

## ASPECTOS DA ATEROSCLEROSE E DA SÍNDROME METABÓLICA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Iana Sousa Nascimento\*, Caio Robledo D'Angioli Costa Quaió\*, Nailú Angélica Sinicato\*\*, Simone Appenzeller\*\*, Jozélio Freire de Carvalho\*

### Resumo

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória auto-imune crônica que afeta principalmente mulheres jovens, e é correlacionada à aterosclerose e a síndrome metabólica (SM).

Uma série de alterações provenientes tanto da história natural de evolução do LES como da terapêutica implica o aumento do risco cardiovascular a partir da atuação comum na origem e progressão da aterosclerose.

A SM é um grupo de fatores de risco, com origem em um metabolismo anormal, acompanhado de um risco aumentado para o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica. Em geral, podemos dizer que a prevalência de SM varia de 5,5-55,4% na população geral e na população com LES, a prevalência da SM gira em torno dos 40% e se associa principalmente a: idade avançada, baixo índice sócio-econômico, falta de exercício, uso de doses elevadas de prednisona e atividade de doença.

O tratamento deve ser mais eficiente ao passo que esses fatores de risco sejam prontamente identificados e abordados terapeuticamente no intuito de um controle mais preciso tanto da atividade do LES como da exposição do paciente aos riscos a aterosclerose.

**Palavras-chave:** Lúpus Eritematoso Sistêmico; Síndrome Metabólica; Doença Cardiovascular; Dislipidemia.

\*Disciplina de Reumatologia, Hospital das clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

\*\*Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil

NA Sinicato recebeu Bolsa de Iniciação Científica da FAPESP (2009/15286-1)

S Appenzeller recebeu grants: (FAPESP 2008/02917-0, 2009/06049-6), CNPq (300447/2009-4)

JF Carvalho recebeu grants da Federico Foundation e CNPq (300665/2009-1)

### Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease affecting mainly young women. In last decades premature atherosclerosis has been identified as an important cause of mortality due to SLE related risk factors (inflammation and treatment) and metabolic syndrome (MS). MS is a group of risk factors, originating from an abnormal metabolism, with an increased risk for developing atherosclerotic cardiovascular disease. The prevalence of MS varies from 5,5-55,4% in the general population and has been observed up to 40% in SLE, associated with advanced age, low socioeconomic status, lack of exercise, use of high doses of prednisone and disease activity. Treatment should include identification and modification of these risk factors.

**Keywords:** Systemic Lupus Erythematosus; Metabolic Dyndrome; Cardiovascular Disease; Dyslipidemia.

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória auto-imune recidivante crônica que afeta principalmente mulheres jovens, faixa etária, na população geral, habitualmente livre de aterosclerose e de sua conseqüente agressão cardiovascular. O arsenal terapêutico utilizado em seu tratamento foi aperfeiçoado e a sobrevida em longo prazo dos doentes aumentou nos últimos tempos, todavia está claro que os mesmos têm elevada morbi-mortalidade por doenças decorrentes da aterosclerose<sup>1,2</sup>.

Passaram-se 30 anos desde que Murray Urowitz e cols correlacionaram, pela primeira vez, a aterosclerose e a conseqüente doença cardiovascular como complicação tardia da doença lúpica de longa duração<sup>3</sup>. Estudos epidemiológicos subseqüentes corroboraram os indícios de maior incidência

de infarto miocárdico precoce, com algumas descrições de até 30% de mortalidade global do lúpus relacionados com a doença arterial coronariana<sup>2,4,5</sup>. O risco para infarto do miocárdio é cerca de cinco vezes maior para os doentes lúpicos comparados com a população em geral; e cerca de 50 vezes maior para faixa etária de mulheres jovens com LES<sup>2</sup>.

O objetivo desta revisão é rever os mecanismos de aterosclerose no LES, com especial atenção a síndrome metabólica.

### Mecanismo de Aterosclerose no LES

A aterosclerose constitui-se a partir de um complexo de respostas celulares e moleculares específicas que ocorrem no endotélio em grandes e médias artérias<sup>6</sup>. O evento inicial dessa cascata de eventos pode ser atribuído à disfunção endotelial, cujas possíveis causas incluem elevados de LDL, radicais livres (p.ex.: os causados pelo fumo), hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, alterações genéticas, entre outras<sup>6</sup>.

