$) and total dose of corticosteroid ($r=-0.299$; $p=0.046$). Table 1 shows DXA results on cSLE patients.

We do not realize DXA on control group because we could not say if the increased of fat mass was about the disease or because of treatment with corticosteroid.

Discussion

This is the first study focused on cSLE individuals that aim to demonstrate the applicability of BAI in cSLE.

Analyzing anthropometrics measures we observed that healthy controls were taller than cSLE patients ($p=0.01$). We also observed a higher WHR in cSLE patients when compared to controls ($p<0.001$), but no difference in individual measurements of WC and HC was observed. There are no data regarding anthropometrics measures in cSLE, but increased WC was observed in adult SLE patients (32) and associated with metabolic syndrome (33-35). We also observed a correlation between height and cumulative corticosteroid dose adjusted by weight ($r=-0.429$ $p=0.005$) in cSLE what its expected because its already know that one effect of glucocorticoids are reduction of growth velocity in children and short adult height (36,37).

BMI has some well-known limitations. First it is particularly inaccurate in individuals who present a high lean body mass (35). Second BMI does not consider the differences between men and women and third BMI is not a good method to classify children, since it doesn't take into account the child growth standards whereas body mass changes substantially with age (35,38-40). Therefore childhood BMI alone does not adequately identify those who will be at increased risk of adverse cardiovascular profiles in adolescence (36). However BMI is still commonly applied to classify overweight and obesity (16). To overcoming the limitations of BMI to measure obesity in children and adolescents, we separate individuals between 2 to 18 years and classified overweight and obesity following previously study from Brazilian authors (32). We observed that BMI correlated with WC ($r=0.58$, $p<0.001$) and HC ($r=0.53$, $p<0.001$) in cSLE and BMI with weight ($r=0.86$, $p<0.001$), height ($r=0.26$, $p=0.030$), WC ($r=0.59$, $p<0.001$) and HC ($r=0.55$, $p<0.001$) in our controls. We do not observe any correlations between BMI and SDI, SLEDAI and cumulative corticosteroid dose. Also

no association between BMI and corticosteroids, SDI and SLEDAI was observed showing that the use of these drugs is not determinant for BMI (41). There are no studies analyzing BMI in cSLE, but higher prevalence of obesity was observed in adult SLE patients (42) and its frequent in SLE patients adults with metabolic syndrome (33,35,43), and it was not associated with SLICC and SLEDAI (42).

The use of HC on its formula supposes an important conceptual advantage of the BAI over BMI because differences between men and women regarding adiposity are reflected more properly using the HC than they are considered in the BMI (18,44). In our study we did not observe differences in BMI classification between cSLE patients and controls. Our results showed no significative difference on HC between cSLE patients and controls ($p=0.055$) but we observed a correlation between HC and BMI ($r=0.53$, $p<0.001$) and BAI ($r=0.39$, $p<0.001$) in cSLE patients.

Using BAI classification, we did also not observe differences between cSLE patients and controls. We did observe a correlation between BAI and WC ($r=0.36$, $p<0.001$) and HC ($r=0.39$, $p<0.001$), as expected and also, between BAI and height ($r=-0.45$, $p<0.001$). We do not observe any correlations between BAI and SDI, SLEDAI and cumulative corticosteroid dose.

Comparing BMI and BAI while obesity classificatory, significative differences on the median of each one or on the fat classification of cSLE patients and controls were not observed. But we observed a correlation between BAI and BMI ($r=0.48$, $p<0.001$). In this way we cannot affirm that BAI improves BMI results in our cohort.

Various methods are available for assessing body composition (45) but DXA is still considered gold standard to determine body composition (46). BAI was the new index for assessing body composition through anthropometric measures validated by

dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) a gold standard method to estimate total body fat (15).

DXA analysis showed that in cSLE patients 36.8% of whole body mass corresponds to fat, and 42.3% are located on trunk region. Analyzing whole body scan we observe a direct correlation between fat mass with BMI ($r=0.319$; $p=0.037$), BAI ($r=0.334$; $p=0.029$) and anthropometric measures analyzed, WC ($r=0.578$; $p\leq 0.001$), HC ($r=0.434$; $p\leq 0.001$), WHR ($r=0.445$; $p\leq 0.001$), and an inverse correlation between fat mass on whole body analysis with corticosteroid dose adjusted by weight ($r=-0.401$; $p=0.008$). In previously studies was observed a relationship between corticosteroid use and rise fat mass in adults and children with SLE (47,48).