Manzi sugere que a patogênese da doença arterial no lúpus é multifatorial e devido a: 1) interação de fatores de risco cardiovasculares tradicionais (como p.ex.: idade, HAS, hiperlipidemia, hiperglicemia, fumo, história familiar), 2) indução pela inflamação/desajuste imune e 3) por lesão vascular por anticorpo antifosfolípide<sup>6</sup>. O uso de corticosteróides e a doença renal lúpica com conseqüente HAS também têm importante papel. De fato, vários estímulos lesivos e relacionados ao LES podem interferir na função endotelial, incluindo imunocomplexos e outras toxinas, como a homocisteína. Temos como resultado aumento da permeabilidade e adesividade do endotélio, indução de propriedades pró-coagulantes e expressão de moléculas vasoativas, implicando numa proliferação celular e constituição de processo inflamatório<sup>7</sup>.

### Processos inflamatórios

No cerne dessa cascata de eventos, processos inflamatórios estão relacionados e contribuem para a gênese e progressão da aterosclerose<sup>1,8-10</sup>; na verdade, a formação de estrias gordurosas, o tipo mais precoce de lesão vascular e comum em crianças, consiste puramente em uma lesão inflamatória com infiltrado de células T e macrófagos<sup>11,12</sup>. Níveis aumentados de elementos presentes na ati-

dade inflamatória lúpica, como proteína C reativa, homocisteína, fixação de imunocomplexos, ativação do sistema complemento, moléculas de adesão intercelular e vascular I (ICAM-1 e VCAM-1) e ligante de CD-40, estão relacionados com aumento do risco de eventos cardiovasculares<sup>13-15</sup>.

Trabalhos recentes demonstram, também, a associação entre processos inflamatórios crônicos e ocorrência de múltiplas alterações metabólicas, como: 1) Resistência à insulina/diabetes melito, 2) massa corpórea/obesidade, 3) dislipidemia, dentre outras alterações<sup>16-18</sup>. Wysocki<sup>16</sup> defende a hipótese de que a ativação inespecífica do sistema imune inato juntamente com a desregulação neuroendócrina decorrentes de situações de estresse, como trauma, doenças e emoções, teriam como resultado a deflagração de alterações diversas do metabolismo como mecanismos de respostas e a constituição da aterosclerose. Dessa maneira, os processos inflamatórios não seriam subjacentes ou adjuvantes às alterações metabólicas, mas se incluiriam no importante contexto imuno-metabólico da SM<sup>1,8,9,18</sup>.

### Auto-anticorpos

Igualmente nessa circunstância, os anticorpos antifosfolípides (AAF), que são comumente relacionados com trombozes artério-venosas e perda fetal recorrente, também podem participar da aterogênese no LES por mecanismos imunológicos<sup>19-21</sup>. Anticorpos anticardiolipina, um tipo de AAF, podem aderir a vários componentes lipídeos, incluindo epítomos de LDL na forma oxidada<sup>22</sup>, facilitando sua incorporação a macrófagos através de receptores Fc e, conseqüentemente, promovendo a formação das estrias gordurosas vasculares<sup>6</sup>.

Nessa mesma vertente, estudos recentes evidenciaram a associação da prevalência dos recém-descobertos anticorpos contra lipoproteína lipase (anti-LPL), presentes em cerca de 40% da população com LES, com elevados níveis séricos de triglicérides e interessantemente associados à proteína C-reativa de alta sensibilidade; sendo, isso, um presumível fator aterogênico presente nesse complexo<sup>23,24</sup>.

### Hipertensão arterial

Seguindo na análise de outra importante associação clínica, sabe-se que a prevalência de hipertensão arterial nos pacientes com LES gira ao redor de 45%<sup>25</sup>. Essa associação aumentada pode ser explicada por dois mecanismos: 1) terapia amplamen-

te utilizada com uso de corticosteróide<sup>25</sup> e 2) doença renal crônica relacionada ao LES. A ação dos altos níveis séricos de angiotensina II presentes na hipertensão está implicada com aumento do risco cardiovascular e com o processo de aterosclerose pelos mecanismos: 1) estímulo ao crescimento das células musculares lisas vasculares, 2) aumento da atividade da lipoxigenase local com conseqüente oxidação do LDL, 3) aumento de propriedades pró-inflamatórias, 4) diminuição de formação de óxido nítrico, 5) aumento de adesividade leucocitária, dentre outros<sup>26</sup>.