A direct correlation between lean mass with SLEDAI ($r=0.246$; $p=0.019$), WC ($r=0.409$; $p=0.005$), HC ($r=0.472$; $p=0.001$) and an inverse correlations between lean mass with SLICC ($r=-0.395$; $p=0.011$) and corticosteroid dose adjusted by weight ($r=-0.379$; $p=0.013$). We found in literature that the corticosteroid use was related with reduce of lean mass and SLICC in adult women with SLE (49).

A direct correlation between fat percent with adjusted SLEDAI score over time ($r=0.402$; $p=0.008$), BMI ($r=0.353$; $p=0.017$), WC ($r=0.450$; $p=0.002$) and WHR ($r=0.474$; $p=0.001$), inverse correlations were observed between fat percent and disease duration ($r=-0.370$; $p=0.012$) and with height ($r=-0.377$; $p=0.011$). There is no studies about fat percent in SLE population.

When analyzing the trunk we observe that fat mass was direct correlated with anthropometric measures for abdominal obesity, WC ($r=0.563$; $p\leq 0.001$), HC ($r=0.377$; $p\leq 0.001$), WHR ($r=0.502$; $p\leq 0.001$) and inversely correlated with corticosteroid dose adjusted by weight ($r=-0.392$; $p=0.010$); lean mass was direct correlated with WC ($r=0.341$; $p=0.022$) and HC ($r=0.431$; $p=0.003$) and inversely correlated with SLICC

($r=-0.319$; $p=0.042$) and corticosteroid dose adjusted by weight ($r=-0.347$; $p=0.024$). Fat percent was directly correlated with adjusted SLEDAI score over time ($r=0.402$; $p=0.005$), WC ($r=0.431$; $p=0.003$) and WHR ($r=0.515$; $p<0.001$); inverse correlation was observed between fat percent on trunk region and disease duration ($r=-0.408$; $p=0.005$), height ($r=-0.381$; $p=0.010$) and total dose of corticosteroid ($r=-0.299$; $p=0.046$). There are no specific studies about body composition on trunk region on SLE population.

BMI ($r=0.319$; $p=0.037$) and BAI ($r=0.334$; $p=0.029$) was directly correlated with whole body fat mass. In our cohort BAI was correlated with DXA, but has a lower correlation when compared to a study composed of caucasian non-diabetic sedentary obese postmenopausal women ($r = 0.54$) (50), to nondialyzed chronic kidney disease (CKD) patients ($r=0.71$) (51), to women with familial partial lipodystrophy ($r=0.71$) (52) and when compared to the study composed of Mexican-Americans and African-Americans from the first BAI study ($r = 0.85$) (15). This difference may be explained, at least in part, by the differences in ethnicities used in these studies and because of the difference of age once our cohort was composed by younger individuals.

We observed a similar correlation between total fat mass and BAI and between total fat mass and BMI like others studies on literature (14, 53,42). While in an incident type 2 diabetes cohort BMI was more strongly correlated with % body fat (men: $r=0.81$, women: $r=0.84$) than BAI ($r=0.68$ and 0.81 , respectively) (18).

Despite BAI advantages in relation to items used to calculate its critics has emerged from several research about BAI, in European-American adults, the agreement between BAI and PBF was far better than that between BMI and PBF but was relatively poor (20). There were large mean differences in %fat between the BAI and DXA PBF, particularly at lower levels of adiposity ($<20\%$), and further the BAI overestimated %fat in males (18,20) and underestimated %fat in females (20). Studies also show that BAI

was lesser to BMI to predict anthropometric parameters (17). Despite BAI appears to be a reasonable index of body fat, it is not an appropriate substitute for BMI in clinically severe obese women (21). It's known that the role of BAI in predicting future cardiovascular events is yet to be determined but studies have already shown that elevated BAI is associated with diminished two parameters of measures of vascular function (19).

In summary, to the best of our knowledge, this study is the first to investigate the concordance of the most widely used methods to estimate body fat, in cSLE patients. In summary we observed similar results when comparing BMI and BAI with DXA. None of the indeces showed differences in cSLE patients and controls, and no clinical or treatment variables was associated with obesity in this cohort.