### Dislipidemia

Sob o aspecto metabólico, o LES encerra grande associação com dislipidemia, cuja prevalência gira em torno de 70% na população com LES, figurando como um dos principais fatores prognósticos de eventos cardiovasculares<sup>27-29</sup>. Muito dessa alteração metabólica pode ser atribuída a: 1) própria atividade inflamatória do LES, com conseqüentes diminuições das HDL e apoproteína A-I e elevações nos níveis de LDL e triglicérides<sup>1,27,28</sup>; e 2) o emprego terapêutico de corticosteróides, que acarreta alteração lípide de padrão distinto: aumentos séricos de colesterol total, de LDL e de triglicérides<sup>28</sup>. Existe evidência de correlação entre a presença e o grau de dislipidemia com: 1) dose cumulativa de corticosteróide, 2) ausência de terapia anti-malárica e 3) tempo de doença ativa<sup>29</sup>. Ainda nesse conceito, o nosso grupo tem demonstrado um “padrão lípico de dislipidemia”, caracterizado por aumento dos triglicérides e VLDL e uma redução dos níveis de HDL-c<sup>30,31</sup>, isso se devendo em parte a uma menor atividade da enzima chave do metabolismo lipídico – a lipoproteína lípase<sup>32</sup>.

### Síndrome Metabólica

A forte associação da SM com a incidência de doenças ateroscleróticas levou a uma tentativa de reconhecimento e, conseqüentemente, ao delineamento de critérios para a mesma. Com esse intuito, a Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>33</sup> definiu que o indivíduo com SM deve apresentar resistência à insulina e dois ou mais dos seguintes parâmetros: 1) pressão arterial maior ou igual a 140/90mmHg; 2) nível de triglicérides plasmáticos maior ou igual a 150mg/dL e o de colesterol HDL menor que 35mg/dL em homens e 39mg/dL em mulheres; 3) obesidade, definida como relação cin-

tura-quadril maior que 0,9 para homens e 0,80 para mulheres ou índice de massa corporal (IMC) maior que 30; e excreção urinária de albumina maior do que 30µg/min<sup>34,35</sup>.

Contudo, esse rastreamento de indivíduos com maior risco não era prático. Existem vários métodos de quantificação da resistência à insulina, mas todos complexos e dispendiosos. O mais sensível, e considerado o padrão ouro, é o *clamp* hiperinsulinêmico-euglicêmico<sup>36</sup>, que consiste na infusão constante de insulina, mantendo uma insulinemia de 100mU/L. A glicose administrada, necessária para manter a glicemia em níveis normais, é inversamente proporcional ao grau de resistência à insulina. De um modo semelhante tem-se a prova de supressão da insulina<sup>37</sup>, em que o teste é o mesmo, mas se suprime a insulina endógena, diminuindo-se os riscos e gastos. O modelo mínimo<sup>38</sup> dosa a resposta da insulina perante uma sobrecarga endovenosa de glicose, aplicando-se a mesma em modelo matemático; é mais simples do que as anteriores, mas tem limitações<sup>39</sup>. Em estudos epidemiológicos, porém, têm-se usado a mensuração da insulina em jejum ou após duas horas de sobrecarga oral de glicose<sup>40</sup> ou, mais recente, um modelo homeostático (HOMA)<sup>41</sup> derivado das concentrações de glicemia e insulinemia em jejum.

Assim, em 2001, o painel de especialistas do Programa Nacional de Educação-Painel de Tratamento de Adultos (NCEP-ATPIII)<sup>42</sup> lançou uma identificação clínica da SM, definida então como estando presente três ou mais dos seguintes fatores: 1) obesidade abdominal, caracterizada como circunferência da cintura maior que 102 cm em homens e 88 cm em mulheres; 2) nível de triglicérides maior ou igual a 150mg/dL; 3) níveis de colesterol HDL menor que 40mg/dL em homens e menor que 50mg/dL em mulheres; 4) pressão arterial maior ou igual a 130x85mmHg e 5) glicemia de jejum maior ou igual a 110mg/dL.

A medida da circunferência abdominal é feita no meio da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior. O ponto de corte para a cintura abdominal (102 e 88cm para homens e mulheres, respectivamente) tem sido questionado por não se adequar a populações de diferentes etnias<sup>43</sup> e já foi sugerido a sua redução para 94 e 80cm<sup>44</sup>.

Recentemente a Federação Internacional da diabetes (IDF), Associação Americana do Coração/ Instituto do Coração, Pulmão e Sangue dos Estados Unidos (AHA/NHLBI), Federação Mundial do Coração (WHF), Sociedade Internacional da Ate-

rosclerose (IAS), Associação dos Estudos da Obesidade (IASO) formularam um consenso sobre os valores de referência para diagnóstico de SM. A medida da circunferência abdominal deve ser enquadrada para cada grupo étnico, para a América do Sul os valores estimados são maior ou igual a 90cm para homens e maior ou igual a 80cm para mulheres; nível de triglicérides maior ou igual a 150mg/dL (medicamento para hipertrigliceridemia também é indicador alternativo), níveis de colesterol HDL menor que 40mg/dL em homens e menor que 50mg/dL em mulheres (medicamento para colesterol HDL baixo é indicador alternativo), pressão arterial maior ou igual a 130x85mmHg (uso de antihipertensivo é indicador alternativo) e glicemia de jejum maior ou igual a 100mg/dL (uso de hipoglicemiantes é indicador alternativo)<sup>45</sup>.

### Epidemiologia

Configura-se uma tarefa árdua averiguar a prevalência da SM na população normal, pois os vários artigos a respeito utilizam critérios diferentes; os mais comuns, o da OMS e o da NCEP-ATPIII, por vezes aparecem modificados. Em geral, entretanto, podemos dizer que ela varia de 5,5-55,4% na população geral<sup>46-48</sup>. Em populações não-caucasianas, as prevalências verificadas por essas duas definições diferem entre si<sup>49</sup>. Ao se utilizar como limite de corte da glicemia nos critérios diagnósticos da SM o valor de 100mg/dL – como foi recomendado pela *International Diabetes Federation* – a prevalência de glicemia de jejum alterada aumenta de 5,5% para 20,4%<sup>47</sup>. Se o teste de tolerância oral à glicose fosse incluído nos critérios da NCEP, a prevalência da SM aumentaria<sup>50</sup>. Quando ajustado à idade, a SM é vista mais frequentemente nos homens<sup>51</sup>.

Dentre os componentes da SM, obesidade central e baixa HDL são mais frequentes nas mulheres; sendo que a hiperglicemia, hipertensão e hipertrigliceridemia, nos homens<sup>52</sup>.

### Lúpus Eritematoso Sistêmico e Síndrome Metabólica

A prevalência da SM no LES varia em diversos estudos. Numa coorte de 102 de pacientes com LES pareados por idade e sexo com 101 controles saudáveis, a prevalência de SM foi significativamente maior que os controles pelos critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) (32,4% vs. 10,9%); entretanto, não atingiram significância pelos critérios da NCEP/ATPIII (29,4% vs. 19,8%). De forma interessante, os autores encontraram correlação

positiva entre a presença de síndrome metabólica e altos valores de PCR, porém sem associação com os escores de atividade e cronicidade do lúpus<sup>53</sup>.

Em um estudo brasileiro utilizando-se os critérios NCEP/ATPIII, os pacientes lúpicos apresentaram maior prevalência de síndrome metabólica e seus componentes individuais comparados com os controles (20 vs. 5,4%, p=0,03) e não esteve associada à duração da doença<sup>54</sup>.

Avaliando-se 160 pacientes lúpicos de origem espanhola e 245 controles saudáveis, outro estudo encontrou uma frequência similar de SM nessa população (20 vs. 13%, p=0,083), entretanto avaliando-se uma a população com 40 anos de idade ou menos, os autores encontraram essa associação (15,8 vs. 4,2%, p<0,001). Adicionalmente, o número de critérios de síndrome metabólica bem como a frequência de doença cardiovascular foi significativamente maior nos pacientes do que nos controles. Os pacientes com SM apresentavam maiores valores de marcadores inflamatórios do que aqueles sem essa síndrome. Na análise multivariada, o nível educacional, triglicérides, HDL, níveis de C3 e uso de hidroxycloquina foram independentemente associados com a síndrome metabólica<sup>55</sup>.

O estudo de Bultink *et al.*, analisando 121 mulheres holandesas com lúpus, segundo os critérios NCEP/ATPIII, encontraram uma prevalência de 16% de SM. Esta frequência foi, embora, comparável à população normal daquele país. Aquelas pacientes lúpicas com síndrome metabólica apresentaram uma maior frequência de história de eventos cardiovasculares que aquelas sem essa síndrome<sup>1</sup>.

A SM tem especial associação com idade avançada, maior tempo de duração de doença, vigência de atividade inflamatória, uso de prednisona e presença de insuficiência renal<sup>1,8,9,54,56</sup>.