References

1. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006;15:308–18
2. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–26
3. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004;109:2–10
4. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;108:2957–63
5. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973–9
6. Abou-Raya A, Abou-Raya S. Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. *Autoimmun Rev*. 2006;5:331–7
7. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart disease from obesity committee of the council on nutrition, physical activity and metabolism *Circulation*. 2006; 113: 898-918
8. Wang Z, Nakayama T Inflammation, a Link between Obesity and Cardiovascular Disease. *Mediators Inflamm*.2010:535918
9. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460–468)

10. Rankinen T, Kim SY, Pérusse L, Després JP, Bouchard C. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23:801-9
11. Oates MK. The Use of DXA for Total Body Composition Analysis – Part I. SCAN Newsletter .2006;13
12. Prior BM., Cureton KJ., Modlesky CM., Evans EM., et al. In vivo validation of whole body composition estimates from dual-energy X-ray absorptiometry *J Appl Physiol* 1997;83:623-630
13. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:1-452
14. López AA, Cespedes ML, Vicente T, Tomas M, Bennasar-Veny M, Tauler P, Aguiló A. Body Adiposity Index Utilization in a Spanish Mediterranean Population: Comparison with the Body Mass Index. *PLoS One*. 2012;7:35281
15. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, Xiang AH, Watanabe RM. A better index of body adiposity. *Obesity*. 2011;19:1083-9
16. Marieke B. Snijder, Mary Nicolaou, Irene G.M. van Valkengoed, Lizzy M. Brewster and Karien Stronks Newly Proposed Body Adiposity Index (BAI) by Bergman et al. Is Not Strongly Related to Cardiovascular Health Risk. *Obesity* 2012;20,1138-1139
17. Melmer A, Lamina C, Tschoner A, Röss C, Kaser S, Laimer M, Sandhofer A, Paulweber B, Ebenbichler CF. Body Adiposity Index and Other Indexes of Body Composition in the SAPHIR Study: Association With Cardiovascular Risk Factors. *Obesity*. 2012:160
18. Schulze MB, Thorand B, Fritsche A, Häring HU, Schick F, Zierer A, Rathmann W, Kröger J, Peters A, Boeing H, Stefan N. Body adiposity index, body fat content and incidence of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55:1660-7

19. Martin BJ, Verma S, Charbonneau F, Title LM, Lonn EM, Anderson TJ. The Relationship Between Anthropometric Indexes of Adiposity and Vascular Function in the FATE Cohort. *Obesity*. 2012. [Epub ahead of print]
20. Johnson W, Chumlea WC, Czerwinski SA, Demerath EW Concordance of the recently published body adiposity index with measured body fat percent in European-American adults. *Obesity*. 2012 ;20:900-3
21. Geliebter A, Atalayer D, Flancbaum L, Gibson CD Comparison of Body Adiposity Index (BAI) and BMI with Estimations of % Body Fat in Clinically Severe Obese Women. *Obesity*. 2012. doi: 10.1038/oby.2012.187
22. Lawlor DA, Benfield L, Logue J, Tilling K, Howe LD, Fraser A, Cherry L, Watt P, Ness AR, Davey Smith G, Sattar N Association between general and central adiposity in childhood, and change in these, with cardiovascular risk factors in adolescence: prospective cohort study. *BMJ*. 2010;25,341:6224.
23. Steven B. Heymsfield & Wei Shen Obesity: BAI as a new measure of adiposity—throw away your scale? *Nature Reviews Endocrinology* 2011;7, 321-322
24. Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of the systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum* 1997;40:1725
25. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599–608
26. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:630–40

27. Yee CS, Farewell VT, Isenberg DA, Griffiths B, Teh LS, Bruce IN, et al. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:982-8
28. Ibañez D, Urowitz MB, Gladman DD Summarizing disease features over time: I. Adjusted mean SLEDAI derivation and application to an index of disease activity in lupus. *J Rheumatol*. 2003;30:1977-82.
29. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith CH et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363–9
30. Organization WH (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Ginebra: WHO.
31. Conde WL, Monteiro CA. Body mass index cutoff points for evaluation of nutritional status in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr*. 2006;82:266-72
32. Katz P, Gregorich S, Yazdany J, Trupin L, Julian L, Yelin E, Criswell LA. Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 ;63(2):261-8
33. Sabio JM, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Jáimez J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodríguez del Águila MDM, Hidalgo-Tenorio C, Gonzalez-Gay MA, Alonso JJ. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus* 2008;17:849–859
34. Negrón AM, Molina MJ, Mayor AM, Rodríguez VE, Vilá LM. Factors associated with metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Puerto Rico. *Lupus* 2008;17:348–354