### Efeitos do tratamento sobre a SM no LES

Existem outros subsídios que alimentam a crença de interconexão da etiogênese de processos metabólicos que levam à aterosclerose e processos inflamatórios na prática clínica: 1) imunossuppressores, como a ciclosporina, inibem a proliferação da musculatura lisa vascular<sup>29</sup>, 2) a hidroxycloquina, imunomodulador amplamente utilizado no tratamento do LES, pode reduzir o colesterol plasmático<sup>57</sup>, 3) as estatinas, drogas utilizadas para contro-

le de lipemia, têm importante efeito anti-inflamatório<sup>58,59</sup>, 4) a presença de critérios para SM associa-se fortemente à atividade do LES<sup>8,9</sup>.

Uma nova visão acerca das alterações metabólicas e conseqüente doença vascular no LES devem ser adotadas vistos os novos conceitos imuno-metabólicos dos fatores de risco cardiovascular e da interface de congruência dos processos inflamatórios em ambos os processos: LES e SM. A importância e seriedade da abordagem do assunto são retratadas em diversos trabalhos recentes espalhados pelo mundo<sup>1,8,9,54</sup>. À medida que as complicações mais graves do LES são controladas com um arsenal terapêutico cada vez mais eficiente e poderoso, alterações antes vistas como secundárias, como as alterações metabólicas, entram na vanguarda da semiotécnica diagnóstica e passam a ocupar local de destaque na busca de um padrão mais mensurável e controlável.

Em vista disso, Manzi<sup>6</sup> sugere que parâmetros inflamatórios e imunológicos sejam inclusos na etiologia da doença cardiovascular juntamente com os parâmetros de risco tradicionais. Dessa forma, o controle agressivo da atividade do LES e a supressão de respostas inflamatórias da doença devem ser inclusos nos métodos de prevenção de eventos cardiovasculares juntamente com medidas que modifiquem a exposição a fatores de risco tradicionais.

No conjunto de pacientes com LES, a ocorrência concomitante de SM associa-se principalmente a: idade avançada, baixo índice sócio-econômico, falta de exercício, uso de doses elevadas de prednisona e atividade de doença (trombocitopenia, aumento de VHS, dor, *status* funcional)<sup>8,9</sup>. Dados brasileiros sugerem uma prevalência menor da SM na população com LES, comparando-se as populações americanas com LES<sup>54</sup>, sugerindo uma provável influência de hábitos e estilo de vida e também das diferenças étnicas que alicerçam as díspares populações.

Em conclusão, fatores de risco tradicionais e não tradicionais para aterosclerose devem ser prontamente identificados e abordados terapêuticamente no intuito de um controle mais preciso tanto da atividade do LES como da exposição aos riscos a aterosclerose.

Esses novos conhecimentos sobre a participação ativa do LES nas alterações metabólicas correlatas podem agregar novos conceitos sobre patogênese e oferecer novas perspectivas para diagnóstico, tratamento e bem-estar dos doentes.

#### Correspondência para

Jozélio Freire de Carvalho  
Disciplina de Reumatologia  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar,  
Sala 3190, Cerqueira César  
São Paulo-SP, CEP: 01246-903;  
Fone/fax: 11-3061-7490  
E-mail: jotafo@gmail.com

#### Referências

1. Bultink IE, Turkstra F, Diamant M, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for the metabolic syndrome in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:32-38.
2. 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;145:408-415.
3. 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.
4. Aranow C, Ginzler EM. Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:166-169.
5. 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;93:513-519.
6. Manzi S. Systemic lupus erythematosus: a model for atherogenesis? *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:353-359.
7. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-809.
8. Negrón A, Molina M, Mayor A, Rodríguez V, Vilá L. Factors associated with metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Puerto Rico. *Lupus* 2008;17:348-354.
9. Zonana-Nacach A, Santana-Sahagún E, Jiménez-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.
10. 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;336:973-979. [Erratum, *N Engl J Med* 1997;337:356].
11. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462-2478.
12. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia:

- intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997;100:2680-2690.
13. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-733.
  14. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351:88-92.
  15. Schönbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001; 104: 2266-2268.
  16. Wysocki J, Skoczynski S, Strozik A, Hochul B, Zygula M. Metabolic or immunometabolic syndrome? *Wiad Lek* 2005;58:124-127.
  17. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:792-800.
  18. Duncan BB, Schmidt MI. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. *Sao Paulo Med J* 2001;119:122-127.
  19. Galtier-Dereure F, Biron C, Vies M, Bourgeois V, Schved JF, Bringer J. Vascular complications of diabetes mellitus: what role for phospholipid-binding antibodies? *Lupus* 1998;7:469-474.
  20. Wu R, Nityanand S, Berglund L, Lithell H, Holm G, Lefvert AK. Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3159-3163.
  21. Vaarala O, Mänttari M, Manninen V, et al. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995;91:23-27.
  22. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994;344:793-795.
  23. Reichlin M, Fesmire J, Quintero-Del-Rio AI, Wolfson-Reichlin M. Autoantibodies to lipoprotein lipase and dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:2957-2963.
  24. de Carvalho JF, Borba EF, Viana VS, Bueno C, Leon EP, Bonfa E. Anti-lipoprotein lipase antibodies: a new player in the complex atherosclerotic process in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2004;50:3610-3615.
  25. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1071-1077.
  26. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *Engl J Med* 1999;340:115-126.
  27. Borba EF, Bonfa E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anti-cardiolipin antibodies. *Lupus* 1997;6:533-539.
  28. Ilowite NT, Samuel P, Ginzler E, Jacobson MS. Dyslipoproteinemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988;31:859-863.
  29. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Hallett DC. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:2137-2143.
  30. de Carvalho JF, Bonfá E, Borba EF. Systemic lupus erythematosus and "lúpus dyslipoproteinemia". *Autoimmun Rev* 2008;7:246-250.
  31. Borba EF, Carvalho JF, Bonfá E. Mechanisms of dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol* 2006;13:203-208.
  32. de Carvalho JF, Borba EF, Viana VS, Bueno C, Leon EP, Bonfá E. Anti-lipoprotein lipase antibodies: a new player in the complex atherosclerotic process in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2004;50:3610-3615.
  33. WHO consultations: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. WHO/NCD/NCS/992:31-33.
  34. Lopes HF. Síndrome Metabólica: aspectos históricos, prevalência, e morbidade e mortalidade. *Rev Soc Cardiol* 2004; 4:539-543.
  35. Alberti RG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-553.
  36. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-223.
  37. Harano Y, Ohgaku S, Hidaka H, et al. Glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45: 1124-1127.
  38. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979;236:E667-677.
  39. Caumo A, Vicini P, Cobelli C. Is the minimal model too minimal? *Diabetologia* 1996;39:997-1000.
  40. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993;137:959-965.
  41. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
  42. 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;285:2486-2497.
  43. World Health Organisation, Western Pacific Region, The Asia-Pacific Perspective. Redefining Obesity and its Treatment, WHO/IASO/IOTF (2000).
  44. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Bmj* 1995;311:158-161.

45. Alberti KGMM, Eckel RH, Scott M, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
46. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. *Atherosclerosis* 2005;181:101-108.
47. Ford ES, Abbasi F, Reaven GM. Prevalence of insulin resistance and the metabolic syndrome with alternative definitions of impaired fasting glucose. *Atherosclerosis* 2005;181:143-148.
48. Rosenbaum P, Gimeno SG, Sanudo A, Franco LJ, Ferreira SR. Analysis of criteria for metabolic syndrome in a population-based study of Japanese-Brazilians. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:352-359.
49. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, et al. The metabolic syndrome: a concept hard to define. *Arch Med Res* 2005;36:223-231.
50. Rodriguez A, Muller DC, Engelhardt M, Andres R. Contribution of impaired glucose tolerance in subjects with the metabolic syndrome: Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Metabolism* 2005;54:542-547.
51. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M. Hypertension is the most common component of metabolic syndrome and the greatest contributor to carotid arteriosclerosis in apparently healthy Japanese individuals. *Hypertens Res* 2005;28:27-34.
52. Bo S, Gentile L, Ciccone G, et al. The metabolic syndrome and high C-reactive protein: prevalence and differences by sex in a southern-European population-based cohort. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:515-524.
53. Chung CP, Avalos I, Oeser A, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis* 2006; 66: 208-214.
54. Azevedo GD, Gadelha RG, Vilar MJ. Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: lower prevalence in Brazil than in the USA. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1542.
55. Sabio J, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Jáimez MEZ J, et al. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus* 2008; 17: 849-859.
56. Pereira RM, de Carvalho JF, Bonfá E. Metabolic syndrome in rheumatological diseases. *Autoimmun Rev* 2009; 8:415-419.
57. Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 1994;96:254-259.
58. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-1719.
59. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001;103:926-933.