35. Mok CC, Poon WL, Lai JPS, Wong CK, Chiu SM, Wong CK, Lun SWM, Ko GTC, Lam CWK, Lam CS. Metabolic syndrome, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2010;39:42-49
36. Lee C, Ramsey-Goldman R. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus mechanisms. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:363–85
37. Shamir R, Phillip M, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions. *Infl amm Bowel Dis*. 2007;13:620–8
38. Rolland-Cachera MF, Sempé M, Guilloud-Bataille M, Patois E, Pequignot-Guggenbuhl F, Fautrad V. Adiposity indices in children. *Am J Clin Nutr* 1982;36:178-84
39. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995;73:25-9
40. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240
41. Freedman DS, Thornton JC, Pi-Sunyer FX. et al. The Body Adiposity Index (Hip Circumference ÷ Height) Is Not a More Accurate Measure of Adiposity Than Is BMI, Waist Circumference, or Hip Circumference. *Obesity* 2012; doi:10.1038/oby.2012.81
42. Chaiamnuay S, Bertoli AM, Fernández M, Apte M, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS; LUMINA Study Group. The impact of increased body mass index on systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA XLVI) [corrected]. *J Clin Rheumatol*. 2007;13:128-33
43. El Magadmi M, Ahmad Y, Turkie W, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33(1):50-6

44. Heitmann BL, Lissner L. Hip Hip Hurrah! Hip size inversely related to heart disease and total mortality. *Obes Rev* 2011;12:478–481
45. Kipen Y, Strauss BJG, Morand EF. Body composition in systemic lupus erythematosus. *British Journal of Rheumatology* 1998;37:514-519
46. Jensen MD. Role of Body Fat Distribution and the Metabolic Complications of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, November 2008, 93:S57–S63
47. Mok CC, Ying SKY, To CH, et al. Bone mineral density and body composition in men with systemic lupus erythematosus: A case control study. *Lupus*. 2008;17:1018-22
48. Lilleby V, Haugen M, Mørkrid L, et al. Body composition, lipid and lipoprotein levels in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2007;36:40-7
49. Kipen Y, et al. *Br J Rheumatol*. 1998;37:514-9
50. Elisha B, Rabasa-Lhoret R, Messier V, Abdulnour J, Karelis AD. Relationship between the body adiposity index and cardiometabolic risk factors in obese postmenopausal women. *Eur J Nutr*. 2012. [Epub ahead of print]
51. Silva M, Vale B, Lemos C, Torres M, Bregman R. Body adiposity index assess body fat with high accuracy in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Obesity*. 2012. [Epub ahead of print]
52. Amélio F. Godoy-Matos, Rodrigo O. Moreira, Cynthia M. Valerio, Patricia B. Mory and Regina S. Moises A New Method for Body Fat Evaluation, Body Adiposity Index, Is Useful in Women With Familial Partial Lipodystrophy. *Obesity* 2012; 20:440-3
53. Oeser, A., Chung, PB, Asanuma, Y., Avalos, I. Stein, CM Obesity is an independent contributor to functional capacity and inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2005;52: 3651-3659.

Table 1: DXA results in cSLE patients

Region	DXA scan	Median	Range	Associations	p value
Whole body	Fat mass	19904.2g	7679.9g – 36620.1g	BMI	(r=0.319;p=0.037)
				BAI	(r=0.334;p=0.029)
				WC	(r=0.578;p≤0.001)
				HC	(r=0.434;p≤0.001)
				WHR	(r=0.445;p≤0.001)
	Lean mass	34934.5g	25319.6g – 52140.0g	SLEDAI	(r=0.246;p=0.019)
				WC	(r=0.409;p=0.005)
				HC	(r=0.472;p=0.001)
				SLICC	(r=-0.395; p=0.011)
	PBF	36.8%	13.5- 50.3%	Adjusted SLEDAI score over time	(r=0,402;p=0,008)
				BMI	(r=0,353;p=0,017)
				WC	(r=0,450;p=0,002)
				WHR	(r=0,474;p=0,001)
				Disease duration	(r=-0,370;p=0,012)
				Height	(r=-0,377;p=0,011)
Trunk	Fat mass	8341.6g	2985.2g – 17595g	WC	(r=0.563;p≤0.001)
				HC	(r=0.377;p≤0.001)
				WHR	(r=0.502; p≤0.001)
	Lean mass	16647.5g	11245.6g – 26196.3g	WC	(r=0.341;p=0.022)
				HC	(r=0.431; p=0.003)
				SLICC	(r=-0.319;p=0.042)
	PBF	42.3%	12.1-	Adjusted SLEDAI score	(r=0,402; p=0,005)

			54.4%	over time	
				WC	(r=0,431;p=0,003)
				WHR	(r=0,515;p<0,001)
				Disease duration	(r=-0,408;p=0,005)
				Height	(r=-0,381;p=0,010)

Legend: Body mass index (BMI), Body adiposity index (BAI), Waist circumference (WC), Hip circumference (HC), Waist to hip ratio (WHR), Systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), Systemic lupus erythematosus collaborating clinics (SLICC).